



REDAKTOR DZIAŁU  
prof. dr hab. n. med.  
Janina Stępińska  
Klinika  
Intensywnej Terapii  
Kardiologicznej  
Instytutu Kardiologii  
w Warszawie-Aninie



lek. Łukasz Kołtowski  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii WUM

Szanowni Państwo,

Przedstawiam Państwu wyniki ogłoszonego przed kilkoma miesiącami badania PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves). W tym randomizowanym badaniu porównywano leczenie standardowe z przeszkozną implantacją zastawki aortalnej u chorych z ciasną stenozą aortalną niezakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego. Streszczenie założeń, metodyki i wyników badania przygotował dr Łukasz Kołtowski z zespołu prof. Grzegorza Opolskiego, a skomentowali prof. Adam Witkowski, kardiolog interwencyjny, prof. Marian Zembala, kardiochirurg, i ja, kardiolog, zajmujący się intensywną terapią kardiologiczną, a także wadami serca.

Mam nadzieję, że artykuł spotka się z Państwa zainteresowaniem.

Jednocześnie żegnam się jako redaktor działu Wady serca w *Kardiologii po Dyplomie*. Pan prof. Grzegorz Opolski, Redaktor Naczelny, zaproponował, żebym od przyszłego roku prowadziła dział Stany nagłe w kardiologii. Dziękuję za te kilka lat i od następnego numeru zapraszam do czytania nowego działu w *Kardiologii po Dyplomie*.

Janina Stępińska

## Badanie PARTNER – przełom w leczeniu stenozy aortalnej u pacjentów wysokiego ryzyka zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego?

Łukasz Kołtowski

I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji  
I Katedra i Klinika Kardiologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
e-mail: lukasz@kolowski.com

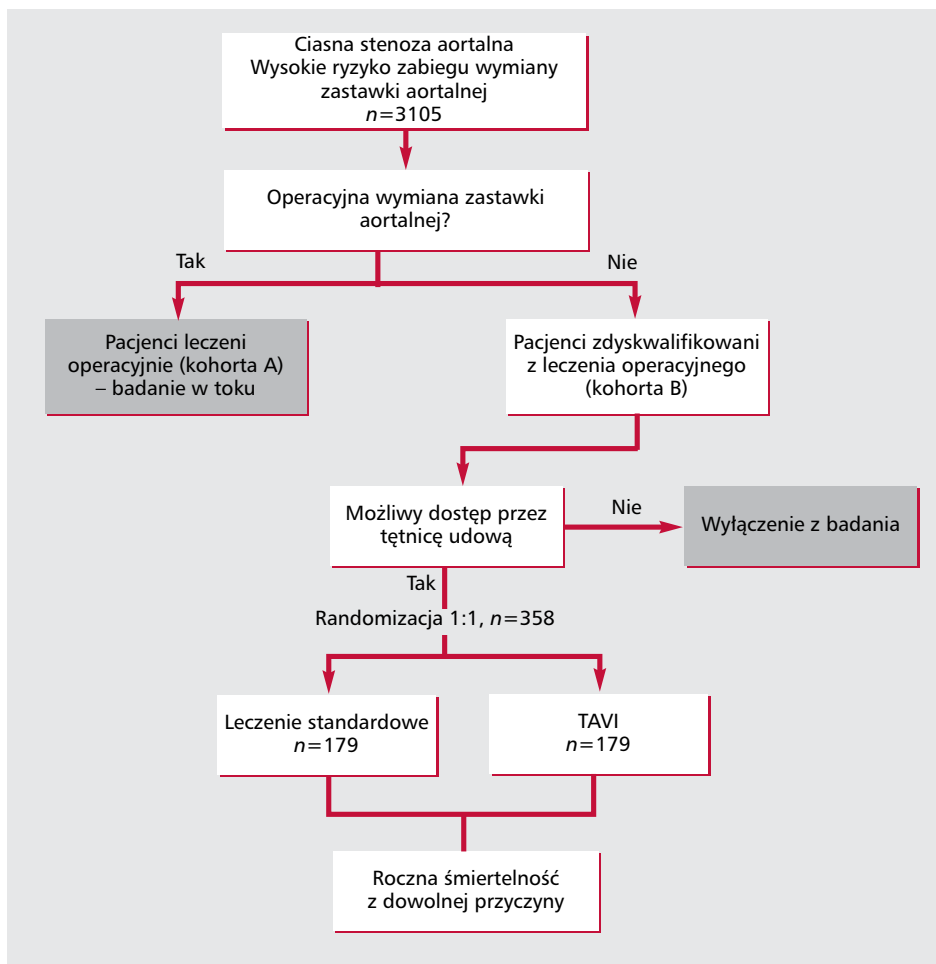
Kardiologia po Dyplomie 2010; 9 (12): 12-22

### Wprowadzenie

W 2002 roku dokonano pierwszej w historii medycyny implantacji przeszkoźnej zastawki aortalnej (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) u człowieka [1]. Osiem lat później, 22 września 2010 roku, na łamach *New England Journal of Medicine* i równocześnie podczas konferencji Transcatheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) w Waszyngtonie na sesji zatytułowanej „Late Breaking Trials” dr Martin Leon ogłosił wyniki pierwszego randomizowanego badania porównującego TAVI z leczeniem standardowym [2].

## RYCINA 1

Projekt badania PARTNER (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej PARTNER).



Na reakcję ze strony środowiska medycznego długo nie trzeba było czekać. Badanie PARTNER natychmiast wywołało ożywioną dyskusję kardiologów i kardiochirurgów: zostało okrzyknięte przełomowym przez zwolenników metod przeszłonnych, przeciwnicy uznali je za zbyt małe, by mogło znacząco wpłynąć na strategię leczenia ciężkiej stenoz aortalnej (aortic stenosis, AS). Nie stając po żadnej ze stron, niewątpliwie badanie PARTNER będzie prezentowane podczas medycznych konferencji naukowych, a jego wyników po prostu nie będzie wypadalo nie znać. W Polsce pierwszy zabieg TAVI przeprowadzono w roku 2008, obecnie są one wykonywane w ośrodkach w Zabrze, Krakowie, Warszawie, Wrocławiu i Katowicach.

## Metodologia badania PARTNER

Badanie PARTNER jest pierwszą kontrolną wieloośrodkową randomizowaną próbą kliniczną, w której porównano strategię TAVI ze standardowym leczeniem u objawowych chorych wysokiego ryzyka z ciężką stenozą aortalną. Plan badania zakładał podział pacjentów na dwie podgrupy: wysokiego ryzyka (15-50% ryzyko zgonu w ciągu 30 dni od operacji; kohorta A) i chorych zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego, czyli najwyż-

szego ryzyka ( $\geq 50\%$  ryzyko zgonu w ciągu 30 dni od operacji; kohorta B). Dla każdej z nich przeprowadzono osobną randomizację (ryc. 1). Ogłoszono wyniki wyłącznie dla kohorty chorych nieoperacyjnych (B). Badanie drugiej kohorty (A) jest w toku, a jego wyniki zostaną ogłoszone najprawdopodobniej wiosną 2011 roku. Kryteriami włączenia były: ciasna stenoz aortalna (AS) z polem powierzchni zastawki poniżej  $0,8 \text{ cm}^2$  ( $\leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), średnim gradientem powyżej 40 mm Hg lub prędkością przepływu powyżej 4,0 m/s, klasa niewydolności serca II-IV wg NYHA i dyskwalifikacja z operacyjnego leczenia wady przez dwóch niezależnych kardiochirurgów. Z badania wyłączono pacjentów z dwupłatkową lub niezwapniałą zastawką aortalną, ostrym zespołem wieńcowym, chorobą wieńcową wymagającą rewaskularyzacji, ciężką niewydolnością nerek, frakcją wyrzutową lewej komory  $< 20\%$ , średnicą pierścienia aorty  $< 18 \text{ mm}$  lub  $> 25 \text{ mm}$ , ciężką niedomykalnością mitralną lub aortalną, wcześniej wszczepioną sztuczną zastawką serca w jakiejkolwiek pozycji, po przebytym udarze mózgu lub epizodzie TIA w ciągu 6 miesięcy poprzedzających randomizację, a także z rozwarstwieniem aorty lub zmianami w tętnicach biodrowych lub udowych, które uniemożliwiają bezpieczne wykonanie procedury. Dodatkowo wykluczono chorych z przebytym krwawieniem z przewodu pokarmowego w ciągu ostatnich 3 miesięcy, po jakimkolwiek za-

biegu poza walwuloplastyką aortalną w ostatnim miesiącu, po wszczęciu stentu DES w ostatnich 6 miesiącach, chorych niestabilnych hemodynamicznie, wymagających stosowania leków inotropowych, a także z szacowanym przeżyciem krótszym niż 6 miesięcy.

Według wyników nierandomizowanych badań śmiertelność roczna dla TAVI wynosi 25% [3-6], a dla leczenia standardowego 37,5% [7, 8]. Na tej podstawie określono potrzebną wielkość populacji do badania na poziomie 350 pacjentów (85% moc testu). Rekrutację prowadzono w 21 ośrodkach (17 ze Stanów Zjednoczonych, 3 z Niemiec i 1 z Kanady). Wstępnie zakwalifikowano 3105 chorych, spośród których interdyscyplinarny zespół składający się z trzech kardiologów, trzech kardiochirurgów i dwóch badaczy akademickich do dalszej randomizacji wybrał 358 chorych najwyższego ryzyka. Pacjentom w grupie badanej w znieczuleniu ogólnym z dostępu przez tętnicę udową implantowano trójpłatkową sztuczną zastawkę aortalną Edwards Sapien o średnicy 23 mm lub 26 mm (firmy Edwards Lifesciences – sponsor badania). W trakcie zabiegu wszyscy pacjenci otrzymali heparynę, a przez kolejne 6 miesięcy przyjmowali podwójną terapię przeciwplatekową (kwas acetylosalicylowy + klopidogrel). W grupie kontrolnej stosowano leczenie standardowe, które uwzględniało postępowanie zachowawcze, w tym farmakoterapię, oraz dopuszczało przezskórną walwuloplastykę balonową zastawki aortalnej (balloon aortic valvuloplasty, BAV) [9]. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był zgon z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 12 miesięcy od zabiegu. Drugim złożonym pierwszorzędownym punktem końcowym był zgon lub ponow-

na hospitalizacja z przyczyny związanej z zabiegiem. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nasilenie objawów klinicznych wg klasyfikacji NYHA, ponowna hospitalizacja z przyczyn związanych z zabiegiem, wynik testu 6-minutowego marszu [10], echokardiograficzna ocena parametrów zastawki, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, ostra niewydolność nerek, powikłania naczyniowe lub krwawienia.

## Wyniki

W badaniu udział wzięło 358 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy TAVI ( $n=179$ ) lub leczenia standardowego ( $n=179$ ). Chorzy ci stanowili populację wysokiego ryzyka ( $STS=11,6\pm 6,0\%$ ), byli w podeszłym wieku (70% pacjentów powyżej 80. roku życia) i mieli liczne choroby towarzyszące (choroba wieńcowa [70%], stan po zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych [41,5%], niewydolność serca w klasie III lub IV wg NYHA [93%], przewlekła obturacyjna choroba płuc [27,7%], migotanie przedsionków [40,9%], nadciśnienie płucne [43,1%], stan po wszczęciu stymulatora serca [21,2%]). Ponadto stwierdzono u nich istotne odchylenia w badaniu echokardiograficznym (średnia powierzchnia zastawki aortalnej  $0,6\pm 0,2$  cm<sup>2</sup>, średni gradient 43,75 mm Hg – szczegółową charakterystykę przedstawia tabela). W grupie badanej średni czas od randomizacji do zabiegu TAVI wyniósł 6 dni (zakres międzykwartylowy 3-11 dni), 6 pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia

**TABELA** Wyjściowa charakterystyka badanej populacji (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej PARTNER)

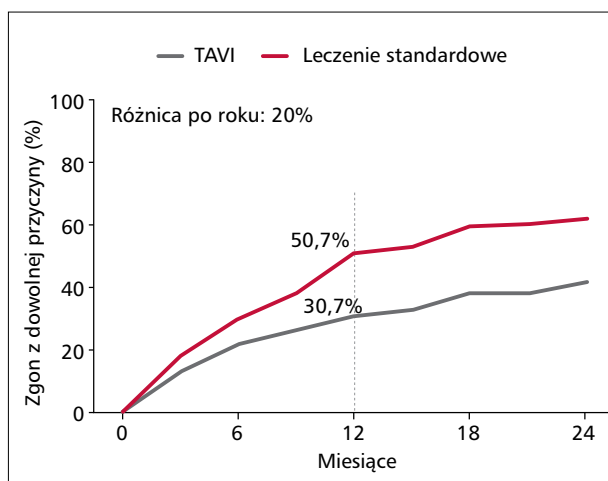
	TAVI ( $n=179$ )	Leczenie standardowe ( $n=179$ )	<i>p</i>
Wiek (lata)	83,1±8,6	83,2±8,3	0,95
Płeć męska (%)	45,8	46,9	0,96
STS Score (%)	11,2±5,8	12,1±6,1	0,14
Lg EuroScore	26,4±17,2	30,4±19,1	0,04
Klasa III lub IV wg NYHA	92,2	93,9	0,68
Choroba wieńcowa (%)	67,6	74,3	0,2
Przebyty zawał serca (%)	18,6	26,4	0,1
Stan po pomostowaniu tętnic wieńcowych (%)	37,4	45,6	0,17
Stan po walwuloplastyce zastawki aortalnej (%)	16,2	24,4	0,09
Stymulator serca (%)	22,9	19,5	0,49
Nadciśnienie płucne (%)	42,4	43,8	0,9
Porcelanowa aorta (%)	19	11,2	0,05
Miażdżycza tętnic obwodowych (%)	30,3	25,1	0,29
Przewlekła obturacyjna choroba płuc (przewlekła tlenoterapia)	21,2	25,7	0,38
Kreatynina >2 mg/dl (%)	5,6	9,6	0,23
Migotanie przedsionków (%)	32,9	48,8	0,04
Średnia frakcja wyrzutowa lewej komory (%)	53,9±13,1	51,1±14,3	0,06
Pole zastawki aortalnej (cm <sup>2</sup> )	0,6±0,2	0,6±0,2	0,96
Średni gradient przez zastawkę aortalną (mm Hg)	44,5±15,7	43,0±15,3	0,39
Niedomykalność mitralna (umiarkowana-duża) (%)	22,2	23	

(2 zmarło przed zabiegiem, u 2 dostępowo udowy był nieskuteczny i u 2 odstąpiono od implantacji, ponieważ średnica pierścienia zastawki w pomiarach śródzabiegowych okazała się zbyt duża). W trakcie pierwszych 24 godzin doszło do dwóch zgonów (1,1%), trzech udarów mózgu (1,7%), u dwóch pacjentów konieczne były ponowne implantacje zastawek. W sumie w ciągu 30 dni zmarło 11 pacjentów (6,4%). W grupie kontrolnej BAV wykonano u 150 pacjentów (83,8%), w tym w ciągu 30 dni od randomizacji u 114 pacjentów (63,7%). Mimo braku kwalifikacji do zabiegu kardiochirurgicznego operacyjnej wymianie zastawki aortalnej poddano 12 chorych (6,7%), u kolejnych 5 (2,8%) przeprowadzono zabieg połączenia koniuszka lewej komory serca z aortą zstępującą i wymianę zastawki aortalnej, a u 4 (2,2%) wykonano TAVI w ośrodkach nieuczestniczących w badaniu. Śmiertelność roczna u tych chorych wyniosła odpowiednio 33%, 80% i 0%. Śmiertelność całkowita po 30 dniach wyniosła w grupie TAVI 5,0%, a w grupie kontrolnej 2,8% ( $p=0,41$ ). Po 12 miesiącach zmarło 30,7 i 50,7% pacjentów odpowiednio w grupie TAVI i grupie kontrolnej (iloraz zagrożeń [HR] 0,55, 95% przedział ufności [PU] 0,40-0,74,  $p < 0,001$ ) (ryc. 2). W grupie TAVI w porównaniu z grupą kontrolną istotnie rzadziej dochodziło do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (20,5 vs 44,6%, HR=0,39, PU=0,27-0,56,  $p < 0,001$ ) (ryc. 3). Rzadziej obserwowano również wystąpienie złożonego punktu końcowego pod postacią zgonu z dowolnej przyczyny lub ponownej hospitalizacji w związku z zabiegiem (42,5 vs 71,6% [HR=0,46, PU=0,35-0,59,  $p < 0,001$ ]) (ryc. 4). Rozległy udar mózgu wystąpił u 7,8% w grupie TAVI i u 3,9% w grupie kontrolnej, a różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,18$ ). Analiza 10 wcześniej określonych podgrup nie wskazała na żadną z nich jako na zwiększającą wystąpienie pierwszorzędnego punktu końcowego. W obserwacji rocznej stwierdzano poprawę objawów klinicznych: po roku 78% pacjentów z grupy TAVI i 42% pacjentów z grupy kontrolnej znajdowało się w klasie I lub II wg NYHA ( $p < 0,001$ ). Po 30 dniach od zabiegu TAVI w badaniu echokardiograficznym odnotowano zwiększenie pola powierzchni zastawki aortalnej z  $0,6 \pm 0,2 \text{ cm}^2$  do  $1,5 \pm 0,5 \text{ cm}^2$ . Wynik utrzymywał się przez 12 miesięcy. W tym czasie średni gradient przez zastawkę aortalną zmniejszył się z  $44,5 \pm 15,7 \text{ mm Hg}$  do  $11,1 \pm 6,9 \text{ mm Hg}$  ( $p < 0,001$ ). Po roku od zabiegu u 10,5% chorych obserwowano umiarkowany lub duży przeciek okołozastawkowy i u 4,2% umiarkowaną lub dużą falę zwrotną, z tego powodu u 3 pacjentów (1,7%) wykonano powtórny zabieg TAVI.

## Omówienie

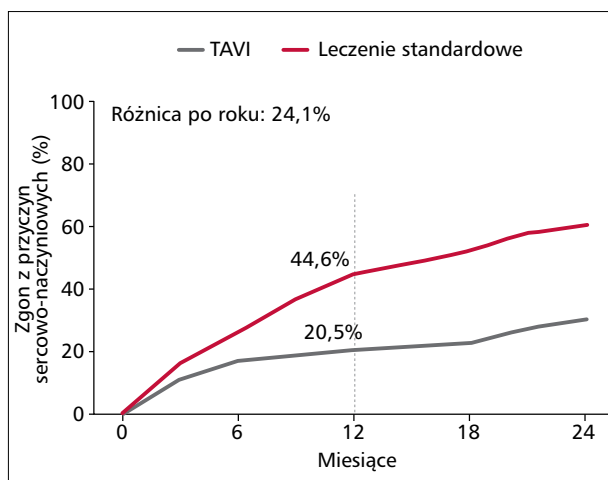
W podsumowaniu autorzy badania wyciągają następujące wnioski:

- leczenie standardowe (83,8% chorych poddanych BAV) nie wpływa istotnie na rokowanie pacjentów z ciężką stenozą zastawki aortalnej i zdyskwalifikowanych z zabiegu kardiochirurgicznego (50,7% śmiertelność roczna),



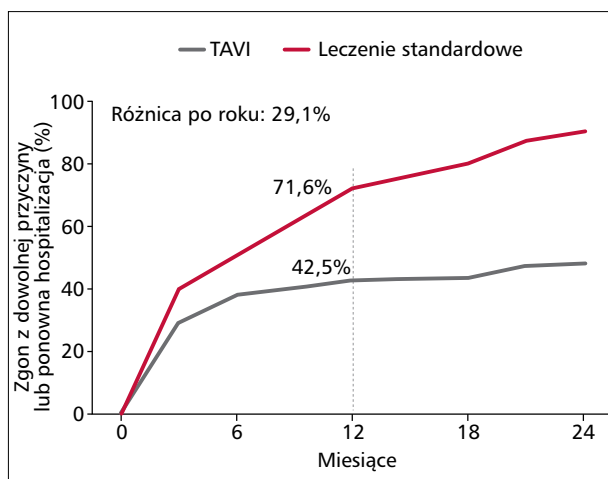
**RYCINA 2**

Czas do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (pierwszorzędowy punkt końcowy) (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej PARTNER).



**RYCINA 3**

Czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy) (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej PARTNER).



**RYCINA 4**

Czas do wystąpienia zgonu lub ponownej hospitalizacji (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy) (zmodyfikowano na podstawie materiałów grupy badawczej próby klinicznej PARTNER).

- zastosowanie TAVI w tej grupie pacjentów istotnie zmniejsza ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny (pierwszorzędowy punkt końcowy), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i ponownej hospitalizacji.

W rezultacie 5 pacjentów leczonych TAVI przeżyło się na jedno dodatkowo uratowane życie w ciągu 12 miesięcy. Jednocześnie obserwowano istotne zmniejszenie objawów klinicznych mierzonych za pomocą skali NYHA i w teście 6-minutowego marszu. W kontrolnych badaniach obrazowych wykonanych po roku rejestrowano utrzymanie się dobrego efektu echokardiograficznego. W grupie TAVI zanotowano więcej powikłań neurologicznych (udary mózgu), powikłań naczyniowych i dużych krwawień. Autorzy zauważają, że istotnym elementem, który mógł wpływać na częstość tych powikłań, była wymagana duża średnica tętnicy udowej. Przewidują, że zastosowanie zastawek wprowadzanych w cewnikach o mniejszej średnicy może zmniejszyć częstość powikłań naczyniowych związanych z dostępem. Badacze wskazują, że nadal dużym problemem jest duża liczba powikłań neurologicznych dających objawy kliniczne i niemych epizodów niedokrwiennych obserwowanych w badaniach rezonansu magnetycznego [11]. Ich zdaniem zastosowanie mniej traumatyzujących systemów TAVI i urządzeń do neuroprotekcji zmniejszy liczbę powikłań. W ograniczeniach badania autorzy wymieniają małą reprezentatywność badanej populacji. Z badania wyłączone chorych z istotnymi zmianami w naczyniach wieńcowych i zaawansowaną miażdżycą naczyń obwodowych. Ze względu na krótkie doświadczenie ze stosowaniem TAVI w wielu ośrodkach biorących udział w badaniu (szczególnie amerykańskich) niektórzy operatorzy wciąż znajdowali się na tzw. krzywej uczenia. Wykazana w badaniu PARTNER 20% redukcja śmiertelności całkowitej skłoniła autorów do zajęcia stanowiska, że leczenie metodą TAVI powinno stać się standardem w grupie pacjentów najwyższego ryzyka zdyskwalifikowanych z operacji kardiologicznej. Zaznaczają, że potrzebne są kolejne badania, szczególnie u pacjentów mniejszego ryzyka, u których dopuszcza się wykonanie zabiegu operacyjnego. Jednocześnie w trakcie sesji podczas konferencji TCT w Waszyngtonie, na której prezentowano i dyskutowano wyniki badania PARTNER, postawiono ważne pytanie:

czy w obliczu prezentowanych powyżej wyników etyczne i uzasadnione będzie przeprowadzenie kolejnego randomizowanego badania porównującego TAVI z leczeniem standardowym w populacji chorych z ciężką stenozą aortalną i zdyskwalifikowanych z zabiegu kardiologicznego?

## 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 (24): 3006-3008.
2. Leon M, Mack M, Miller C, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607.
3. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1 (3): 167-175.
4. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, et al. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (4): 303-311.
5. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 2009; 119 (23): p.3009-16.
6. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55 (11): p.1080-90.
7. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135 (1): p.180-7.
8. Di Eusanio M, Fortuna D, De Palma R, et al. Aortic valve replacement: Results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010.
9. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28 (2): p.230-68.
10. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (1): p.111-7.
11. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010; 121 (7): p.870-8.





## Komentarz

prof. dr hab. n. med. Adam Witkowski  
Klinika Kardiologii i Angiologii Interwencyjnej,  
Instytut Kardiologii, Warszawa

### **CZY BADANIE PARTNER BĘDZIE PRZEŁOMEM W PODEJŚCIU DO LECZENIA CHORYCH Z CIĘŻKĄ STENOZĄ AORTALNĄ?**

Opublikowane w *New England Journal of Medicine* (NEJM) wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania PARTNER dowodzą jednoznacznie, że przezcewnikowe wszczepienie sztucznej zastawki aortalnej (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) jest jedynym dostępnym rozwiązaniem dla chorych z ciasnym zwężeniem lewego ujścia tętniczego, którzy ze względu na bardzo duże ryzyko nie są kwalifikowani do klasycznej operacji. Jednak przewaga badania PARTNER nad dotychczas opublikowanymi wynikami rejestrów i opisów przypadków [1-4] jest uderzająca: badanie miało charakter prospektywny, zakładało randomizację pacjentów do leczenia konwencjonalnego lub TAVI, dyskwalifikacja z leczenia chirurgicznego była podejmowana wspólnie przez kardiologów interwencyjnych i kardiochirurgów, ponadto badanie miało jednoznacznie ustalone punkty końcowe. Z naukowego punktu widzenia znaczenie tego badania jest więc przełomowe i istotne dla koncepcji medycyny opartej na dowodach naukowych. Po raz pierwszy w sposób niebudzący wątpliwości udowodniono, że leczenie farmakologiczne, nawet wsparte walwuloplastyką zastawki aortalnej u 83,8% pacjentów, nie jest żadnym rozwiązaniem dla pacjentów z ciasną stenozą aortalną – nie przedłuża życia, a poprawa jego jakości jest krótkotrwała.

Wykonane w ramach badania PARTNER zabiegi TAVI z dostępu przez tętnicę udową u bardzo ciężko chorych pacjentów zmniejszyły roczną śmiertelność ogólną o 20%, a tę z przyczyn sercowo-naczyniowych o 24%. Liczba pacjentów, którym dzięki wykonanym zabiegom TAVI ratuje się jedno ludzkie życie (number needed to treat), była mała i wyniosła 5 dla śmiertelności ogólnej oraz 4,1 dla śmiertelności sercowo-naczyniowej, co świadczy o wyjątkowo dużej skuteczności tej metody leczenia u pacjentów nieoperacyjnych. Jest to tym bardziej uderzające, że zabiegi TAVI były, po pierwsze, wykonywane w ośrodkach o małym doświadczeniu, a udowodniono niezbitcie w doświadczeniach ośrodków zagranicznych oraz własnym, że krzywa uczenia jest w tych zabiegach bardzo ważna [5,6]. Po drugie, używane systemy doprowadzające pierwszej generacji dla zastawki Edwards Sapien charakteryzowały się dużą średnicą (22 i 24 F). Oba te

mankamenty znalazły swoje odbicie w częstoci powikłań naczyniowych i udarów mózgu, istotnie większej niż w grupie pacjentów podanych terapii konwencjonalnej.

Postępująca miniaturyzacja systemów doprowadzających (obecnie 19 i 20 F dla zastawki Sapien XT) pozwala na wykonywanie tych zabiegów w pełni przezskórnie u większości chorych, co prawdopodobnie zmniejszy odsetek powikłań naczyniowych, poza tym umożliwi rezygnację ze znieczulenia ogólnego.

Z pewnością można też stwierdzić, co dotyczy w ogóle wszystkich metod leczenia zabiegowego, że używanie tylko jednego systemu do leczenia wszystkich pacjentów, niezależnie od ich charakterystyki anatomicznej, na pewno nie jest dobrym rozwiązaniem. Już obecnie dostępne w Europie dwa systemy do przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej, Sapien XT i CoreValve, umożliwiają dobieranie najlepszego urządzenia dla danego przypadku.

Okolozabiegowe rozległe udary mózgu występowały w badaniu PARTNER istotnie częściej w grupie poddanej zabiegowi TAVI w porównaniu z pacjentami poddanymi leczeniu konwencjonalnemu (odpowiednio 5,0 vs 1,1%,  $p=0,06$  w 30-dniowej obserwacji). Można przewidywać, że to poważne ograniczenie zostanie w przyszłości znacznie zminimalizowane przez wspomnianą już wyżej miniaturyzację systemów doprowadzających, zwiększając się z biegiem lat doświadczenie operatorów oraz zastosowanie dedykowanych do zabiegów TAVI systemów neuroprotektyjnych. Jeżeli jednak porównamy występowanie po roku od zabiegu złożonego punktu końcowego w postaci zgonów i rozległych udarów mózgu, jego częstość w grupie poddanej zabiegowi TAVI była i tak nadal istotnie mniejsza od stwierdzonej w grupie leczenia konwencjonalnego, co jednoznacznie wskazuje na większe korzyści płynące z leczenia zabiegowego.

W obserwacji jednorocznej u 10,5% pacjentów w grupie TAVI rozpoznano umiarkowany lub duży przeciek okołozastawkowy w badaniu echokardiograficznym serca. Wydaje się, że okołozastawkowa fala zwrotna nie miała w większości przypadków znaczenia klinicznego, ponieważ po pierwszym roku obserwacji 74,8% pacjentów po TAVI nie miało objawów niewydolności serca lub były one niewielkie w porównaniu z zaledwie 42% chorych leczonych konwencjonalnie ( $p=0,001$ ).

Jest bardzo ważne, że w rocznej obserwacji nie stwierdzono żadnego przypadku pogorszenia się funkcji wszczepionej bioprotezy, co przemawia za jej trwałością, jednak oczywiście potrzebne są wieloletnie obserwacje, żeby ocenić, czy trwałość zastawki implantowanej przezskórnie jest porównywalna z trwałością protezy wymienianej chirurgicznie.

Opublikowana w *NEJM* pierwsza część badania PARTNER jednoznacznie pokazuje, że u chorych zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego przeznaczyniowa implantacja sztucznej zastawki aortalnej ratuje i wydłuża życie. Jeszcze większe nadzieje można pokładać w toczącej się obecnie drugiej części tego badania, w której 700 pacjentów z ciężkim zwężeniem zastawki aortalnej i podwyższonym, ale nie prohibycyjnym ryzykiem leczenia operacyjnego jest kwalifikowanych do operacyjnej lub przezcewnikowej (przez tętnicę udową lub drogą przekoniuszkową) wymiany zastawki. Dopóki nie poznamy wyników tego i podobnych randomizowanych badań, chirurgiczna wymiana zastawki pozostaje złotym standardem leczenia – oczywiście oprócz pacjentów zdyskwalifikowanych z takiej terapii, co najlepiej uświadomiło nam badanie PARTNER. Jednak potem, w zależności od uzyskanych rezultatów badań, sposoby leczenia pacjentów z ciasną stenozą aortalną mogą diametralnie się zmienić.

## 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, Chodór P, Nadziankiewicz P, Krasoń M, Sadowski J, Dudek D, Kapelak B, Forysz D, Witkowski A, Demkow M, Chmielak Z, Kuśmierski K, Juraszyński Z, Bochenek A, Cisowski M, Trusz-Gluza M, Buszman P, Woś S, Kalarus Z, Poloński L, Gasior M, Opolski G, Rużyłło W. 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 (8): 936-40.
5. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 2007; 116: 755-63.
6. Witkowski A, Dąbrowski M, Chmielak Z, et al. Przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej z dostępu naczyniowego i przekoniuszkowego. Obserwacje trzydziestodniowe 30 pierwszych pacjentów. [Praca nieopublikowana, wysłana do druku.]



## Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Marian Zembala  
Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii  
i Transplantologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
Koordynator programu TAVI w Polsce*

### **PIERWSZE WYNIKI BADANIA PARTNER, CZYLI KIEDY POWINNIŚMY UWZGLĘDNIĆ ALTERNATYWNE LECZENIE METODĄ TAVI U CHORYCH Z CIASNĄ STENOZĄ AORTALNĄ UZNANYCH ZA NIEOPERACYJNYCH**

Wyobraźni, doświadczeniu i determinacji prof. Alaina Cribiera zawdzięczamy nie tylko stworzenie w roku 2002 nowej i bardzo odważnej koncepcji leczenia alternatywnego metodą TAVI (transcatheter aortic valve implantation) chorych z istotną stenozą aortalną, ale uświadomienie nam – leczącym – że czekanie kilka, a czasami kilkanaście lat na leczenie operacyjne u chorego 60-70-letniego, który się zestarzeje i będzie miał wiele chorób towarzyszących, jest nieracjonalne i na pewno choremu nie służy.

Jako argument przytoczę dane uzyskane od 40 662 operowanych chorych z izolowaną wadą aortalną i z 24 890 operacji skojarzonych (wada aortalna + CABG), zawarte w Rejestrze Europejskiej Bazy Danych z roku 2009, które dokumentują wyniki leczenia kardiologicznego i ich zależność od wieku chorego i rozległości zabiegu (tabela, rycina). Dane te wskazują na dobre wczesne wyniki leczenia kardiologicznego mimo wielu obciążeń, także u chorych w wieku podeszłym i starszym.

Liczba chorych po 75 roku życia z ciężką objawową stenozą aortalną rośnie. Ze względu na współistnienie w tej grupie wiekowej wielu bardzo obciążających chorób, takich jak: wieloletnia cukrzyca często powikłana nefropatią cukrzycową, przebyte udary mózgu, ciężkie

**TABELA Śmiertelność w okresie szpitalnym u 40 662 chorych poddanych zabiegowi wymiany zastawki aortalnej w różnych grupach wiekowych**

	Stan pacjenta przy wypisie			Śmiertelność (95% CI)
	Żyje	Zmarł	Nieznany	
<b>Wiek w momencie zabiegu (lata)</b>				
<b>Wymiana zastawki</b>				
<b>Wszyscy pacjenci</b>	40 662	1255	54	2,9% (2,8-3,1%)
<56	7409	93	7	1,2% (1,0-1,5%)
56-60	3531	65	2	1,8% (1,4-2,3%)
61-65	4263	71	6	1,65 (1,3-2,1%)
66-70	6508	155	7	2,3% (2,0-2,7%)
71-75	7575	288	13	3,7% (3,3-4,2%)
76-80	6979	298	10	4,1% (3,7-4,6%)
>80	4372	285	9	6,1% (5,5-6,9%)
Wiek nieznan	25	0	0	
<b>Wymiana zastawki + CABG</b>				
<b>Wszyscy pacjenci</b>	24 890	1455	54	5,5% (5,3-5,8%)
<56	1048	38	1	3,5% (2,5-4,8%)
56-60	1312	35	4	2,6% (1,8-3,6%)
61-65	2275	71	4	3,0% (2,4-3,8%)
66-70	4491	205	10	4,4% (3,8-5,0%)
71-75	6007	353	6	5,6% (5,0-6,1%)
76-80	6045	397	15	6,2% (6,5-6,8%)
>80	3693	353	14	8,7% (7,9-9,6%)
Wiek nieznan	19	3	0	

Na podstawie The EACTS Fourth Adult Cardiac Surgical Database report 2010.

choroby płuc, naczyń szyjnych i obwodowych, leczenie kardiochirurgiczne obarczone jest dużym ryzykiem ciężkich pooperacyjnych powikłań i bardzo dużych kosztów długotrwałej hospitalizacji. Dlatego najtrudniejsi z tych chorych często byli dyskwalifikowani z leczenia operacyjnego i proponowano im leczenie zachowawcze, wzbogacone o możliwości paliatywnego poszerzenia za pomocą walwuloplastyki balonowej (BVA). Na pytanie, jak skuteczne jest takie leczenie, brakowało dotychczas odpowiedzi.

Dlatego my, leczący, tj. kardiochirurdzy, kardiolog-dzy, kardioanestezjolodzy, z nadzieją i dużym zainteresowaniem przyjęliśmy inicjatywę wielośrodkowego badania randomizowanego PARTNER, porównującego leczenie metodą TAVI z leczeniem zachowawczym u chorych z istotną stenozą aortalną, uprzednio zdyskwalifikowanych z leczenia kardiochirurgicznego.

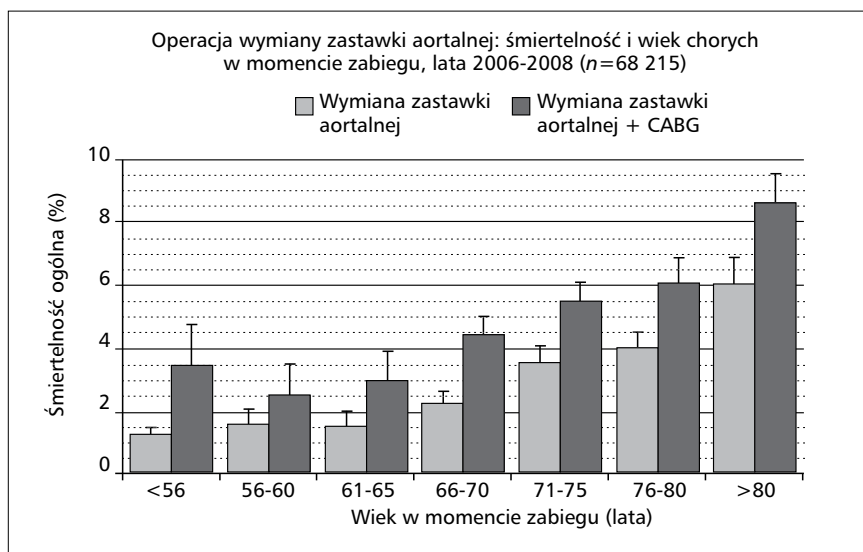
Badany materiał obejmował 358 pacjentów z ciasną stenozą aortalną, w tym po 179 losowo przydzielonych do zabiegów TAVI z wykorzystaniem urządzenia Edwards Sapien i do leczenia zachowawczego. Jak wynika z protokołu tego programu badawczego, wszyscy chorzy byli uprzednio zdyskwalifikowani z leczenia kardiochirurgicznego ze względu na bardzo wysokie ryzyko oceniane wg skali STS, wsparte indywidualną decyzją dwóch niezależnych kardiochirurgów.

Opublikowane na łamach *New England Journal of Medicine* wyniki wczesnej i rocznej obserwacji badania PARTNER skłaniają mnie – kardiochirurga, ale zarazem koordynatora programu TAVI – do następujących refleksji:

1. Najtrudniejsza grupa chorych starszych, powyżej 80 roku życia, z ciasną objawową stenozą aortalną, mimo dyskwalifikacji z leczenia operacyjnego ma szansę na zmniejszenie objawów i poprawę wydolności w obserwacji rocznej po leczeniu TAVI. Niestety tej szansy nie daje leczenie zachowawcze, nawet wzbogacone o balonową walwuloplastykę aortalną jako zabieg docelowy.

2. Zdecydowanie za duża jest nadal liczba powikłań naczyniowych i neurologicznych, a także przecieków okołozastawkowych we wczesnym okresie po zabiegu TAVI. Jestem przekonany, że rozszerzenie zabiegów TAVI o dostępne na rynku urządzenia nowego typu, takie jak CoreValve, oraz dalszy postęp w rozwiązaniach urządzenia typu Edwards Sapien, pozwolą zmniejszyć liczbę tych powikłań, zwłaszcza wobec zdecydowanie mniejszych rozmiarów samego urządzenia i intensywnej pracy nad nowymi metodami protekcji OUN przed embolizacją. Polskie doświadczenia, w tym także naszego ośrodka, wyraźnie wskazują na celowość indywidualizacji wyboru typu urządzenia do pacjenta i zwiększania doświadczenia zespołu leczącego.





**RYCINA**

Wyniki operacji kardiochirurgicznych u 68 215 chorych w zależności od rodzaju zabiegu i wieku chorych. Na podstawie The EACTS Fourth Adult Cardiac Surgical Database report 2010.

3. W mojej ocenie bardzo silna podwójna terapia przeciwpłytkowa nie znajduje uzasadnienia u chorych  $\geq 80$  r.ż. Mam prawo podejrzewać, że także dlatego liczba powikłań krwotocznych była tak duża i objęła aż 16,8% badanych chorych.

4. Badanie PARTNER wskazuje pośrednio, że sama aortalna balonowa walwuloplastyka jest mało skuteczna. Jest zabiegiem celowym w stanach zagrożenia życia, ale po wyprowadzeniu chorego z tego stanu powinna być rozszerzona w zależności od stopnia ryzyka o pełny zabieg TAVI lub leczenie kardiochirurgiczne.

5. Ponieważ komercyjnie prowadzone badania randomizowane, mimo przewagi zalet nadal będą miały swoje ograniczenia i słabości (np. tylko jeden typ urządzenia, darmowy dostęp do jego zastosowania, sponсорowanie autorów artykułu), wydaje się konieczne prowadzenie niekomercyjnych rejestrów w poszczególnych ośrodkach i krajach, aby mieć wzgląd na całą populację chorych poddanych leczeniu metodą TAVI, z analizą efektywności medyczno-ekonomicznej w okresie wczesnym i odległym.

6. Dobrze się stało, że w Polsce dzięki wspólnej inicjatywie kardiochirurgów i kardiologów, ze środków finansowych Ministerstwa Zdrowia, przeznaczonych na opłacenie procedur zastawkowych w kardiochirurgii (procedura nr 9), w roku 2009 uruchomiono program TAVI. Program ten rozwija się mimo niewielu środków i nadal istniejących ograniczeń w refundacji zabiegów chirurgii zastawkowej. Oczekiwania na realną liczbę za-

biegów TAVI w roku 2011 wynoszą 180-190 i 30-35 zabiegów PAVTI.

Podsumowując, randomizowane wieloośrodkowe badanie PARTNER jest rzeczywiście badaniem przełomowym, ponieważ po raz pierwszy dokumentuje przewagę leczenia metodą TAVI z zastosowaniem zastawki i urządzenia typu Edwards Sapien nad leczeniem zachowawczym u chorych wcześniej zdyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego. Oznacza to szansę dla najtrudniejszych chorych z ciasną stenozą aortalną, chorych największego ryzyka, a tacy chorzy także w naszym kraju są.

Jednocześnie samo badanie i prezentacja jego wczesnych i rocznych wyników nie oznacza równości metody TAVI oraz leczenia kardiochirurgicznego w całej populacji chorych ze stenozą aortalną, które daje lepsze wyniki wczesne i odległe i zdecydowanie mniej neurologicznych, krwotocznych i naczyniowych powikłań. Nowa metoda TAVI jest na ważnym etapie rozwoju i oceny, ale wciąż wymaga wiele pracy i udoskonaleń technologicznych.

Najważniejsze, że w trosce o dobro chorego, poznanie celów medycznych, ale i możliwości medyczno-ekonomicznych kardiochirurgów, kardiologów i radiologów coraz częściej potrafią wznieść się ponad doraźny, komercyjny i korporacyjny punkt widzenia, co dobrze wróży na przyszłość dla chorych, dla nas i naszych specjalności oraz rozwoju nowych technologii w medycynie.



## Komentarz

*prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska  
Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej,  
Instytut Kardiologii, Warszawa-Anin*

### **ENTUZJAZM I OSTROŻNOŚĆ – PRZEMYŚLENIA PO WYNIKACH BADANIA PARTNER**

Badanie PARTNER niewątpliwie jest badaniem przełomowym. Pokazuje, że pacjenci z ciasną stenozą aortalną, niezakwalifikowani do leczenia chirurgicznego, odnoszą korzyści z zabiegu TAVI z dostępu przez tętnicę udową. Badanie spełnia wszelkie kryteria medycyny opartej na dowodach naukowych. Wady zastawkowe serca są dziedziczną, w której rzadko prowadzone są perspektywne badania randomizowane, dlatego większość zaleceń ma poziom C, co oznacza konsensus ekspertów. To badanie będzie podstawą do zmiany zaleceń europejskich.

Jestem pod ogromnym wrażeniem wyników badania: zabiegi TAVI zmniejszyły roczną śmiertelność z powodów sercowo-naczyniowych o 24%. To bardzo jednoznaczny wynik. Chcę się jednak z Państwem podzielić moimi przemyśleniami. Po pierwsze dotyczący mi grupy leczonej standardowo. Spośród 179 pacjentów zakwalifikowanych do leczenia standardowego aż 114 (63,7%) miało wykonaną walwuloplastykę w ciągu 30 dni od randomizacji, a kolejnych 36 (20,1%) po 30 dniach od randomizacji. Dodatkowo mimo dyskwalifikacji u 12 (6,7%) pacjentów wymieniono zastawkę, 5 (2,8%) wszczepiono conduit z zastawką aortalną, a u 4 zabieg TAVI przeprowadzono w ośrodkach niebiorących udziału w badaniu, poza Stanami Zjednoczonymi. W sumie 171 chorych, czyli 95,5%, w grupie, która miała być leczona standardowo, zakwalifikowano do jakiejś interwencji. Niestety większość z nich – 150 pacjentów (83,7%) – miała wykonaną walwuloplastykę zastawki aortalnej. Dla przypomnienia przytaczam wskazania do walwuloplastyki balonowej wg zaleceń ESC [1]. Jest to metoda zalecana z dużą ostrożnością jako „most” do leczenia chirurgicznego u chorych niestabilnych hemodynamicznie, będących w grupie wysokiego ryzyka operacyjnego (rekomen-dacja IIb/C). Drugim wskazaniem jest konieczność wykonania operacji innej niż kardiochirurgiczna u pacjentów z objawowym ciasnym zwężeniem zastawki aortalnej (zalecenie IIb/C). W badaniu PARTNER wykonywano walwuloplastykę poza wskazaniami. Takie postępowanie nie jest postępowaniem standardowym, a walwuloplastyka jako zabieg docelowy wiąże się z niekorzystnym rokowaniem. W badaniu Agarwala i wsp., w którym przeanalizowano wyniki walwuloplastyki

aortalnej u 212 kolejnych chorych w wieku 59-104 lat, leczonych w latach 1994-2002, śmiertelność roczna wyniosła 34%. W tej grupie 33% chorych miało mniej niż 80 lat [2]. We wcześniejszym badaniu Liebermana i wsp. śmiertelność roczna wynosiła 48% [3]. Czynniki wpływającymi na śmiertelność są wiek, niewydolność serca, współistniejąca choroba wieńcowa, powierzchnia ujścia zastawki aortalnej po zabiegu, a także powikłania: niedomykalność aortalna, udary mózgu, a także powikłania miejscowe. Walwuloplastyka była bardzo krytycznie oceniana, stąd jej słaba pozycja w zaleceniach. Najpoważniejszym zarzutem wobec tej metody jest restenoza zastawki, do której dochodzi w 36-80% przypadków w ciągu pierwszego roku od zabiegu.

A teraz przyjrzyjmy się grupie zakwalifikowanej do TAVI. Po pierwsze, w badaniu PARTNER zabiegi TAVI wykonywano jedynie z dojścia przez tętnicę udową. Po drugie, przyjęto bardzo dużo kryteriów wyłączenia: dwupłatkowa zastawka aortalna, brak zwapienia zastawki, uszkodzona lewa komora, EF <20%, współistniejąca choroba wieńcowa wymagająca rewaskularyzacji, niedomykalność mitralna, aortalna, wszczepiona zastawka (niezależnie od ujścia), niestabilność hemodynamiczna, niewydolność nerek, przebyty udar, TIA, zmiany w naczyniach stanowiące o ryzyku zabiegu lub uniemożliwiające wprowadzenie zastawki. Kryteria włączenia i wyłączenia były na tyle restrykcyjne, że spośród 3105 pacjentów ze stenozą aortalną, niezakwalifikowanych do leczenia chirurgicznego, których zgłoszono jako potencjalnych uczestników badania PARTNER, zakwalifikowano jedynie 12%.

Podsumowując: postępowanie w grupie leczonej standardowo niewątpliwie wpłynęło na niekorzystne wyniki leczenia w tej grupie, natomiast kryteria włączenia i wyłączenia, a także ograniczenie do implantacji zastawki przez tętnicę udową, zmniejszyło liczbę powikłań. Niepokoi liczba powikłań krwotocznych związana przede wszystkim ze stosowaniem podwójnego leczenia przeciwplatekowego u starszych pacjentów, a także powikłania ze strony ośrodkowego układu nerwowego [5]. Czekamy na wyniki drugiej części badania.

Abstrahując od badania PARTNER, odpowiednia kwalifikacja do TAVI jest warunkiem dobrych wyników leczenia. Dlatego pojęcie leczenia zespołowego (tzw. heart team) jest coraz popularniejsze.

## Piśmiennictwo

1. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2007; 28: 230-268.
2. Agarwal A, Kini AS, Attanti S. Results of repeat balloon aortic valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol* 2005; 95: 43-47.
3. Lieberman E, Bashore T, Hermiller J, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long term survival. *JACC* 1995; 26: 1522-1528.
4. Ussia GP, Capodanno D, Barbanti M, et al. Balloon Aortic Valvuloplasty for Severe Aortic Stenosis as a Bridge to High-Risk Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 161-166.
5. Ghanem A, Muller A, Nahle CP, et al. Risk and Fate of Cerebral Embolism After Transfemoral Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1427-1432