

# Badanie PARTNER — pierwszy krok w kierunku powszechnego zastosowania przeznaczeniowej implantacji jako sposobu leczenia ciasnego zwężenia zastawki aortalnej?

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski

Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa



Opublikowane we wrześniowym numerze *New England Journal of Medicine* (NEJM) wyniki wielośrodkowego, randomizowanego badania PARTNER potwierdzają w zasadzie to, co wiedzieliśmy już z opisów przypadków w rejestrach. A mianowicie, że przecewnikowe wszczepienie sztucznej zastawki aortalnej (TAVI) jest jedynym dostępnym rozwiązaniem dla chorych

z ciasnym zwężeniem lewego ujścia tętniczego, którzy ze względu na bardzo wysokie ryzyko nie są kwalifikowani do klasycznej operacji [1–4]. Jednak przewaga badania PARTNER nad dotychczas opublikowanymi wynikami rejestrów jest bezsporna: badanie miało charakter prospektywny, zakładało randomizację pacjentów do leczenia konwencjonalnego lub TAVI, wykluczenie z leczenia chirurgicznego podejmowano w ramach *Heart Team*, w Komitecie Wykonawczym zasiadało 3 kardiochirurgów i 3 kardiologów interwencyjnych, którzy na bieżąco śledzili postępy projektu badawczego, niezależny od badaczy zespół ekspertów monitorował działania niepożądane, badanie miało wreszcie jednoznacznie ustalone pierwszo- i drugoplanowe punkty końcowe. Z naukowego punktu widzenia znaczenie tego badania jest więc przełomowe, bardzo istotne dla koncepcji medycyny opartej na dowodach naukowych. Ponadto w jednoznaczny sposób udowadniające, że farmakoterapia, nawet wsparta walwuloplastyką zastawki aortalnej u 83,8% pacjentów, nie jest żadnym rozwiązaniem dla osób z ciasną stenozą aortalną — nie przedłuża życia, a efekty poprawy jego jakości też są krótkotrwałe.

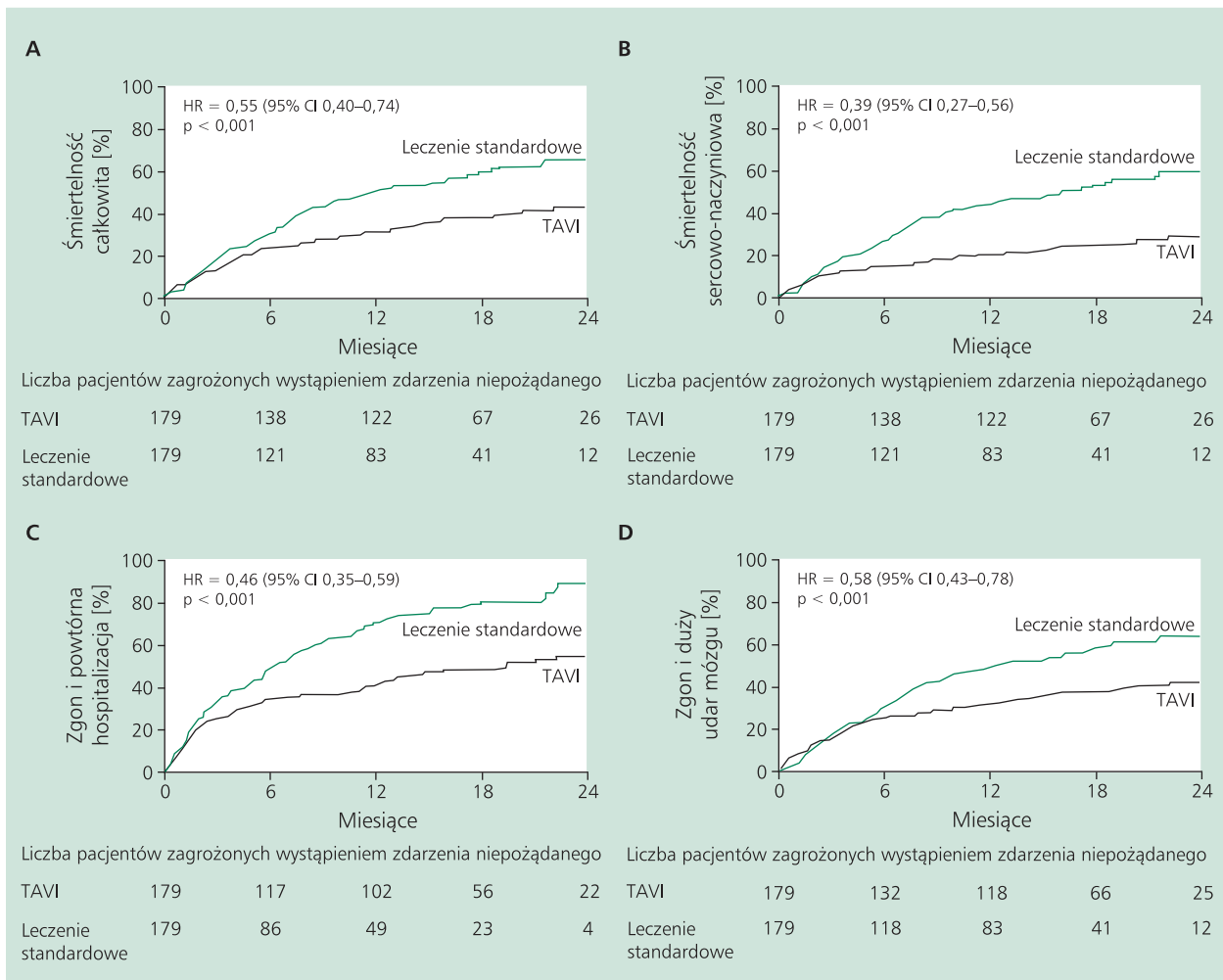
U połowy z bardzo ciężko chorych 358 pacjentów, z EuroScore około 30% i z ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej oraz z ryzykiem leczenia operacyjnego ocenionym na co najmniej 50%, wykonanie zabiegu TAVI z dostępu od tętnicy udowej zmniejszyło jednoroczną śmiertelność ogólną o 20%, a z przyczyn sercowo-naczyniowych — o 24% (ryc. 1). Liczba pacjentów, którym dzięki wykonanemu zabiegowi

TAVI ratuje się 1 ludzkie życie (*number needed to treat*), była wyjątkowo niska i wyniosła 5 dla śmiertelności ogólnej oraz 4,1 dla śmiertelności sercowo-naczyniowej, co świadczy o wyjątkowo wysokiej skuteczności tej metody leczenia u pacjentów nieoperacyjnych.

Jest to tym bardziej uderzające, że zabiegi TAVI były wykonywane w ośrodkach o małym doświadczeniu, ponieważ w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie TAVI może być wykonywane wyłącznie w ramach programów badawczych. Dlatego też liczba tych zabiegów jest niska, a używane systemy doprowadzające pierwszej generacji zastawki Edwards-Sapien charakteryzowały się wyjątkowo dużą średnicą (22 F i 24 F). Oba te mankamenty znalazły swoje odbicie w częstotści powikłań naczyniowych i udarów mózgu opisaną w badaniu PARTNER, istotnie większej niż w grupie pacjentów podanych terapii konwencjonalnej.

Na podstawie doświadczeń ośrodków zagranicznych oraz własnych można stwierdzić, że krzywa uczenia jest w tych zabiegach bardzo ważna. Z pracy zespołu z Vancouver wynika, że u pierwszych 25 pacjentów poddanych zabiegowi TAVI zaobserwowano istotny statystycznie trend ( $p = 0,09$ ) w kierunku mniejszego przeżycia w stosunku do kolejnych 25 osób [5]. Z kolei z doświadczeń u pierwszych 30 pacjentów poddanych zabiegowi TAVI w Instytucie Kardiologii w Warszawie wynika, że śmiertelność wewnątrzszpitalna i 90-dniowa w 15 pierwszych przypadkach wyniosła odpowiednio 6,6% i 80%, a w kolejnych 15 odpowiednio 0% i 93% [6].

Postępująca miniaturyzacja systemów doprowadzających (obecnie dla zastawki Sapien XT 23 mm i 26 mm średnicy zewnętrzne wynoszą odpowiednio 19 F i 20 F) pozwala po pierwsze na wykonywanie tych zabiegów w pełni przezskórnie u większości chorych, a po drugie umożliwia rezygnację ze znieczulenia ogólnego i prawdopodobnie zmniejszy odsetek powikłań naczyniowych. Ponadto można stwierdzić, co dotyczy w ogóle wszystkich metod leczenia zabiegowego, że używanie tylko jednego systemu do leczenia wszystkich pacjentów, niezależnie od ich charakterystyki anatomicznej,



**Rycina 1.** Krzywe przedstawiające czas do wystąpienia pierwszoplanowego punktu końcowego i pozostałych wybranych zdarzeń niepożądanych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych zostały wyliczone metodą Kaplana-Meiera i porównane za pomocą testu log-rank. Każdy zgon z niewyjaśnionej przyczyny zakwalifikowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; HR — ryzyko względne; TAVI — przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej. Przedrukowano za zgodą z: 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

na pewno nie jest dobrym rozwiązaniem. Już obecnie dostępne w Europie dwa systemy do przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, Sapien XT i CoreValve, umożliwiają dobieranie najbardziej optymalnego urządzenia do danego przypadku.

Z kolei okołozabiegowe duże udary mózgu występowały w badaniu PARTNER istotnie częściej w grupie poddanej zabiegowi TAVI niż u pacjentów leczonych konwencjonalnie (odpowiednio 5,0% v. 1,1%; p = 0,06 w 30-dniowej obserwacji). Można przewidywać, że to poważne ograniczenie zostanie w przyszłości znacznie zmniejszone przez wspomnianą już wyżej miniaturyzację systemów doprowadzających, zwiększając się z biegiem lat doświadczenie operatorów i zastosowanie dedykowanych zabiegom TAVI systemów neuroprotekcyjnych. Jeżeli jednak porówna się częstość wy-

stępowania po roku od zabiegu złożonego punktu końcowego w postaci zgonów i dużych udarów mózgu, jego częstość w grupie poddanej zabiegowi TAVI i tak nadal była istotnie mniejsza od stwierdzonej w grupie leczonej konwencjonalnie, co jednoznacznie wskazuje na większe korzyści płynące z leczenia zabiegowego.

W obserwacji jednorocznej u 10,5% pacjentów w grupie TAVI w badaniu echokardiograficznym serca rozpoznano umiarkowany lub duży przeciek okołozastawkowy, a u 4,2% fałę zwrotną przez sztuczną zastawkę o podobnym nasileniu, jednak tylko u 3 z nich wykonano z tego powodu powtórny zabieg TAVI. Wydaje się, że okołozastawkowa fała zwrotna, opisywana u pacjentów po zabiegu TAVI, nie ma u większości z nich znaczenia hemodynamicznego i klinicznego, bowiem po pierwszym roku u 74,8% osób po TAVI nie

zaobserwowano objawów niewydolności serca lub były one niewielkie (klasa NYHA I lub II) w porównaniu z zaledwie 42% chorych leczonych konwencjonalnie ( $p = 0,001$ ).

Wydaje się bardzo ważne, że w rocznej obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku pogorszenia się funkcji wszczepionej bioprotezy, co wskazuje na jej trwałość, jednak oczywiście są potrzebne długoletnie obserwacje, aby ocenić, czy trwałość zastawki implantowanej przezskórnie jest porównywalna z protezą wymienianą chirurgicznie.

Opublikowana w NEJM pierwsza część badania PARTNER jednoznacznie pokazuje, że u chorych zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego przezcewnikowa implantacja sztucznej zastawki aortalnej ratuje i wydłuża życie. Z jeszcze większym zainteresowaniem czekam jednak na wyniki drugiej części, w której 700 pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i podwyższonym, ale nie prohibicyjnym ryzykiem leczenia operacyjnego, jest (badanie trwa) kwalifikowanych do operacyjnej (klasycznej) lub przezcewnikowej (od tętnicy udowej lub drogą przekoniuszkową) wymiany zastawki aortalnej. Dopóki nie ma wyników tego i podobnych trwających jeszcze randomizowanych badań, chirurgiczna wymiana zastawki pozostaje metodą referencyjną leczenia — oczywiście oprócz pacjentów zdyskwalifikowanych z takiej terapii. Jednak potem, w zależności od uzyskanych

rezultatów badań, losy i sposoby leczenia osób z ciasną stenozą aortalną mogą potoczyć się różnie.

### **Piśmiennictwo**

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 2002; 106: 3006–3008.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C 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: 1214–1223.
3. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L 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.
4. Zembala M, Wilczek K, Przybylski R et al. POL-TAVI First-Polish report on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) of Edwards-Sapien prosthesis in the first 19 high risk patients with severe aortic stenosis and comorbidities. *Kardiologia Pol*, 2009; 67: 936–940.
5. Webb JG, Pasupati S, Humphries K et al. Percutaneous transcatheter aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*, 2007; 116: 755–763.
6. Witkowski A, Dąbrowski M, Chmielak Z et al. Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej z dostępu naczyniowego i przekoniuszkowego. Obserwacje 30-dniowe 30 pierwszych pacjentów. *Kardiologia Pol*, (zaakceptowano do druku).