

Aort darlığının kateter yoluyla tedavisi

Percutaneous treatment of aortic stenosis

Dr. Tolga Aksu, Dr. Uygur Çağdaş Yüksel,[#] Dr. Murat Tuzcu[#]

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara;

[#]Cleveland Clinic, Kardiyovasküler Tıp Bölümü, Cleveland, ABD

Yaşlanan nüfusla birlikte aort darlığı küresel bir epidemiyi halini almış ve endüstrileşmiş ülkelerde hipertansiyon ve koroner arter hastalığının ardından en sık gözlenen yapısal kalp hastalığı haline gelmiştir. Hastaların genellikle ileri yaşta olması ve çok ciddi ek sorunlarının bulunması cerrahi tedaviyi önemli oranda kısıtlamaktadır. Balon aort valvüloplasti uzun dönemde beklenen verememiş, kullanımını geçici iyilik sağlama veya cerrahiye köprü amacıyla sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, cerrahiye uygun olmayan hastalara yeni bir tedavi seçeneği olarak perkütan aort kapak değiştirme gündeme gelmiştir. 2002 yılında bildirilen ilk insan uygulamasının ardından, transkateter aort kapak yerleştirme tedavisinde geçtiğimiz yıllarda başdöndürücü gelişmeler yaşanmış ve elde edilen sonuçlar geleceğe ümitlenmeye neden olmuştur. Bu derlemede transkateter aort kapak değiştirme tedavisinin günümüze kadar olan gelişimi anlatılmakta ve ciddi aort darlığı olan hastalarda kullanımı konusunda geleceğe yönelik bir perspektif çizilmeye çalışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Aort kapağı darlığı/cerrahi; kalp kateterizasyonu; kalp kapağı protezi.

Nüfusun yaş ortalamasının yükselmesi ve yaşam beklentisinin artması, aort darlığı (AD) olan hasta sayısında belirgin bir artışı beraberinde getirmiştir.^[1] Amerika Birleşik Devletleri kayıtlarına göre toplumun %2'sinde ciddi AD vardır.^[2] Yaşlanma ile birlikte ciddi AD sıklığı da artmaktadır (65-75 yaş, 75-85 yaş ve 85 yaş üzeri bireylerde sırasıyla %1.3, %2.4 ve %4).^[2] Hastalık bir kez semptomatik olduktan sonra, medikal tedavi hızla kötüleşen prognozu değiştirememektedir; bir yıllık ve beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %60 ve %32'dir.^[3]

Günümüzde bu grup hastalarda standart tedavi şekli aort kapağının ameliyatla değiştirilmesidir. Bir-

Aortic stenosis has emerged as a global pandemic with the ageing population and has become the third leading cause of structural heart disease after hypertension and coronary artery disease in industrialized countries. Older age and presence of serious comorbid conditions make surgery prohibitively risky in a large group of patients. The long-term results of balloon aortic valvuloplasty have been unsatisfactory, limiting the use of this procedure to only palliation or as a bridge to surgery. Percutaneous aortic prosthetic valve implantation has emerged as a new treatment modality for patients who are not eligible for surgery. After the first successful human application in 2002, transcatheter aortic valve implantation has undergone dramatic technological improvements, yielding highly promising results. This review presents an outline on the ongoing evolution of transcatheter aortic valve implantation in an attempt to provide insight into its future use in the clinical management of severe aortic stenosis.

Key words: Aortic valve stenosis/surgery; heart catheterization; heart valve prosthesis.

leşik Devletler'de her yıl 50 binden fazla hastaya ciddi AD nedeniyle cerrahi uygulanmaktadır.^[4,5] Altmış beş yaş üzeri hasta grubunda cerrahi ile hastane içi mortalite oranının %13'lere kadar yükseldiği bildirilmiştir.^[4,6] Ek olarak, ciddi AD'li hastaların büyük bir yüzdesi, ileri yaş ve eşlik eden ciddi hastalıklar nedeniyle cerrahlar tarafından ameliyat için çok yüksek riskli ya da ameliyat edilemez olarak kabul edilmektedir.^[7-11] Lung ve ark.^[12] 75 yaş üzeri hastaların %33'ünün açık kalp cerrahisi için çok yüksek riskli kabul edildiğini ve tedavisi bırakıldığını bildirmişlerdir.

Cerrahiye seçenек olma düşüncesiyle ortaya çıkan balon aort valvüloplasti (BAV), işlem sonrasında çok

yüksek oranda yeniden daralma gözlenmesi ve bir yıllık sağkalımda değişiklik olmaması nedeniyle günümüzde kılavuzlarca geçici iyilik sağlamaya yönelik ya da cerrahi tedaviye köprü olarak Sınıf 2b endikasyon ile önerilmektedir.^[4,13-17]

Bu grup hastaların tedavisindeki eksikliği gidermek amacıyla, daha az invaziv ve uzun dönem sonuçları iyileştirebilecek yeni bir tedavi şekli olarak, İngilizce adı “Transcatheter aortic valve implantation” olan transkateter aort kapak yerleştirme (TAKY) yöntemi geliştirilmiştir.

Bu derlemede, aort darlığının tedavisinde kateter tedavisinin günümüzdeki yerini ve gelecekte bizi neyin beklediğini değerlendirmeyi amaçladık.

Balon aort valvüloplasti

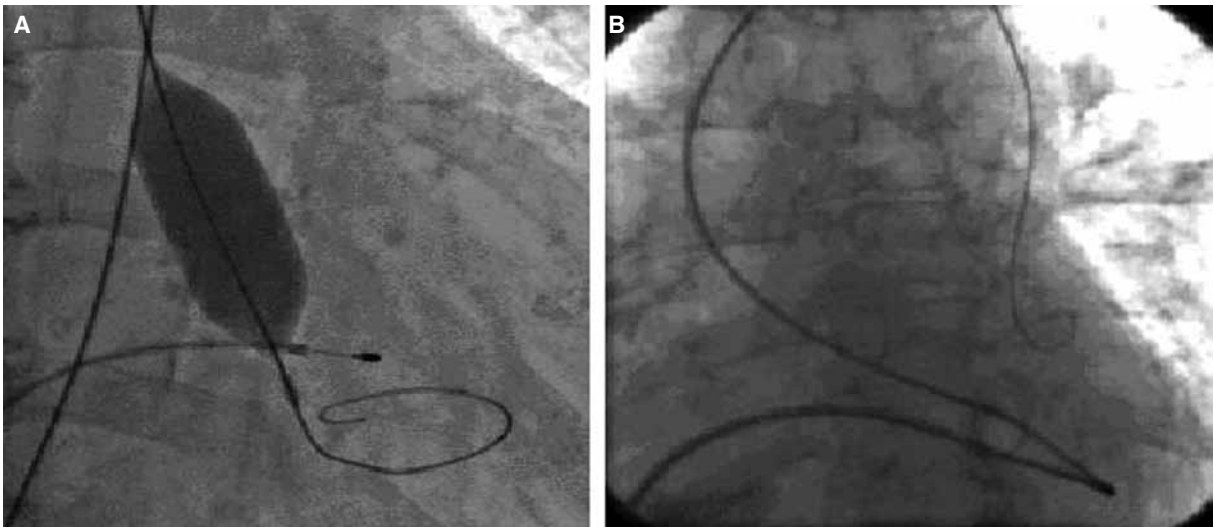
Erişkinde ilk BAV işlemi 1985 yılında Fransa’da Alain Cribier tarafından uygulanmış, ulaşılan kapak alanı ve ortalama gradiente gözlenen düzleme cerrahiye göre daha az olmasına rağmen BAV’nin güvenilir olduğu belirtilmiştir.^[18] Yirmi yıldan uzun bir süre geçmesine karşın, gelişmiş balon tasarımları ve yeni kılavuz teller gibi gelişmiş tekniklerin kullanımı dışında işlemde ciddi bir değişiklik olmamıştır.^[19]

Balon aort valvüloplasti için antegrat ve retrograt olmak üzere iki teknik kullanılmaktadır.

Retrograt yaklaşım. En sık kullanılan teknik olan bu yaklaşımda kateter femoral arterden gönderilir ve aort kapağına kadar ilerletilir. Geniş çaplı kılıfların çapı dar olan femoral arterlere yerleştirilmesindeki güçlük bu tekniğin en önemli dezavantajını oluşturmaktadır.^[19] Bu teknikte, kılavuz tel ile aort kapak geçildikten sonra, tel üzerinden hasta özelliklerine

bağlı olarak 18-25 mm arasında değişen çaplarda balon ilerletilir. Aort kapak üzerinde balonun doğru pozisyona yerleştirildiğinden emin olmak için floroskopi ve aortografi yanında transözofageal ekokardiyografi kullanılır. Transözofageal ekokardiyografi özellikle ciddi kalsifikasyon bulunmayan olgularda yararlı bir tekniktir ve en önemli avantajları kolay uygulanabilir olması ve radyasyon içermemesidir. Balonun doğru yerde olduğu doğrulandıktan sonra, sağ ventriküle yerleştirilen bir kalp pili yardımı ile kalp hızı 180-220/dk olacak şekilde artırılarak ortalama kan basıncı 50 mmHg’nın altına kadar düşürülür ve balonun kalp hareketleri ile yerinin değişmesi engellenir ve balon şişirilir (Şekil 1a). Birkaç saniye içinde balon indirilir ve kalp pili kapatılır. Gerekirse bu işlem tekrarlanır. İşlem sonucunu kontrol etmek amacıyla sol ventrikül ile aort arasındaki basınç farkı ölçülür. İstenen basınç düşüşü sağlanması durumunda, kontrol basınç kayıtları alınıp gerektiğinde aort kökü anjiyografisi yoluyla komplikasyon olmadığı kesinleştirilerek işleme son verilir. Yeterli basınç düşüşü sağlanamaması durumunda ise aynı işlem daha büyük bir balon ile tekrarlanabilir.

Antegrat yaklaşım. Antegrat yaklaşım, retrograt girişimle görülebilen, özellikle girişim yerinde gözlenebilen damar komplikasyonlarını azaltmak için geliştirilmiştir. Bu teknikte femoral venden girişim yapılır ve transeptal ponksiyon yoluyla sol atriyuma ulaşılır. Ardından, önce mitral kapak üzerinden sol ventriküle, oradan da aort kapak üzerinden aorta kılavuz tel ilerletilir (Şekil 1b).^[20] Sonrasında balon yerleştirilmesi ve şişirilmesi retrograt yaklaşımda olduğu şekilde gerçekleştirilir. Eisenhauer ve ark.^[21] daha çok mitral valvüloplasti amacıyla kullanılan Inoue balo-



Şekil 1. (A) Retrograt teknik, (B) antegrat teknik.

nunu antegrat girişimde kullanmışlar ve, konvansiyonel balonlarla karşılaştırıldığında, işlem sonrası aort kapak alanının daha yüksek olduğunu, balon şişirme ve indirme sürelerinin kısaldığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, bu teknik retrograt yerleşime göre daha karmaşıktır ve katetere bağlı kardiyak hasar riski, özellikle de mitral kapağın zarar görme riski daha yüksektir.

Balon aort valvüloplasti ile ilgili kayıt çalışmaları. Bu yöntemle ilgili dönüm noktası niteliğinde iki kayıt çalışması vardır: National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) çalışması ve Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry çalışması.^[14,22]

NHLBI kayıt çalışmasında, ciddi AD'li ve yaklaşık %80'i operatörlerce cerrahiye uygun bulunmayan 674 hastaya BAV uygulanmıştır. Çalışma sonunda sol ventrikül-aort arasındaki ortalama basınç farkı 55 ± 21 mmHg'den 29 ± 13 mmHg'ye gerilerken ($p < 0.0001$) aort kapak alanı (AKA) 0.5 ± 0.2 cm²'den 0.8 ± 0.3 cm²'ye yükselmiştir ($p < 0.0001$). Mansfield çalışmasında da, ciddi AD'li ve cerrahi riski yüksek olan 492 hastada ortalama basınç farkı 60 ± 23 mmHg'den 30 ± 13 mmHg'ye gerilerken ($p < 0.05$), AKA 0.5 ± 0.18 cm²'den 0.82 ± 0.3 cm²'ye yükselmiştir ($p < 0.05$). NHLBI'de bir aylık takip sonunda hastaların %75'inde NYHA (New York Heart Association) fonksiyon sınıflamasında en az 1 derece düzleme izlenmiştir. Mansfield çalışmasında ise bir yıl sonunda kalp yetersizliği semptom sıklığında %20 azalma görülmüştür.^[23]

Her iki çalışmada da BAV'ye bağlı akut komplikasyon ve mortalite riski yüksek bulunmuştur (NHLBI'de sırasıyla %25 ve %3; Mansfield'de %20.5 ve %5). En sık görülen komplikasyon olan damar giriş yeri yaralanması NHLBI'de %23, Mansfield'de ise %11 oranında bildirilmiştir. Başarılı BAV sonrası bir yıllık sağkalım oranı NHLBI'de %55, Mansfield'de ise %64 bulunmuştur.^[16,23]

Günümüzde BAV'nin tıbbi tedaviye göre mortaliteyi azalttığını gösteren herhangi bir randomize kontrollü çalışma yoktur. Bununla birlikte, ilk kayıt çalışmalarında bildirilen yüksek komplikasyon ve mortalite oranları daha yeni tarihli çalışmalarda belirgin olarak azalmıştır. Eltchaninoff ve ark.^[24] ciddi AD'li 80 yaş üzeri 86 hastaya BAV uygulamışlar, girişimle ilgili mortalite oranını %2.2 olarak bildirmişler, vasküler komplikasyon gözlememişlerdir.

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada ise 80 hastaya (ort. yaş 81) BAV uygulanmış, işleme bağlı mortalite gözlenmezken, vasküler komplikasyon oranı %9 bulunmuştur.^[25]

Antegrat ve retrograt yaklaşımların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise işleme bağlı mortalite ve vasküler yaralanmaların da dahil olduğu önemli komplikasyonlar açısından fark saptanmazken, antegrat yaklaşımla ulaşılan AKA'da ve işlemde kullanılan balon çapında %20 artış ($p = 0.05$) bildirilmiştir.^[26]

Balon aort valvüloplastinin AD tedavisinde cerrahiye bir seçenek olamamasının asıl nedeni, işlem sonrası bir yılda %80'ler düzeyine ulaşabilen tekrar daralmadır.^[27,28] Bu durumun üstesinden gelmek amacıyla ilk olarak BAV girişiminin tekrarı gündeme gelmiştir. Agarwal ve ark.^[29] BAV uygulanan 212 hastayı geriye dönük olarak incelemişler, girişimin tekrarlandığı hastalarda bir kez BAV uygulanan hastalara göre ek bir komplikasyona rastlamamışlar ve üç yıllık sağkalımda iyileşme gözlemişlerdir.

Diğer bir yöntem ise, perkütan BAV'yi takiben dışarıdan radyasyon uygulamasıdır; 20 hastanın incelendiği RADAR pilot çalışmasında, bir yıl sonunda tekrar daralma hızı düşük doz radyasyon grubunda %30, yüksek doz radyasyon grubunda %11, toplamda ise %21 bulunmuştur.^[28]

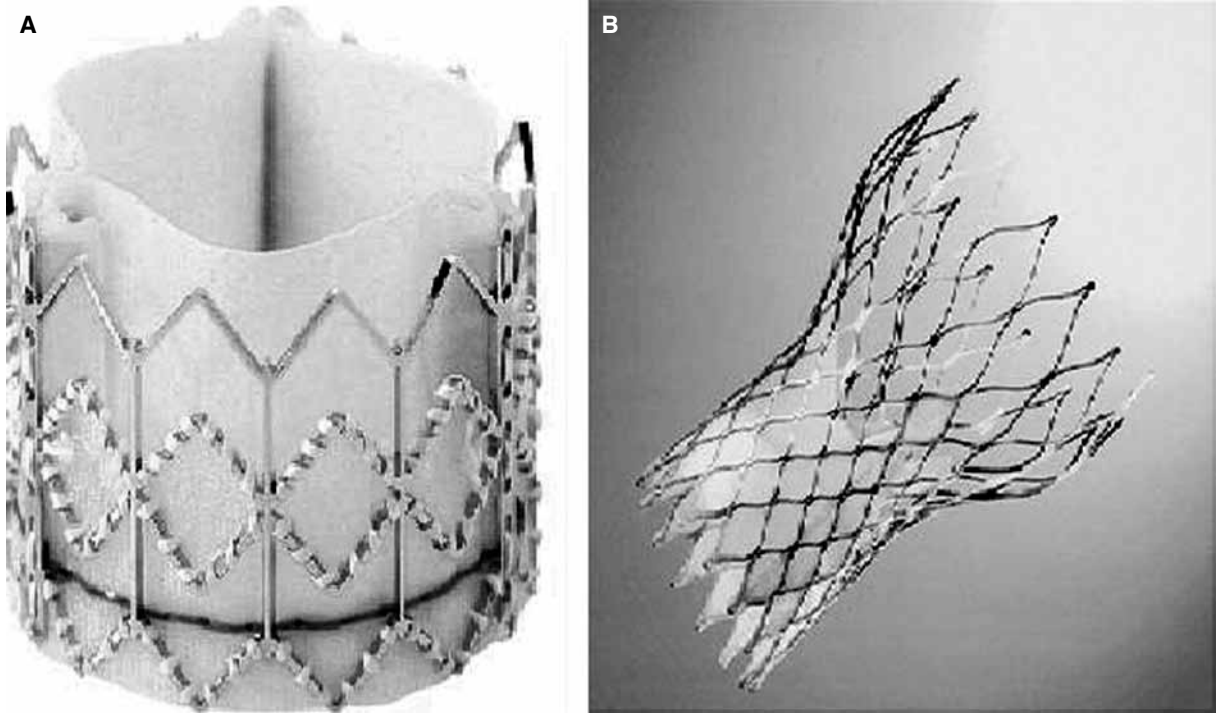
Balon aort valvüloplasti sonrası yeniden daralmaya karşı ilaç tedavisi, koroner arter hastalığında yoğun olarak kullanılan ilaç kaplı stentlerden kazanılan deneyimin AD'li hastalara uyarlanması düşüncesinden ortaya çıkmıştır. Ancak, bugüne kadar bu yolla tedaviyi araştıran ciddi bir çalışma bulunmamaktadır.^[30]

Son olarak geliştirilen ve bugün için cerrahiye seçenek olabilme yolunda en fazla umut veren tedavi yöntemi TAKY girişimidir.

Kateter yoluyla aort kapak yerleştirme

Transkateter aort kapak yerleştirme ile ilgili ilk ciddi deneyim, 1992'de Andersen ve ark.^[31] tarafından bir hayvan modelinde, kateter ucundaki stent kapağın damar içerisinden ilerletilmesidir. Bu tarihten sonra başka araştırmacılar da değişik özelliklerde biyoprotetik kapakları hayvan modellerinde perkütan yolla başarıyla yerleştirmişlerdir.^[32-34]

Bu yöntemin insanda ilk uygulaması ise 2002 yılında Cribier ve ark.^[35] tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve büyük çaplı çalışmalarda etkinliği araştırılan iki kapak türü vardır. (1) Balon ile genişletilen (balloon-expandable) kapaklar: Cribier-Edwards ve Edwards Sapien kapak (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, ABD), (2) kendiliğinden genişleyen (self-expanding) CoreValve cihazı (Medtronic, Minneapolis, ABD) (Şekil 2).



Şekil 2. (A) Cribier-Edwards kapak, (B) CoreValve cihazı.

Bu kapaklar antegrad, retrograd ve transapikal olmak üzere üç farklı teknikle yerleştirilmektedir (Şekil 3).

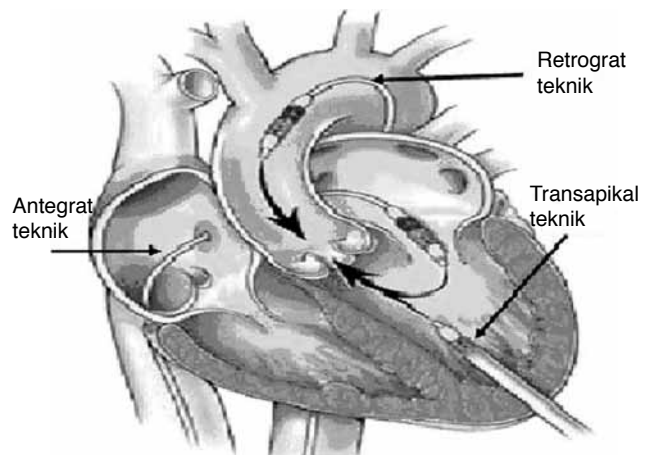
Cribier-Edwards kapak. İlk kuşak biyoprotetik kapak olan Cribier-Edwards kapaklar, paslanmaz çelik stent içerisine dikilen ve at perikardından imal edilen üç yaprakçıklı kapaklardır. Özel olarak imal edilmiş bir mekanik sıkıştırma cihazı sayesinde 3 cm uzunluğunda ve isteğe göre 22-26 mm genişliğinde balon üzerine yerleştirilir (NuMed Inc, Hopkinton, NY- ABD) Bu kapak antegrad, retrograd ve apikal yollarla yerleştirmeye uygundur.^[36-39]

Transkateter aort kapak yerleştirme ile ilgili ilk olgu serisi Cribier ve ark.na^[40] aittir. Ciddi AD'li ve NYHA sınıf 4 semptomu olan, çok yüksek risk nedeniyle iki ayrı cerrah tarafından açık kalp ameliyatına uygun bulunmayan altı hastaya uygulanmıştır.

Teknik, BAV kısmında anlatılana benzer bir yolla femoral ven üzerinden 24 F kılıf yardımıyla antegrad teknikle transseptal ulaşımı içermekte ve 22 mm balon ile valvüloplasti sonrası hastanın kendi kapağının üzerine Cribier-Edwards kapağın yerleştirilmesinden oluşmaktadır.

Ağustos 2003'de aynı ekip tarafından, cerrahi seçeneği olmayan son evre AD'li hastalarda TAKY'nin yapılabilirliği ve güvenliğinin araştırıldığı I-REVIVE kayıt çalışması (Initial Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe) baş-

latılmıştır. Ancak, perkütan kapak teknolojisindeki hızlı yenilikler nedeniyle çalışma protokolünde bazı değişiklikler yapılmış ve çalışma RECAST (Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment) adıyla devam ettirilmiştir. İlk altı hastanın özelliklerine benzer özelliklerde 32 hastaya antegrad veya retrograd tekniklerle TAKY uygulanmış, 27 hastaya başarıyla kapak takılmıştır (antegrad teknikle 23/27 hasta, retrograd teknikle 4/7 hasta).^[37] Retrograd teknikte, femoral arterden 24 F kılıf yardımıyla aort kapağına, retrograd BAV kısmında anlatılan şekilde 22 mm balon ile valvüloplasti yapılarak doğal kapak



Şekil 3. Perkütan aort kapak değişirmenin üç uygulama yolu şematik olarak gösterilmekte.

üzerine prostetik kapak yerleştirilmiştir. Yapılabilirlik ölçütleri olarak hemodinamik iyileşme sağlama (ortalama transaortik gradiyente %30'un üzerinde azalma), koroner arter ağzlarının altına yerleştirilebilme ve ciddi aort yetersizliğinin (AY) bulunmaması alınırken, güvenlik son noktasını önemli istenmeyen olaylar (ölüm, miyokart enfarktüsü, acil kalp cerrahisi ve serebrovasküler olay) oluşturmuştur. Evre 4 paravülüler AY izlenmezken, yalnızca beş hastada evre 3 AY görülmüş, bir hafta sonunda sol ventrikül fonksiyonunda, en fazla ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında olan hastalarda olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzelme izlenmiştir. Başarılı yerleştirme yapılan 27 hastanın altısında işleme bağlı komplikasyon görülmüş, geri kalan 21 hastada fonksiyonel sınıfta belirgin iyileşme saptanmıştır. Yirmi dört ay sonunda bu hastaların 11'i yaşıyor iken, ortalama kapak alanları korunmuştur. Otuz günlük önemli istenmeyen olay oranı %26 bulunmuş, cihaz ile ilişkili ölüm saptanmamıştır. Dikkate alınması gereken önemli bir nokta, çalışmaya alınan bu hastalarda Parsonnet cerrahi risk skorunun 47, EuroSCORE'un 12 olması ve bu değerlerin kalp cerrahisinde sırasıyla %25 ve %20'nin üzerinde 30 günlük mortaliteye karşılık gelmesidir. Antegrat teknikte başarısız olunan dört olgunun ikisinde işlem sonrasında kapağın yerinden oynadığı görülmüş, her iki hastada da işlem hemodinamik bozulma olmadan sonlandırılmıştır. İki hasta ise kılavuz telin mitral kapaktan geçmesi sırasında ortaya çıkan mitral yetersizliğine tahammül edememiştir. Retrograt teknikte ise başarısızlık üç olgunun birinde kateterin aort kapağa ulaşmamasından, iki olguda ise aort kapağın geçilememesinden kaynaklanmış, bu hastalardan birine daha sonra antegrat yolla başarılı yerleştirme yapılmıştır. Antegrat teknikte işlem süresi I-REVIVE ve RECAST için sırasıyla 164±38 dk ve 130±30 dk iken, yalnızca I-REVIVE'da başvuru retrograt teknikte 96±23 dk bulunmuştur.

Webb ve ark.^[41] Edwards Sapien kapak kullanarak TAKY uyguladıkları 168 hastada başarı oranını %94.1 olarak bildirmişlerdir. Bu hastalarda ortalama yaş 84, ortalama EuroSCORE değeri %20'nin üzerindedir. İşleme ilgili mortalite %1.3, 30 günlük mortalite ise %11.3 bulunmuştur. Hastaların ilk yarısında %14.3 olan 30 günlük mortalitenin ikinci yarısında %8.3'e düşmesi öğrenme eğrisinin önemini vurgulamaktadır. Kapak yerleştirilen tüm hastalarda fonksiyonel kapasitede düzelme izlenmiştir.

Lichtenstein ve ark.^[42] aorto-iliyak sorunlar nedeniyle perkütan aort kapak değiştirme (AKD) için uygun bulunmayan yedi hastaya transapikal yolla

Cribier-Edwards kapak yerleştirmişlerdir. Bu teknikte apeks palpasyon, floroskopi ve ekokardiyografi ile belirlendikten sonra kaburgalar arasından küçük bir kesi ile torakotomi yapılır. Sol ventrikül apeksine işlem sonrasında kapamak üzere dikişler konur. Sol ventrikül bu şekilde hazırlandıktan sonra iğne ve kılavuz tel ilerletilir ve ardından geniş bir kılıf yerleştirilir. Kapağı taşıyan sistem bu yolla daralmış aort kapağına ilerletilerek yerleştirilir. Tekniğin avantajı aort kapağa doğrudan ulaşma izni vermesi, böylece periferik vasküler hastalığı, önemli vasküler komplikasyon veya tamir öyküsü olan hastalarda geniş kılıf yerleştirilmesinde karşılaşılabilecek zorlukların ve olası komplikasyonların önüne geçilmesidir.^[42,43] Bununla birlikte, sol ventrikül apeksinin delinmesinin gerekmesi, ventriküler yeniden şekillenme, sol ventrikül gerçek ya da yalancı anevrizması ve perikardit gibi komplikasyonlar için bir risk oluşturmaktadır.^[44] Pnömotoraks, malign ventrikül aritmileri ve koroner arter hasarı da işleme bağlı oluşabilecek diğer mekanik sorunlardır. Ayrıca, göğüs tüpü yerleştirilmesi ve genel anestezi gerekliliği de önemli sakıncalar olarak öne çıkmaktadır.^[43,44]

Lichtenstein ve ark.^[42] transapikal yolla kapak yerleştirme uyguladıkları yedi hastanın tümünde işlem başarılı olmuş ve işleme bağlı ölüm olmamıştır. Bu çalışmadan kısa bir süre sonra Walther ve ark.^[45] transapikal yerleştirme gerçekleştirdikleri 30 hastanın sonuçlarını yayımlamışlardır. Yirmi dokuz hastada yerleştirme başarılı olurken, yalnızca bir hastada sternotomi gerekmiştir. İşlem ile ilişkili mortalite izlenmemiş ve tüm hastalarda ekokardiyografik olarak hemodinamik düzelme sağlanmıştır.

CoreValve cihazı. İlk kuşak CoreValve kapaklar kendiliğinden genişleyen 50 mm uzunluğunda nitinol stent üzerine dikilen sığır perikardından yapılan üç yaprakçıktan oluşmaktadır ve bugüne kadar yalnızca retrograt yolla yerleştirilmiştir. Halen kullanılmakta olan stentler 26x53 mm ve 29x55 mm boyutlarındadır. Protezin alt parçası yüksek genişleme radyal kuvvetine sahip olup geri kaçmanın önlenmesini sağlarken, orta parçası kapağı taşır ve koroner arterlerin kapsanmaması için boyutu kısıtlanmıştır.^[46] Üst parçası stenti çıkan aortta sabitlemek amacıyla genişletilmiştir ve bu yolla longitudinal stabilite sağlanmıştır.

CoreValve cihazının Cribier-Edwards kapaktan asıl farkı kendiliğinden genişleyebilmesidir; bu özellik ile farklı aort boyutlarına uyumun artırılması, cihazın konduğu yerden hareketinin ve embolizasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. İlk kuşak kapaklar taşıyıcı sistem için 24 F kılıf gerektirirken, ikinci

ve üçüncü kuşak kapaklar domuz perikardından yapılmıştır ve sırasıyla 21 F ve 18 F kılıfa uygun hale getirilmiştir.^[38,47] Ayrıca, kapağın üst parçası daha da genişletilerek çıkan aorta tespiti artırılmıştır.

CoreValve cihazı ile ilk başarılı yerleştirme Grube ve ark. tarafından 73 yaşında bir kadın hastaya uygulanmıştır. Aynı grup bir yıl sonra, ciddi AD'li ve kötü fonksiyonel kapasitesi kötü olan 25 hastaya ait olgu dizisini yayımlamıştır.^[46,47] Bu hastaların 21'ine (%84) başarılı yerleştirme uygulanmış, 30 günlük takip sonunda ortalama aort gradyentinde ciddi azalma ve fonksiyonel kapasitede düzelleme sağlanmış, işlem sonrası ortalama AY derecesi işlem öncesine göre değişmemiştir.^[47]

İkinci ve üçüncü kuşak CoreValve kapakların kullanıldığı bir başka çalışmada, 86 hastada benzer sonuçlar elde edilmiş, işlem sonrası AY derecesinde değişiklik olmadan aortik gradyentte belirgin azalma görülmüştür. İşlem ile ilişkili mortalite %6, 30 günlük mortalite %12 olarak bildirilmiş; bu oranlar hastaların hesaplanan cerrahi mortalitesinden belirgin derecede düşük bulunmuştur.^[38] Başka araştırmacılar tarafından CoreValve kapak ile ilgili sunulan olgu serilerinde de benzer başarı ve komplikasyon oranları bildirilmiştir.^[48-50]

Transkateter aort kapak yerleştirme için en önemli sorun olarak kabul edilen periferik damar hastalığı olan olgularda da üçüncü kuşak CoreValve kapaklar ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Sağ femoral arter çapı 4.45 mm, sol femoral arter çapı 5.37 mm olan 80 yaşında bir kadın hastaya sol femoral arterden başarılı yerleştirme gerçekleştirilmiş, işlem sonrasında ciddi komplikasyon olmamıştır.^[51] İnfrarenal abdominal aort anevrizması nedeniyle aortobifemoral stent greft takılan 93 yaşında bir erkek hastada da sağ femoral arter yolu ile başarılı kapak yerleştirme gerçekleştirilmiştir.^[52]

Transapikal kullanıma uygun CoreValve kapak ise henüz mevcut değildir. Laborde^[50] 529 hastalık bir seride, femoral yolla erişimin mümkün olmadığı hastalarda subklavyen arter yoluyla girişim uyguladığını, 526 hastada (%99) yerleştirmenin başarılı olduğunu, 55 hastada (52 sol, 3 sağ) subklavyen ven yoluyla CoreValve biyoprotezi yerleştirildiğini ve subklavyen yerleştirme uygulanan tüm hastalarda başarılı olduğunu (%100) bildirmiştir. Bu seride femoral girişim yapılan hastaların %3'ünde ilk deneme başarısız olmuş ve aynı seansta ikinci bir kapakla yapılan denemede başarı sağlanmış, hastaların %9'unda kapağın yeniden konumlandırılması gerekmiş, %2.3 oranında

ise tamponat gözlenmiştir. Subklavyen erişim yapılan hastaların yalnızca birinde (%1.8) ikinci bir kapakla tekrar deneme yapılması gerekmiş ve yalnızca bir hastada (%1.8) tamponat gelişmiştir. Bu seriden elde edilen bulgular, aort kapağa daha iyi erişim sağlayan subklavyen girişimin, femoral erişimin güç olduğu olgularda daha iyi sonuç verdiğini ve güvenle uygulanabileceğini göstermektedir.

CoreValve kapak Wenaweser ve ark.^[51] tarafından dejenere biyoprotez kapağa bağlı ciddi AY'si olan 80 yaşında bir hastaya başarıyla yerleştirilmiş, işlem sonrası AY ve hemodinamide belirgin düzelleme sağlanmıştır. Ruiz ve ark.^[53] ciddi AY ve orta dereceli AD nedeniyle CoreValve kapak yerleştirilen bir hastada, kapağın sol ventrikül çıkış yolunun çok proksimaline yerleştirilmesi nedeniyle işlem sonrasında ciddi AY kaldığını, ilkinin distaline yerleştirilen ikinci CoreValve kapak ile başarılı yerleştirme sonrası üç yıllık takipte, AY ve paravalvüler yetersizlik olmaksızın kapak işlevlerinin normal bulunduğunu bildirmişlerdir. Teknik, yazarlar tarafından "kapak içinde kapak" olarak adlandırılmış, Ussia ve ark.^[54] da benzer bir teknikte bir olguda başarılı sonuç bildirmişlerdir. Bu deneyimler, özellikle kendiliğinden genişleyebilen ve bu yolla aort kapak ve aort anatomisine uyum sağlayabilen kapakların AD yanında ileride AY hastalarında da kullanım alanı bulabileceğini düşündürmektedir.

Geleneksel aort kapak cerrahisinde olduğu gibi, transkateter işlemlerde de kalıcı kalp pili ihtiyacı küçümsenmeyecek bir sorundur. Bu sorun özellikle CoreValve cihazının yerleştirildiği olgularda daha belirgindir. Yayımlanan serilerde yeni kalp pili ihtiyacı Edwards Sapien kapak için %5-8 oranında iken, CoreValve cihazı için %30'u aşmaktadır.^[55-57] CoreValve ile yüksek oranda gözlenen kalıcı kalp pili ihtiyacının, kapağın kendiliğinden genişleme özelliğinden ve yerleştirme sonrası genişlemeye devam eden kapağın AV düğümü çevresindeki dokulara daha fazla baskı oluşturmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, işlem sonrası kalp bloku olmasa bile, ilerleyen süre içinde kalıcı kalp pili yerleştirmesini gerektirecek kalp blokları ile karşılaşılacaktır.

Edwards Sapien kapak. Edwards Sapien kapak, 23 x 14.5 mm ve 26 x 16 mm boyutlarında, paslanmaz çelik stent üzerine dikişle tutturulan, Cribier-Edwards kapağın sığır perikardından oluşan bir modifikasyondur. Retrograt ve apikal yolla yerleştirme için uygundur.

Çokmerkezli kayıt çalışmaları olan REVIVAL II (tRanscatheter EndoVascular Implantation of VALves

II, ABD), REVIVE II (Registry of EndoVascular Implantation of Valves in Europe II) ve Canada Special Access çalışmaları, AKA $<0.8 \text{ cm}^2$ ve EuroSCORE $>20\%$ olan hastalarda prosedürün güvenliği ve etkinliğini belirlemek amacıyla yapılan ilk çalışmalardır.

19-22 Mayıs 2009 tarihlerinde Barselona'da yapılan EuroPCR toplantılarında, Edwards Sapien kapağın CE belgesi alması sonrasında yapılan SOURCE (European post-CE Mark SOURCE registry) kayıt çalışmasının 30 günlük sonuçları sunulmuştur.^[57] Bu çalışmada, transfemoral (TF, 463 hasta) ve transapikal (TA, 575 hasta) yolla Edwards Sapien kapak takılan hastalarda 30 günlük ortalama mortalite 8.5% (TF için 6.3% , TA için 10.3%) olarak bildirilmiştir. İşlem başarı oranları TF için 95.6% , TA için 92.9% 'dur. Transfemoral grupta tedavi gerektiren önemli vasküler komplikasyon oranı 10.6% bulunmuştur. İnme oranı her iki grupta da benzer bulunmuş, ortalama sıklığı 2.5% olarak belirtilmiştir. Otuz günlük ortalama kalp pili gereksinimi ise 7% 'dir. Aynı toplantıda, PARTNER EU kayıt çalışması kapsamında TF yolla (61 hasta) ve TA yolla (69 hasta) Edwards Sapien kapak takılan hastaların sonuçları da sunulmuştur.^[58] Bu çalışmada başarılı yerleştirme oranı her iki grupta da 91% olarak bildirilmiştir. İşleme bağlı mortalite TF grubunda 3.3% , TA grubunda 5.8% ; 30 günlük mortalite ise TF grubunda 8.1% , TA grubunda ise 18.8% olarak belirtilmiştir. Birinci yılın sonunda tüm nedenlere bağlı ölüm oranı TF grubunda 25% , TA grubunda ise 51% bulunmuştur. Transapikal grubundaki hastaların lojistik EuroSCORE değeri (33.8 ± 14.7) TF grubundan (25.7 ± 11.5) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Otuz günlük yeni kalp pili gereksinimi TF grubunda 1.6% , TA grubunda ise 2.9% olarak bildirilmiştir.

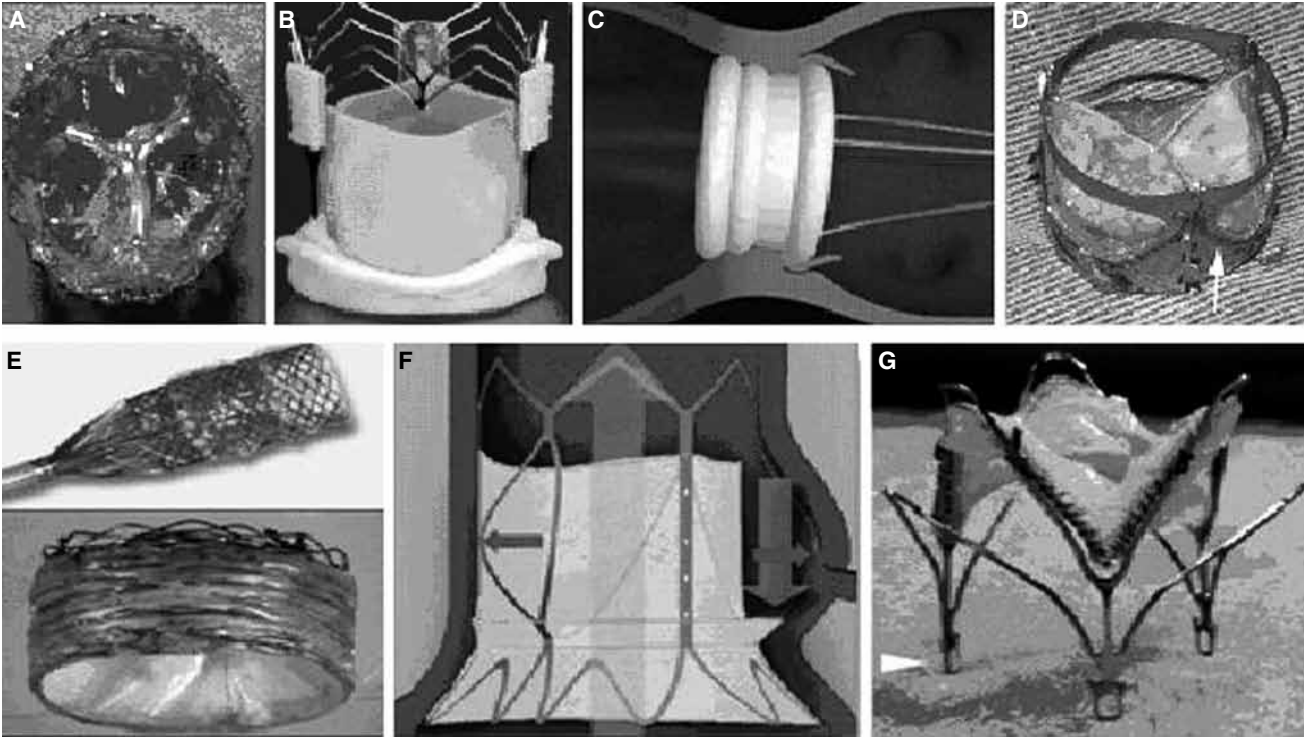
Svensson ve ark.^[59] TA yolla Edwards Sapien kapağı yerleştirilen 40 hastanın sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Otuz beş hastada (88%) işlem başarılı olurken, iki hastada cihaz embolisi nedeniyle açık AKD gerekmiş, bir hastada da ciddi AY nedeniyle sonradan AKD uygulanmış, iki hasta ise cihazın yer değiştirmesi nedeniyle kardiyopulmoner pompada kalmıştır. Otuz gün sonunda yedi hastada (17.5%), 42 ve 72. günlerde de iki hastada ölüm izlenmiştir. Ortalama 143 günlük takip sonunda altı ölüm daha izlenmiş, bunların hiçbirisi işlem ile ilişkili bulunmamış ve eşlik eden hastalıklara bağlanmıştır. Kapadia ve ark.^[60] kendi merkezlerine TAKY açısından değerlendirmek üzere sevk edilen 92 hastanın sonuçlarını yayımlamışlardır. On dokuz hasta başarılı cerrahi AKD ile tedavi edilirken, cerrahi açısından yüksek riskli bulunan 18 hastaya TAKY uygulanmış, 36 hastaya ise çeşitli neden-

lerle herhangi bir girişim uygulanmamıştır. Yüksek risk nedeniyle cerrahi uygulanmayan ve TAKY için de uygun bulunmayan 30 hasta sadece BAV ile tedavi edilirken, bunların sekizine takipte TAKY, üçüne ise cerrahi AKD uygulanmıştır. Geri kalan 19 hastaya ise, en sık neden bekleme sırasında ölüm olmak üzere çeşitli nedenlerle TAKY uygulanmamıştır. Oldukça önemli bir bulgu olarak, ortalama 220 günlük takip sonunda, AKD uygulanmayan hastalarda AKD uygulanarlara göre mortalite belirgin derecede yüksek bulunmuştur (44% ve 14%). Bu çalışma, AD hastalarının tedavisinde, ameliyat edilemez veya TAKY uygulanamaz evreye gelinceye kadar beklenmemesi gerektiğini güçlü bir şekilde göstermektedir.

Çokmerkezli ileriye dönük randomize bir çalışma olan PARTNER (Placement of AoRTic traNscatheter) çalışması Kuzey Amerika ve Kanada'da yürütülmektedir. Cerrahi ve tıbbi olarak iki ayrı tedavi kolunda 1040 hastanın alındığı bu çalışmaya hasta kabulü Ağustos 2009 sonunda tamamlanmıştır. Çalışmanın cerrahi tedavi kolunda, cerrahi AKD'nin Edwards Sapien kapağından daha üstün olup olmadığı araştırılmakta, medikal tedavi kolunda ise konvansiyonel AKD için çok yüksek riskli kabul edilen hastalarda TAKY, medikal tedavi ya da BAV ile karşılaştırılmaktadır. Esas sonuç noktası bir yıllık mortalite olan bu çalışmanın sonuçları transkateter AKD'nin gelecekteki yerini belirleyecektir.

Prelinik AKD cihazları

Halen araştırması farklı evrelerde süren perkütan kapak çeşitleri bulunmaktadır (Şekil 4). Bunlar içinde, insanda kullanımına başlanmış bulunanlardan Paniagua kapağının (Endoluminal Technology Research) paslanmaz çelik ve nitinol stent üzerine dikişlenen balonla veya kendiliğinden genişleyebilen kapak türleri vardır; Enable (ATS), AorTx (Hansen Medical), Lotus (Sadra Medical), Perceval (Sorin Group) ve Jena (JenaValve Technology) kapakları ise nitinol stent üzerine dikişlenen kendiliğinden genişleyebilen kapak yapısındadır. Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical) ise, katılaşma özelliğine sahip bir polimerin enjekte edilmesi ile genişleyebilen poliyester yapıları bir gövdeye sahiptir.^[61] Bu cihazın en önemli özelliği, cihaz bırakılmadan önce hemodinamik sonuçların değerlendirilmesine izin vermesidir. Halka şekline uygun olarak kolayca pozisyon verilebilmesi sonucunda sıkı temas sağlanmakta, böylece paravalvüler kaçaklar en aza indirilmektedir. Bu durumun sonuçları ne yönde etkileyeceği ise, henüz karşılaştırma çalışması olmadığı için tam olarak bilinmemektedir.



Şekil 4. Perkütan kapak çeşitleri: **(A)** Paniagua kapak (Endoluminal Technology Research), **(B)** Enable kapak (ATS), **(C)** Doğrudan akım kapağı (Direct Flow Medical), **(D)** AorTx kapak (Hansen Medical), **(E)** Lotus kapak (Sadra Medical), **(F)** Perceval kapak (Sorin Group), **(G)** Jena kapak (JenaValve Technology).

Henüz insan uygulamasına girmemiş, yalnızca *in vitro* ve hayvan deneyleri sonuçları bulunan kapak türleri de vardır; Heart Leaflet Technologies kapağı bunlardan biridir. Kendiliğinden genişleyebilir nitinol stent üzerine yerleştirilmiş perikarttan yapılmış yaprakçıklardan oluşmuştur. Geri alınabilir ve yeniden pozisyon verilebilir özellikte olan kapak, aort kapağın ve aort anatomisine uygun yerleşime izin vermektedir.^[62]

Zegdi ve ark.^[63] tümüyle açıldıktan sonra pozisyon değiştirmeye izin veren bir taşıma sistemi geliştirmişler ve bu yolla nitinol kendiliğinden genişleyebilen stent ile kaplı domuz aortik stentsiz biyoprotezini koyun triküspit kapağına yerleştirmişlerdir. Başlangıçta açık ya da minimal invaziv cerrahi ile yerleştirme gerektiren biyoprostetik bir kapak olan ValveXchange kapağı (ValveXchange Inc.) ise, yapısal bozulma gelişmesi durumunda kapak yaprakçıklarının perkütan yolla değiştirilmesine izin veren bir yapıdadır.^[64]

Oldukça ümit verici bir diğer teknolojik gelişme de, farklı fizik-kimyasal özelliklerde yeni materyaller geliştirmeye yarayan nanoteknolojidir. Bu şekilde üretilmiş olan PercValve kapağının (Advanced Bioprosthetic Surfaces, San Antonio, TX) protez çatısı ve yaprakçıkları nanosentez nitinolden yapılmıştır.^[65] Hayvan mode-

linde, yerleştirme sonrası iki hafta içinde endotelizasyonun başladığı gösterilmiştir. Bu yolla geliştirilen bir kapak ile, metalik protez gibi dayanıklı özellikte olmasına rağmen erken endotelizasyon sayesinde ömür boyu antikoagülan tedavi gerekmeyebilecektir.

Sonuçların yorumlanması

Transkateter aort kapak yerleştirmenin seçilebilir bir tedavi şekli olabilmesi için, işlem ile ilgili ve uzun dönem sonuçlarının medikal tedaviden daha iyi olması ve benzer risk skoru olan hastalardaki cerrahi AKD sonuçlarından daha kötü sonuçlar vermemesi gerekmektedir. Değerlendirilmesi gereken çalışma sonuçları nesnel ve öznel olarak iki grupta toplanabilir.

Nesnel sonuçlar

İşlem ile ilişkili sonuçlar (hastane içi ve ilk 30 günlük sonuçlar). Mortalite ve önemli tüm kardiyovasküler, serebral ve vasküler olaylar bu kapsamda değerlendirmeye alınmalıdır. Ayrıca, cihaza bağlı başarısızlıklar ve cihazla ilişkili komplikasyonlar da kaydedilmelidir.

Kısa dönem sonuçlar (30 gün - 1 yıl). Protez kapağın pozisyonu ve fonksiyonu yanında, sol ventrikül fonksiyonu ve diğer hemodinamik parametreler belirlenmelidir.

Uzun dönem sonuçlar (1 yıl ve üzeri). Önceden bahsedilen parametrelerin uzun dönem takibi yanında perkütan aort kapaklarının uzun dönem dayanıklılığının değerlendirilmesi gerekir. Bugün için TAKY mortalite riski çok yüksek hastalara uygulandığından, uzun dönem sonuçlar yeterince dikkate alınmamaktadır. Ancak, işlem zamanla daha düşük riskli hastalarda da uygulama yeri buldukça, uzun dönem sağkalım gibi son noktalar önem kazanacaktır. Sol ventrikül çıkım yolunun devamlı mekanik hareketinin ve çevre dokuların yeniden biçimlenmesinin uzun dönemde kapağın yerini değiştirebileceği, bunun da özellikle balonla genişletilen aort kapaklarının geç dönem sonuçlarını etkileyebileceği ve kendiliğinden genişleyebilen kapaklar ile bu sorunun üstesinden gelinebileceği ileri sürülmüştür.^[66] Bununla birlikte, balonla genişleyen kapak yerleştirilen ve üç yılı aşan bir süredir takip edilen hastalarda bu komplikasyon ile karşılaşılması. Sonlandırılmış ve halen devam etmekte olan çalışmaların uzun dönem sonuçları ve ileride farklı perkütan aort kapak tiplerini karşılaştırmak için yapılacak çalışmalar bu konuya açıklık kazandıracaktır.^[37]

Webb ve ark.nın^[41] son çalışmalarında, 168 hastanın ortanca takip süresi 7.4 ay, en uzun takip süresi ise üç yılın üzerindedir. Bu çalışmada yapısal kapak disfonksiyonu bildirilmemiş ve tekrar ameliyat ihtiyacı veya endokarditin çok nadir olduğu gözlenmiştir. En sık gözlenen geç komplikasyon, özellikle yaşlı hastalarda izlenen, antitrombotik tedaviye bağlı gastrointestinal sistem kanamasıdır. Hastaların fonksiyonel kapasitelerinde birinci aydan itibaren gözlenen iyileşmenin tüm takip süresince devam ettiği ve birinci yıl sonunda halen hayatta olan hastaların fonksiyonel kapasitelerinin sınıf I ve II düzeyinde olduğu belirtilmiştir.

Öznel sonuçlar

Tüm çalışmalar mortalite ve morbidite son noktalarına odaklanmasına rağmen, yaşam kalitesi gibi öznel son noktalar da mutlaka dikkate alınmalıdır. Hemodinamik parametrelerdeki düzelmenin yaşam kalitesinde de benzer bir düzelmeye her zaman yol açmadığı unutulmamalıdır.^[67] Fizyolojik ölçümlere sıkı sıkıya bağlılık, hastada hiçbir iyilik hissi olmamasına rağmen klinisyene tedavinin başarılı olduğu izlenimini verebilir.

Ayrıca, yapılacak çalışmalarda yalnızca cerrahi AKD ile TAKY sonuçları karşılaştırılmamalı, aynı zamanda apiko-aortik konduit yerleştirme^[68] ve robotik cerrahi^[69] gibi daha yeni cerrahi tedavilerin sonuçları da dikkate alınmalıdır.

Mevcut kanıtlar ışığında TAKY için hasta seçimi

Transkateter aort kapak yerleştirme için uygun adayların seçiminde kardiyolog, cerrah, görüntüleme uzmanı ve anestezi uzmanlarından oluşan multidisipliner bir yaklaşım uygun olacaktır. Bugün için TAKY asıl olarak izole veya ağırlıklı kalsifiye AD'li hastalar için uygun bir tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ile Avrupa Kardiyotorasik Cerrahi Derneği'nin ortak yayımladığı bir bildirmede TAKY için hasta seçiminde dört aşamalı bir yaklaşım önerilmiştir.^[70] Buna göre, ilk olarak ciddi AD varlığı doğrulanmalı ve ciddi semptomatik hastalar değerlendirmeye alınmalıdır. Bu gruptan, cerrahi riski çok yüksek olan veya cerrahinin kontrendikasyon kabul edildiği hastalarda TAKY seçenek olarak düşünülmelidir. Ayrıca, yukarıdaki ölçütleri karşılayan hastalarda TAKY işleminin uygulanabilirliğinin değerlendirilmesi ve işleme kontrendikasyon oluşturabilecek durumların bulunmadığının gösterilmesi gerekmektedir.

Transkateter aort kapak yerleştirme için genel kontrendikasyonlar:^[70]

- Aort halkasının balon ile genişletilen cihazlarda <18 mm veya >25 mm, kendiliğinden genişleyen cihazlarda <20 mm veya >27 mm olması.

- Protez kapağın tam yerleştirilememesi riski nedeniyle biküspit kapak yapısı.

- Kapakta ciddi kalsifikasyon varlığı işlem sırasında koroner arterlerde tıkanıklığa yol açabileceği için, bu durum işlem öncesinde floroskopi ve çokkesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmelidir.

- Kendiliğinden genişleyen cihazlar için aortotübüler bileşkede aort kökü çapının >45 mm olması.

- Sol ventrikül apikalinde trombus varlığı

Sonuç

Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan semptomatik ciddi AD'de cerrahi AKD bugün için altın standart tedavi şeklidir. Perkütan BAV günümüzde palyatif veya cerrahi tedaviye köprü olarak önerilirken, TAKY ile ilgili ümit verici çalışma sonuçları bu tedaviyi özellikle cerrahi için yüksek riskli kabul edilen hastalarda bir seçenek olarak önümüze koymaktadır. Özellikle devam eden PARTNER çalışmasının sonuçları, perkütan BAV ve TAKY'nin AD tedavisindeki rolünü daha açık ortaya koyacaktır.

KAYNAKLAR

1. U.S. Census Bureau. United States Census 2000. Washington, DC: U.S. Census Bureau; 2001.

2. Supino PG, Borer JS, Preibisz J, Bornstein A. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin* 2006;2:379-93.
3. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-5.
4. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114:e84-231.
5. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
6. Goodney PP, O'Connor GT, Wennberg DE, Birkmeyer JD. Do hospitals with low mortality rates in coronary artery bypass also perform well in valve replacement? *Ann Thorac Surg* 2003;76:1131-6.
7. Culliford AT, Galloway AC, Colvin SB, Grossi EA, Baumann FG, Esposito R, et al. Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *Am J Cardiol* 1991;67:1256-60.
8. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:747-56.
9. Kvidal P, Bergström R, Malm T, Ståhle E. Long-term follow-up of morbidity and mortality after aortic valve replacement with a mechanical valve prosthesis. *Eur Heart J* 2000;21:1099-111.
10. Roques F, Nashef SA, Michel P; EuroSCORE study group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001;10:572-7.
11. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation* 1994;90:2891-8.
12. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714-20.
13. Cribier A, Savin T, Berland J, Rocha P, Mechmeche R, Saoudi N, et al. Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of adult aortic stenosis: report of 92 cases. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:381-6.
14. McKay RG. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry: overview of acute hemodynamic results and procedural complications. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:485-91.
15. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol* 1988;62(10 Pt 1):760-3.
16. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, et al. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994;89:642-50.
17. Kuntz RE, Tosteson AN, Berman AD, Goldman L, Gordon PC, Leonard BM, et al. Predictors of event-free survival after balloon aortic valvuloplasty. *N Engl J Med* 1991;325:17-23.
18. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7.
19. Davidson MJ, Baim DS. Percutaneous aortic valve interventions. In: Cohn LH, editor. *Cardiac surgery in the adult*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 963-71.
20. Feldman T. Transseptal antegrade access for aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:492-4.
21. Eisenhauer AC, Hadjipetrou P, Piemonte TC. Balloon aortic valvuloplasty revisited: the role of the Inoue balloon and transseptal antegrade approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;50:484-91.
22. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 1991;84:2383-97.
23. O'Neill WW. Predictors of long-term survival after percutaneous aortic valvuloplasty: report of the Mansfield Scientific Balloon Aortic Valvuloplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:193-8.
24. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R, et al. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J* 1995; 16:1079-84.
25. Shareghi S, Rasouli L, Shavelle DM, Burstein S, Matthews RV. Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients. *J Invasive Cardiol* 2007;19:1-5.
26. Sakata Y, Syed Z, Salinger MH, Feldman T. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: antegrade transseptal vs. conventional retrograde transarterial approach. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;64:314-21.
27. Feldman T, Glagov S, Carroll JD. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993;29:1-7.
28. Pedersen WR, Van Tassel RA, Pierce TA, Pence DM, Monyak DJ, Kim TH, et al. Radiation following percutaneous balloon aortic valvuloplasty to prevent restenosis (RADAR pilot trial). *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68:183-92.
29. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, Lee PC, Ashtiani R,

- Steinheimer AM, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol* 2005;95:43-7.
30. Hara H, Pedersen WR, Ladich E, Mooney M, Virmani R, Nakamura M, et al. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty revisited: time for a renaissance? *Circulation* 2007;115:e334-8.
 31. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 1992;13:704-8.
 32. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation* 2000;102:813-6.
 33. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Steps toward percutaneous aortic valve replacement. *Circulation* 2002;105:775-8.
 34. Boudjemline Y, Bonhoeffer P. Percutaneous implantation of a valve in the descending aorta in lambs. *Eur Heart J* 2002;23:1045-9.
 35. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
 36. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007;116:755-63.
 37. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1214-23.
 38. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:69-76.
 39. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Pasupati S, Carere RG, Thompson CR, et al. Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:16-21.
 40. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:698-703.
 41. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009;119:3009-16.
 42. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006;114:591-6.
 43. Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV, Carere RG, Thompson CR, Pasupati S, et al. Transapical aortic valve implantation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1194-6.
 44. Zuguchi M, Shindoh C, Chida K, Saito H, Takai Y, Yamada S, et al. Safety and clinical benefits of transsubxiphoidal left ventricular puncture. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;55:58-65.
 45. Walther T, Falk V, Borger MA, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Schuler G, et al. Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation-proof of concept. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:9-15.
 46. Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, et al. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005;66:465-9.
 47. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006;114:1616-24.
 48. Berry C, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Couture P, Basmadjian A, et al. Novel therapeutic aspects of percutaneous aortic valve replacement with the 21F CoreValve Revalving System. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:610-6.
 49. De Jaegere PP, Piazza N, Galema TW, Otten A, Soliman OI, Van Dalen BM, et al. Early echocardiographic evaluation following percutaneous implantation with the self-expanding CoreValve Revalving System aortic valve bioprosthesis. *EuroIntervention* 2008;4:351-7.
 50. Laborde JC. CoreValve revalving experience. In: ACC 2009, 58th Annual Scientific Session; March 28-31, 2009, Orlando, USA.
 51. Wenaweser P, Buellesfeld L, Gerckens U, Grube E. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic regurgitation in degenerated bioprosthesis: the first valve in valve procedure using the Corevalve Revalving system. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:760-4.
 52. Jilaihawi H, Spyt T, Chin D, Logtens E, Laborde JC, Kovac J. Percutaneous aortic valve replacement in patients with challenging aortoiliiofemoral access. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:885-90.
 53. Ruiz CE, Laborde JC, Condado JF, Chiam PT, Condado JA. First percutaneous transcatheter aortic valve-in-valve implant with three year follow-up. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:143-8.
 54. Ussia GP, Mulè M, Tamburino C. The valve-in-valve technique: transcatheter treatment of aortic bioprosthesis malposition. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:713-6.
 55. Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, Humphries KH, Allard M, Martin P, et al. Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:305-9.

56. Jilaihawi H, Chin D, Vasa-Nicotera M, Jeilan M, Spyt T, Ng GA, et al. Predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve bioprosthesis. *Am Heart J* 2009;157:860-6.
57. Thomas M. 30-day results of the SOURCE registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards Sapien valve. In: *EuroPCR 2009*; May 19-29, 2009; Barcelona, Spain.
58. Schächinger V, Lefevre T, De Bruyne B, Nataf P, Kappetein P, Wimmer-Greinecker P, et al. Results from the PARTNER EU trial: Primary endpoint analysis. Prospective multicentric European registry of transcatheter aortic valve implantation. In: *EuroPCR 2009*; May 19-29, 2009; Barcelona, Spain.
59. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, et al. United States feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg* 2008;86:46-54.
60. Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, Roselli E, Savage RM, Wallace L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:1430-5.
61. Low RI, Bolling SF, Yeo KK, Ebner A. Direct flow medical percutaneous aortic valve: proof of concept. *EuroIntervention* 2008;4:256-61.
62. Chiam PT, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:341-50.
63. Zegdi R, Khabbaz Z, Borenstein N, Fabiani JN. A repositionable valved stent for endovascular treatment of deteriorated bioprostheses. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1365-8.
64. The ValveXchange concept, features and anticipated benefits. Available from: <http://www.valvexchange.com/products/documents/VXiProductDescription.pdf>.
65. Bailey SR. Nanotechnology in prosthetic heart valves. In: *EuroPCR 2005*; May 24-27, 2005; Paris, France.
66. Ferrari M, Figulla HR, Schlosser M, Tenner I, Frerichs I, Damm C, et al. Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs. *Heart* 2004; 90:1326-31.
67. Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart* 2000; 84:211-8.
68. Gammie JS, Brown JW, Brown JM, Poston RS, Pierson RN 3rd, Odonkor PN, et al. Aortic valve bypass for the high-risk patient with aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1605-10.
69. Folliguet TA, Vanhuysse F, Magnano D, Laborde F. Robotic aortic valve replacement: case report. *Heart Surg Forum* 2004;7:E551-3.
70. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008;29:1463-70.