

Badanie PARTNER potwierdza korzyści z przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej u pacjentów ze stenozą zastawki aortalnej wykluczonych z leczenia operacyjnego

Commentary to the article:

Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *NEJM*, 2010; DOI: 10.1056/NEJMoa1008232

Łukasz Januszkiewicz

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Stenoza aortalna jest chorobą, która długo może przebiegać bezobjawowo. Po wystąpieniu pierwszych objawów następuje zwykle gwałtowne pogorszenie stanu pacjenta, skutkujące wysokim ryzykiem zgonu u osób nieleczonych. Uznana metodą terapii tego schorzenia jest chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej poprawiająca rokowanie i zmniejszająca objawy chorobowe. Operacja ta cechuje się względnie niskim ryzykiem zgonu. Jednak $\geq 30\%$ pacjentów z ciężką, objawową stenozą aortalną nie zostaje dopuszczonych do operacji z powodu zaawansowanego wieku, dysfunkcji lewej komory lub obecności innych czynników ryzyka okołoperacyjnego. Alternatywą dla tej grupy chorych jest małoinwazyjna przeszskórna metoda leczenia.

Od pierwszego zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic-valve implantation*) minęło już 8 lat i w tym okresie nastąpił szybki wzrost liczby przeszskórnych zabiegów. Ostatnie badania pokazały, że TAVI wiąże się z 25-procentową redukcją liczby zgonów w ciągu roku. Dotychczasowe próby kliniczne miały charakter obserwacyjny, bez zdefiniowania punktów końcowych i grupy kontrolnej. Nie ma dokładnych, opartych na dowodach naukowych badań oceniających korzyści wynikające z TAVI w porównaniu z klasyczną operacją. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu *The Placement of Aortic Transcatheter Valves* (PARTNER) porównywano TAVI ze standardową metodą leczenia u pacjentów wysokiego ryzyka z ciężką stenozą aortalną nieodpowiednich do leczenia operacyjnego.

Do badania włączono pacjentów z ciężką stenozą aortalną z objawami klinicznymi niewydolności serca (NYHA II–IV), u których klasyczna metoda leczenia wiązała się z wysokim ryzykiem. Ciężką stenozę zdefiniowano jako: pole powierzchni zastawki aortalnej $< 0,8 \text{ cm}^2$, średni gradient przez zastawkę $> 40 \text{ mm Hg}$, ze szczytowym przepływem $> 4,0 \text{ m/s}$. Pacjentów przydzielono do grupy, która kwalifikowała się do leczenia operacyjnego ze wskaźnikiem *Society of Thoracic Surgeons* (STS) $\geq 10\%$ bądź ze współistniejącymi schorzeniami pogarszającymi ryzyko zgonu w ciągu 30 dni po operacji o $\geq 15\%$ lub do grupy wykluczonych z operacji z powodu ≥ 50 -procentowego prawdopodobieństwa 30-dniowego zgonu lub poważnych powikłań okołozabiegowych. Wykluczono chorych z dwupłatkową zastawką aortalną i bez zwapnień na zastawce, z ostrym zawałem serca, z chorobą wieńcową wymagającą rewaskularyzacji, frakcją wyrzutową $< 20\%$, wymiarem pierścienia aortalnego $< 18 \text{ mm}$ lub $> 25 \text{ mm}$, ciężką ($> 3+$) niedomykalnością mitralną lub aortalną, przejściowym epizodem niedokrwiennym ośrodkowego układu nerwowego (TIA, *transient ischemic attack*) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, z ciężką niewydolnością nerek.

Pierwszorzędnym punktem końcowym była śmiertelność ogólna w czasie trwania badania. Wszystkich pacjentów obserwowano przez \geq rok. Zmiana z klasycznej metody leczenia na TAVI nie była możliwa. Złożony punkt końcowy składał się z hierarchicznego złożenia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub czasu do pierwszej ponownej hospitalizacji z powodu powikłań związanych z zabiegiem lub stanem wsz-

Adres do korespondencji:

stud. med. Łukasz Januszkiewicz, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: lukasz.jan.januszkiewicz@gmail.com

czepionej zastawki aortalnej. Drugorzędowe punkty końcowe objęły: zgon sercowo-naczyniowy, zmiany w klasie NYHA, współczynnik ponownych hospitalizacji związanych ze stanem zastawki lub powikłań zabiegowych, dystans pokonany w czasie testu 6-minutowego marszu, stan zastawki (oceny za pomocą echokardiografii) i wystąpienie zawału serca, udaru, ostrej niewydolności nerek, powikłań naczyniowych i krwawienia.

Między majem 2007 a marcem 2009 roku w 21 ośrodkach (17 w Stanach Zjednoczonych) do badania włączono 358 chorych z ciężką stenozą aortalną nieodpowiednich do leczenia operacyjnego i losowo włączono do grupy TAVI lub standardowej metody terapii (po 179 pacjentów). Wszystkich chorych obserwowano przez co najmniej rok (mediana 1,6 roku, maksymalny okres: 2,8 roku).

Badane grupy nie różniły się istotnie statystycznie pod względem podstawowych danych klinicznych (TAVI, leczenie klasyczne, odpowiednio: wiek 83,1; 83,2; płeć męska 45,8%; 46,9%; STS score 11,2%; 12,1%). Generalnie wszyscy pacjenci charakteryzowali się wysokim ryzykiem (STS score $11,6 \pm 6,0\%$), ale wielu z nich miało niski STS score przy dodatkowych obciążeniach, wykluczających u nich możliwość operacji [porcelanowa aorta: 15,1%; deformacje klatki piersiowej lub szkodliwe skutki napromieniowania: 13,1%; tlenozależna niewydolność oddechowa: 23,5%; kruchość (*frailty*): 23,1%].

Spośród 179 chorych z grupy TAVI u 6 (3,4%) nie przeprowadzono zabiegu implantacji zastawki (2 zmarło przed planowym zabiegiem, u 2 nie udało się wprowadzić zastawki przezudowo, u 2 zmierzony okołozabiegowo wymiar pierścienia aortalnego był zbyt duży). Po randomizacji średni czas do zabiegu wyniósł 6 dni. Podczas zabiegu lub w ciągu 24 h po nim zmarło 2 (1,1%) pacjentów, 3 (1,7%) doznało poważnych udarów, 1 (0,6%) embolizacji zastawki, a 2 (1,1%) poddano wielokrotnej implantacji zastawki (≥ 2). Żaden chory nie wymagał pilnej operacji chirurgicznej z powodu powikłań okołozabiegowych. W ciągu pierwszych 30 dni po zabiegu 11 (6,4%) ze 173 pacjentów poddanych TAVI zmarło.

Wśród 179 chorych z grupy standardowej terapii u 114 (63,7%) przeprowadzono balonową walwuloplastykę w ciągu 30 dni po randomizacji, a u dodatkowych 36 (20,1%) osób po 30 dniach od randomizacji. Mimo że wszyscy pacjenci z badania PARTNER nie byli dobrymi kandydatami do operacji, 12 (6,7%) z grupy standardowej terapii poddano wymianie zastawki aortalnej, 5 (2,8%) wszczepiono kondukt łączący koniuszek lewej komory z aortą zstępującą oraz wymieniono zastawkę, a 4 (2,2%) poddano TAVI w nieuczestniczącym w badaniu ośrodku poza Stanami Zjednoczonymi. Roczna śmiertelność w tych podgrupach wyniosła odpowiednio: 33%, 80% i 0%.

Po 30 dniach od randomizacji śmiertelność ogólna w grupie TAVI wyniosła 5,0%, a w grupie leczenia standardowego 2,8% ($p = 0,41$). Po roku obserwacji śmiertelność ogólna

(pierwszorzędowy punkt końcowy) obliczona za pomocą analizy przeżyć Kaplana-Meiera wyniosła 30,7% w grupie TAVI w porównaniu z 50,7% w grupie standardowej terapii [ryzyko względne (HR) 0,55; 95-procentowy przedział ufności (CI) 0,40–0,74; $p < 0,001$]. Współczynnik zgonów sercowo-naczyniowych w ciągu roku (analiza Kaplana-Meiera) był również niższy w grupie TAVI niż w grupie klasycznej terapii (20,5% v. 44,6%; HR 0,39; 95% CI 0,27–0,56; $p < 0,001$).

Wyższosc TAVI w odniesieniu do złożonego punktu końcowego (hierarchiczne złożenie zgonu lub ponownej hospitalizacji) potwierdzono również w analizie Finkelsteina-Schoenfelda ($p < 0,001$). Ponadto współczynnik niehierarchicznego złożenia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub ponownej hospitalizacji w obserwacji rocznej (analiza Kaplana-Meiera) wyniósł 42,5% w grupie TAVI, a w grupie standardowej terapii 71,6% (HR 0,46; 95% CI 0,35–0,59; $p < 0,001$).

Poważne udary występowały częściej w grupie TAVI niż w grupie standardowej terapii w obserwacji 30-dniowej (5,0% v. 1,1%; $p = 0,06$) oraz rocznej (7,8% v. 3,9%; $p = 0,18$). Jednak współczynnik poważnych udarów lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (analiza Kaplana-Meiera) był wciąż istotnie statystycznie niższy w grupie TAVI niż w drugiej grupie (33,0% v. 51,3% po roku; HR 0,58; 95% CI 0,43–0,78; $p < 0,001$).

Główne powikłania naczyniowe i poważne krwawienia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TAVI. Objawy chorobowe po 30 dniach, 6 miesiącach i roku występowały znacznie rzadziej w grupie TAVI ($p < 0,001$ we wszystkich porównaniach). Po roku 74,8% pacjentów z TAVI, którzy przeżyli, byli bezobjawowi lub mieli niewielkie dolegliwości (NYHA I lub II) w porównaniu z 42,0% pacjentów z grupy klasycznej terapii ($p < 0,001$). Ponadto 6-minutowy test marszu wykazał znaczącą poprawę po roku w grupie TAVI ($p = 0,002$); wynik tego badania nie zmienił się istotnie w grupie klasycznego leczenia ($p = 0,67$).

Badanie PARTNER pokazało, że klasyczna metoda terapii (wraz z walwuloplastyką balonową przeprowadzoną u 83,8% pacjentów w tej grupie) nie zmienia naturalnego przebiegu ciężkiej stenozы aortalnej; śmiertelność ogólna po roku wyniosła 50,7%, a współczynnik zgonów sercowo-naczyniowych — 44,6%. Szczególnie istotny wydaje się fakt, że przezudowe wszczepienie zastawki aortalnej okazało się lepszą terapią od metody standardowej, wyraźnie redukując śmiertelność ogólną, współczynnik zgonów sercowo-naczyniowych i współczynnik ponownych hospitalizacji. Ponadto śmiertelność 30-dniowa pacjentów z grupy TAVI [5,0% w grupie wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT, *intention-to-treat*) i 6,0% w grupie osób poddanych TAVI] nie różniła się istotnie statystycznie od grupy standardowej terapii w grupie nieodpowiedniej do operacji, mimo użycia wcześniejszych generacji systemów TAVI i niewielkiego doświadczenia operatora z TAVI. Dodatkowo TAVI wiąże się również ze znaczącą redukcją objawów chorobowych pacjentów

(oznaczanych za pomocą skali NYHA i 6-minutowego marszu). Więcej zdarzeń neurologicznych (włączając udary), poważnych powikłań naczyniowych i poważnych krwawień wystąpiło w grupie TAVI w porównaniu ze standardową terapią. Dane echokardiograficzne wskazują na doskonałą sprawność hemodynamiczną zastawki i brak pogorszenia w ciągu roku.

Bez wątplenia wykorzystanie szerokiego dostępu przegrodowego przyczynia się do częstszych powikłań naczyniowych i poważnych krwawień. Trwają badania oceniające mniejsze systemy dostarczające zastawki, które mogą pomóc zmniejszyć liczbę powikłań naczyniowych oraz pozwolić na wykonanie zabiegu u pacjentów z mniejszymi tętnicami biodrowymi i udowymi, a także ułatwić sam dostęp i jego zamknięcie.

Kłopotliwymi niekorzystnymi zdarzeniami po TAVI są udary, które występują częściej niż w grupie klasycznego leczenia. Użycie mniejszych systemów dostarczania TAVI i nowych systemów chroniących centralny układ nerwowy może zmniejszyć częstość epizodów zatorowych związanych z TAVI.

Przedstawione badanie ma kilka ograniczeń. Wyłącznie z niego ważne podgrupy pacjentów (chorych wymagających leczenia zwężeń tętnic wieńcowych oraz z chorobą naczyń obwodowych). Ocena trwałości, długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności TAVI wymaga przeprowadzenia dalszych obserwacji i badań. Wielokrotnie podkreśla się znaczenie krzywej uczenia u operatorów wykonujących ten zabieg i właśnie ten względny brak doświadczenia operatorów zaczynających przeprowadzać te procedury może przyczyniać się do powstania powikłań.

Biorąc pod uwagę niższą o 20% śmiertelność ogólną w grupie TAVI w porównaniu z terapią klasyczną, TAVI powinna być nowym standardem leczenia pacjentów z ciężką stenozą aortalną nieodpowiednich do operacji chirurgicznej. Te wyniki nie mogą być jednak ekstrapolowane na inne grupy osób ze stenozą aortalną. Należy przeprowadzić dalsze randomizowane badania w celu porównania TAVI z wymianą zastawki aortalnej u pacjentów wysokiego ryzyka ze stenozą aortalną, u których operacja stanowi alternatywę, i wśród pacjentów niskiego ryzyka ze stenozą aortalną.