

## Najnowsze doniesienia naukowe w dziedzinie kardiologii inwazyjnej – Kongres *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) Orlando, 4–6 listopada 2021 roku

Adrian Bujak, Łukasz Figiel, Jarosław D. Kasprzak

Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Artykuł jest tłumaczeniem pracy: Bujak A. et al. The latest scientific reports in the field of invasive cardiology: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) Congress, Orlando, November 4–6, 2021. 2022; 17(2): 137–140. DOI: 10.5603/0019. Należy cytować wersję pierwotną

### Streszczenie

W trakcie trzydniowego Kongresu *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT) w Orlando przedstawiono wyniki kilkunastu istotnych badań klinicznych. W niniejszym artykule przedstawiono 6 prac, które subiektywnie zostały uznane przez autorów za najistotniejsze z perspektywy lekarza klinicysty oraz zabiegowca.

Słowa kluczowe: Kongres TCT 2021, badania kliniczne, śmiertelność, bezpieczeństwo, rewaskularyzacja, stenoza aortalna, terapia przeciwplatekowa

Folia Cardiologica 2022; 17, 2: 141–144

Kongres *Transcatheter Cardiovascular Therapeutics* (TCT), organizowany przez *Cardiovascular Research Foundation* (CRF) jest uznawany za jedno z najważniejszych corocznych wydarzeń w świecie szeroko pojętej kardiologii interwencyjnej. Ostatni kongres TCT odbył się w Orlando na Florydzie 4–6.11.2021 roku w cieniu pandemii COVID-19 i ogólnoswiatowych ograniczeń sanitarnych – nie dziwi więc hybrydowa forma spotkania – część osób uczestniczyła w wydarzeniu stacjonarnie, reszta *online*. Jednocześnie w kilku pokojach prowadzone były prezentacje i dyskusje, omawiano opisy przypadków, co pozwoliło na dowolność w kwestii wyboru treści, które interesują zgromadzoną publiczność. Co ważne uczestnicy śledzący wydarzenie zdalnie mogli liczyć na roczny, bezpłatny dostęp do materiałów związanych z konferencją. Pomimo pandemicznych obostrzeń kongres TCT obfitował w niezmiernie interesujące, a niekiedy wręcz przełomowe badania kliniczne, które w subiektywnej ocenie autorów będą w istotny sposób oddziaływały na podejście klinicystów i lekarzy-zabiegowców

do leczenia inwazyjnego (i nie tylko) szeroko pojętych chorób układu sercowo-naczyniowego. Poniżej przedstawiamy sześć najciekawszych naszym zdaniem badań klinicznych prezentowanych na ostatnim kongresie TCT.

Pierwszy dzień kongresu rozpoczął się przedstawieniem badania, na wynik którego hemodynamicznie z całego świata czekali z niecierpliwością, mając na uwadze postępującą ekspansję innowacyjnych małoinwazyjnych procedur zabiegowych i zazębianie się leczenia proponowanego przez kardiologów interwencyjnych i kardiochirurgów. W badaniu FAME 3 (*Fractional Flow Reserve–Guided PCI as Compared with Coronary Bypass Surgery*) opublikowanym jednocześnie w „*The New England Journal of Medicine*” [1] porównano wyniki rewaskularyzacji naczyń wieńcowych metodą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) i pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, *coronary artery bypass grafting*) u pacjentów z wielonaczyniową chorobą tętnic wieńcowych. Pokładano wiele nadziei w sukces strategii przeznaczeniowej, szczególnie

Adres do korespondencji: lek. Adrian Bujak, Katedra i Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Władysława Biegańskiego, ul. Kniaziewiczza 1/5, 91–347 Łódź, e-mail: adbujak93@gmail.com

że dotychczasowe doświadczenia dotyczyły zabiegów przy użyciu stentów metalowych, stentów uwalniających lek pierwszej generacji oraz bez zakwalifikowania zmian w naczyniach przy użyciu oceny cząstkowej rezerwy przepływu (FFR, *fractional flow reserve*). Na tej podstawie autorzy wysnuli hipotezę, że rewaskularyzacja przezskórna z zastosowaniem nowej generacji stentów uwalniających lek antyproliferacyjny nie jest gorsza (badanie typu *non-inferiority*) niż rewaskularyzacja chirurgiczna w tej grupie chorych w jednorocznej obserwacji. FAME 3 było wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym badaniem, do którego włączono 1500 pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową zdefiniowaną jako obecność zwężeń obejmujących co najmniej 50% średnicy naczynia w co najmniej trzech gałęziach tętnic nasierdziowych bez zajęcia pnia lewej tętnicy wieńcowej, którzy następnie byli randomizowani w stosunku niemal 1:1 do grupy badanej ( $n = 757$ ), w której po potwierdzeniu istotności hemodynamicznej zwężeń metodą FFR ( $\leq 0,80$ ) wykonano PCI lub do grupy kontrolnej ( $n = 743$ ), w której wykonano CABG na podstawie wyniku badania angiograficznego. Opublikowane wyniki były zaskakujące – w 12-miesięcznej obserwacji pierwszorzędowy punkt końcowy MACCE (*major adverse cardio-cerebrovascular events*) obejmujący zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zawał serca, udar mózgu lub konieczność ponownej rewaskularyzacji wystąpił nie rzadziej w grupie pacjentów leczonych przezskórnie (10,6%) niż chirurgicznie (6,9%), nie potwierdzając hipotezy o porównywalnej skuteczności PCI wobec CABG. Częstość punktów końcowych oceniających bezpieczeństwo rewaskularyzacji (poważne krwawienia, ostre uszkodzenie nerek, arytmie – w tym migotanie przedsionków (AF, *atrial fibrillation*) i częstość rehospitalizacji w ciągu 30 dni) była istotnie wyższa w grupie pacjentów leczonych metodą CABG. W analizie podgrup zaobserwowano, że u pacjentów z niskim stopniem złożoności anatomicznej zmian w skali SYNTAX < 23 leczenie metodą PCI wiązało się z niższą częstością wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż leczenie operacyjne (5,5% vs. 8,6%), natomiast w grupach pacjentów z pośrednim i wysokim stopniem złożoności zmian w skali SYNTAX (23–32 i > 32) istotnie korzystniejsze było leczenie operacyjne – co wskazuje na utrzymany *status quo*, zgodny z aktualnymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*). Przyszłe analizy badania FAME 3 dostarczą porównań obu metod rewaskularyzacji w obserwacji długoterminowej (3- i 5-letniej).

Kolejne przedstawione badanie to praca Bo Xu i wsp. [2] FAVOR III China (*Angiographic Quantitative Flow Ratio-Guided Coronary Intervention*), opublikowana *online* tego samego dnia w „The Lancet”, oceniająca odległe wyniki PCI, do której zmiany kwalifikowane zostały na podstawie QFR (*quantitative flow ratio*). Wyżej wymieniona procedura to nieinwazyjna czynnościowa ocena cząstkowej rezerwy przepływu na podstawie trójwymiarowej analizy obrazów

angiograficznych bez konieczności użycia leków zwiększających przepływ w tętnicach wieńcowych ani wprowadzania cewnika naczyniowego do naczyń wieńcowych. W poprzednich badaniach udowodniono porównywalną wartość diagnostyczną QFR z klasycznym inwazyjnym pomiarem FFR stanowiącym obecnie standard czynnościowej analizy zwężeń w tętnicach wieńcowych. FAVOR III to badanie wieloośrodkowe, zaślepione, pozorowane (z wykorzystaniem procedury *sham-controlled*), którego kryteria kwalifikowalności obejmowały: wiek > 18 lat, stabilna lub niestabilna dławca piersiowa, przebyty zawał mięśnia sercowego nie wcześniej niż 72 godziny przed badaniem z przynajmniej jedną zmianą w naczyniach wieńcowych ze zwężeniem mieszczącym się w przedziale 50–90% w naczyniach o referencyjnej średnicy przynajmniej 2,5 mm w ocenie wizualnej (angiograficznej). Grupę 3847 pacjentów podzielono w stosunku 1:1 w celu kwalifikacji do PCI na podstawie standardowej wizualnej oceny zmian angiograficznych oraz na podstawie QFR. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych określonych jako śmierć z jakiegokolwiek przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udokumentowana niedokrwieniem konieczność rewaskularyzacji w obserwacji rocznej. Wyniki okazały się bardzo obiecujące – łączna liczba rocznych powikłań spadła z 8,8% w podgrupie leczonej klasycznie do 5,8% w grupie z QFR, co wynikało głównie z mniejszej liczby zawałów w tej populacji.

Drugi dzień obfitował w kolejne bardzo ciekawe badania. W sierpniu opublikowane zostały obszernie wytyczne dotyczące leczenia wad zastawkowych serca. Zaprezentowane na TCT 2021 wyniki stanowią niejako uzupełnienie tego dokumentu. Obecnie – według wytycznych – przezcewnikową wymianę zastawki aortalnej (TAVR, *transcatheter aortic valve replacement*) zaleca się u pacjentów starszych ( $\geq 75$  lat) lub należących do grupy dużego ryzyka chirurgicznego (ryzyko w skali STS-PROM/EuroSCORE II > 8%), a także u tych, którzy nie kwalifikują się do operacji. U pozostałych pacjentów zaleca się chirurgiczną wymianę zastawki aortalnej (SAVR, *surgical aortic valve replacement*) lub TAVR, zależnie od indywidualnej charakterystyki klinicznej, anatomicznej i zabiegowej. Pierwszym z badań była 5-letnia analiza porównawcza odległych wyników TAVR z konwencjonalną SAVR u chorych z ciężką, objawową stenozą aortalną oraz cechujących się pośrednim ryzykiem operacyjnym na podstawie badania SURTAVI (*Surgical Or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*) [3]. To międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne typu *non-inferiority*, zaprojektowane w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności TAVR i zabiegu chirurgicznego u pacjentów z objawowym, ciężkim zwężeniem aorty przy pośrednim ryzyku chirurgicznym. Podstawowe wyniki 2-letniego badania grupy 1746 pacjentów [4] spełniały kryteria równoważności pod względem bezpieczeństwa (zgon z jakiegokolwiek przyczyny lub udaru mózgu powodującego

niesprawność), niemniej jednak TAVR wiązało się z podwyższonym odsetkiem poważnych powikłań naczyniowych oraz częstszą implantacją stymulatora. W 5-letniej obserwacji badania SURTAVI nie stwierdzono różnicy w częstości umieralności z jakiegokolwiek przyczyny lub udaru mózgu prowadzącego do niepełnosprawności (stanowiące pierwszorzędowny punkt końcowy) pomiędzy ramionami TAVR i SAVR (31,3% vs. 30,8%; hazard względny 1,02; 95-procentowy przedział ufności: 0,85–1,22). Nie zaobserwowano również różnic między obiema kohortami pod względem częstości występowania zgonów, udaru mózgu i zawału mięśnia sercowego. Pacjenci poddani TAVR częściej ulegali konieczności poddania się implantacji stymulatora serca w porównaniu z SAVR (35,8% vs. 14,5%;  $p < 0,001$ ). Analiza punktowa *post hoc* przeprowadzona w okresie od 2 do 5 lat wykazała jednak niski odsetek ponownych interwencji (TAVR 1,0% w porównaniu z SAVR 1,3%;  $p = 0,60$ ) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca (TAVI 12,7% vs. SAVR 12,5%;  $p = 0,60$ ) bez istotnych różnic między dwoma ramionami, co jest zaskakującym wynikiem w odniesieniu do obserwacji prowadzonej w czasie pierwszych 2 lat, podczas których wykazano istotnie większą częstość występowania tych powikłań u pacjentów po przeprowadzonej interwencji przezcewnikowej. W badaniach echokardiograficznych wykazano, że średni gradient na zastawce aortalnej po 5 latach w grupie TAVR był niższy, a pole otwarcia zastawki aortalnej znacznie większe (2,2 cm<sup>2</sup> vs. 1,8 cm<sup>2</sup>) niż w grupie poddanej leczeniu chirurgicznemu, bez różnic między grupami we wskaźnikach jakości życia. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki te potwierdzają i rozszerzają korzystne wyniki leczenia TAVR pod względem kluczowych klinicznych punktów końcowych do 5 lat od wykonanej procedury przy podobnych wynikach leczenia przeszskórnego i chirurgicznego po dwóch latach.

Drugim badaniem o zbliżonej tematyce była 2-letnia analiza ekonomiczna badania PARTNER 3 z oceną porównawczą kosztów i potencjalnych oszczędności związanych z TAVI lub SAVR w populacji pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej o niskim ryzyku chirurgicznym (PARTNER 3: *Two-Year Economic Outcomes From a Randomized Trial of TAVR vs. SAVR in Patients at Low Surgical Risk*) [5]. Do badania zakwalifikowano 1000 pacjentów z ryzykiem STS < 4%, których następnie randomizowano w stosunku 1:1 do grupy z chirurgiczną wymianą zastawki aortalnej bądź TAVR, oceniając wyłącznie aspekt ekonomiczny. Wykazano, że wskaźnik kosztów hospitalizacji wyniósł 47 196 USD w przypadku TAVR i 46 606 USD w przypadku SAVR, podczas gdy koszty obserwacji od wypisu ze szpitala do dwóch lat były niższe w przypadku TAVR (19 638 USD) w porównaniu z SAVR (22 258 USD). Podsumowując, całkowity łączny dwuletni koszt wyniósł 66 834 USD za TAVR w porównaniu z 68 864 USD za SAVR — różnica 2030 USD. Widoczny jest niższy koszt po wykonaniu procedury TAVR pomimo znacznie wyższych kosztów samej zastawki do tejże procedury, które są niejako rekompensowane krótszym

czasem hospitalizacji oraz niższym kosztem samej procedury. Co więcej, bilans kosztów na korzyść TAVR może być jeszcze większy, jeśli ceny zastawek wszczepianych przeznaczyńowo znacznie spadną, przy założeniu zachowania nie niższej śmiertelności w trakcie dalszej obserwacji.

Przeznaczyniowe zamknięcie uszka lewego przedsionka (LAAC, *left atrial appendage closure*) to procedura znana i nierzadko wykonywana w wielu ośrodkach kardiologicznych w Polsce. Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi AF można ją rozważyć w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z AF i przeciwwskazaniami do długotrwałego leczenia przeciwkrzepliwego. Amplatzer Amulet (Abbott Scientific) oraz WATCHMAN (Boston Scientific) to dwa urządzenia najlepiej sprawdzone w badaniach klinicznych i najczęściej stosowane do tego zabiegu. Zaprezentowana trzeciego dnia praca — z jednoczasową publikacją na łamach pisma „Circulation” — SWISS-APERO (*A Randomized Trial of the Amulet Versus Watchman FLX Devices for Left Atrial Appendage Closure*) [6] jest pierwszym wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem porównującym Amulet z urządzeniami Watchman FLX. Badający losowo przydzielili 221 pacjentów poddawanych LAAC do otrzymania urządzenia Amulet ( $n = 111$ ) lub Watchman 2.5 lub FLX ( $n = 110$ ). Pierwszorzędowny punkt końcowy był złożony z uzasadnionego przejścia na urządzenie nierandomizowane podczas procedury LAAC i resztkowej drożności uszka lewego przedsionka wykrytej za pomocą angiografii tętnic wieńcowych metodą tomografii komputerowej po 45 dniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały powikłania po zabiegach, skrzeplinę związaną z urządzeniem, przeciek wokół urządzenia podczas echokardiografii przezprzełykowej (TEE, *transesophageal echocardiography*) i wyniki kliniczne po 45 dniach. Pierwszorzędowny punkt końcowy wystąpił u 71 (67,6%) pacjentów leczonych Amuletem i 70 (70%) pacjentów z Watchmanem (współczynnik ryzyka [RR] 0,97 [95% przedział ufności 0,80–1,16];  $p = 0,713$ ). Poważne powikłania związane z zabiegiem występowały częściej w grupie Amulet (9% vs. 2,7%;  $p = 0,047$ ) i związane były z częstszym krwawieniem (7,2% vs. 1,8%). Wyniki kliniczne po 45 dniach nie różniły się istotnie między obiema grupami, jednak zaobserwowano, że wskaźnik niekompletnego zamknięcia uszka w TEE był wyższy w przypadku Watchmana (27,5%) niż Amuleta (13,7%) po 45 dniach. Wyniki sugerują, że zarówno Amulet, jak i Watchman mogą być z powodzeniem wszczepiane do prawie wszystkich uszek lewego przedsionka uznanych za odpowiednie dla obu urządzeń, zgodnie z oceną przed zabiegiem TEE.

Leki przeciwplatekowe zajmują stałe, ugruntowane miejsce w leczeniu choroby wieńcowej. Obecnie zauważalny jest silny trend indywidualizacji czasu trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual antiplatelet therapy*) do profilu pacjenta, a możliwych opcji jest bardzo dużo. Jakkolwiek blokowanie płytek krwi w chorobie wieńcowej jest konieczne, to nie jest wolne od możliwych powikłań

– w tym najistotniejszego – krwawienia z przewodu pokarmowego. W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu OPT-PEACE (*Mono-Versus Dual antiplatelet Therapy During 6–12 Months After New Generation Drug-Eluting Stent Implantation*) [7], które jednocześnie ukazało się w „Journal of the American College of Cardiology”, badacze oceniali częstość występowania oraz typ uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego z wykorzystaniem sterowanej magnetycznie kapsułki endoskopowej. Wyjściowo do badania włączono 1028 pacjentów niskiego ryzyka krwawienia leczonych angioplastyką wieńcową (PCI) z implantacją stentu w przebiegu przewlekłego lub ostrego zespołu wieńcowego, którzy po spełnieniu kryteriów mieli kontynuować DAPT składającą się z kwasu acetylosalicylowego (ASA) i klopidogrelu przez 6 miesięcy. Po tym czasie pacjenci, u których nie doszło do poważnych zdarzeń niedokrwiennych lub krwotocznych (n = 505), byli randomizowani do trzech grup kontynuacji leczenia przez kolejne 6 miesięcy: ASA i placebo (n = 168), klopidogrel i placebo (n = 169) lub ASA i klopidogrel (n = 168). Po 12 miesiącach obserwacji powtórnie wykonano endoskopię kapsułkową, uzyskując następujące wyniki: pierwszorzędowy punkt końcowy składający się z uszkodzenia błony śluzowej żołądka lub jelita cienkiego w postaci nadżerki, wrzodu lub krwawienia podczas kapsułkowej endoskopii po 6 lub 12 miesiącach wystąpił prawie u wszystkich pacjentów, z porównywalną częstością w grupach leczonych DAPT i pojedynczą terapią przeciwplateletową (SAPT, *single antiplatelet therapy*) (99,2% vs. 94,3; p = 0,02) Wśród uszkodzeń przewodu pokarmowego dominowały nadżerki (96,9% vs. 93,6%), natomiast rzadziej występowały wrzody (18,5% vs. 14,4%). Wśród chorych stosujących SAPT częstość uszkodzeń przewodu pokarmowego była porównywalna (92,4% vs. 96,2%). W analizie podgrupy pacjentów, u których nie doszło do uszkodzenia błony śluzowej w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, wykazano istotnie niższą częstość jej uszkodzenia u pacjentów otrzymujących SAPT

w porównaniu z DAPT (68,1% vs. 95,2%; p = 0,02). Wyniki przeprowadzanego badania jasno pokazują, iż niemal wszyscy pacjenci otrzymujący leki przeciwplatetowe mieli uszkodzoną błonę śluzową przewodu pokarmowego, co czyni zasadnym rozważenie możliwie wczesnego przejścia z DAPT na SAPT, które wiązało się z mniejszą liczbą krwawień oraz mniejszym ryzykiem uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, przy czym ASA i klopidogrel wykazywały podobne efekty.

### Piśmiennictwo

1. Fearon WF, Zimmermann FM, De Bruyne B, et al. FAME 3 Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI as compared with coronary bypass surgery. *N Engl J Med.* 2022; 386(2): 128–137, doi: [10.1056/NEJMoa2112299](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112299), indexed in Pubmed: 34735046.
2. Xu Bo, Tu S, Song L, et al. FAVOR III China study group. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2021; 398(10317): 2149–2159, doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02248-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02248-0), indexed in Pubmed: 34742368.
3. Van Mieghem NM. 5-year clinician and echocardiographic outcomes from the randomized SURTAVI trial. Presented at: TCT 2021. Orlando, FL, November 5, 2021.
4. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med.* 2017; 376(14): 1321–1331, doi: [10.1056/NEJMoa1700456](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700456), indexed in Pubmed: 28304219.
5. David J. Cohen, MD, MSc on behalf of the PARTNER 3 Trial Investigators. PARTNER 3: two-year economic outcomes from a randomized trial of TAVR vs. SAVR in patients at low surgical risk. Presented at: TCT 2021. Orlando, FL, November 5, 2021.
6. Galea R, Marco FDe, Meneveau N, et al. Amulet or Watchman Device for Percutaneous Left Atrial Appendage Closure: Primary Results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. *Circulation.* 2022; 145(10): 724–738, doi: [10.1161/circulationaha.121.057859](https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.057859), indexed in Pubmed: 34747186.
7. Han Y, Liao Z, Li Yi, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(2): 116–128, doi: [10.1016/j.jacc.2021.10.028](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028), indexed in Pubmed: 34752902.