

lek. Anita Korczak

II Klinika Kardiologii

Katedra Kardiologii, Kardiologii i Chorób Naczyń

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

**Rokowanie u pacjentów z ciężką stenozą aortalną
kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego metodą przezskórną**

Praca jest przedmiotem postępowania w sprawie nadania
stopnia naukowego doktora nauk medycznych
na Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Jarosław Drożdż

Stenoza aortalna (SA) to najczęstsza, nabyta wada zastawkowa serca. Do lat 80-tych XX wieku jedyną skuteczną metodą leczenia ciężkiej SA była chirurgiczna wymiana zastawki aortalnej (*surgical aortic valve replacement* – SAVR). Z uwagi na wysokie ryzyko operacyjne, niemalże 40% pacjentów nie było kwalifikowanych do zabiegu interwencyjnego, a połowa z nich umierała w ciągu kolejnych dwóch lat. Odkąd po raz pierwszy profesor A. Cribier wykonał w 2002 r. zabieg przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej metodą przezskórną (*transcatheter aortic valve implantation* – TAVI), procedura ta zrewolucjonizowała kardiologię inwazyjną. Początkowo zarezerwowana była dla pacjentów, którzy zostali zdyskwalifikowani z leczenia chirurgicznego z uwagi na wysokie ryzyko operacyjne oraz choroby współistniejące, ale wraz z rozwojem nowych technologii i rosnącym doświadczeniem operatorów wskazania do TAVI uległy rozszerzeniu. Jednakże, technika ta, w wielu ośrodkach w Polsce nadal znajduje się na etapie nauki, dlatego też niezwykle istotne wydaje się pokazanie wyników leczenia ciężkiej stenozы aortalnej metodą TAVI w jednym z pionierskich ośrodków w Polsce oraz zidentyfikowanie czynników mających wpływ na rokowanie.

Cele pracy

1. Analiza skuteczności leczenia i rokowanie pacjentów z ciężką stenozą aortalną leczonych metodą przezskórną.
2. Identyfikacja czynników wpływających na skuteczność zabiegu i ryzyko wystąpienia powikłań wczesnych i późnych po TAVI.
3. Identyfikacja czynników rokowniczych po TAVI.

Material i metodyka

Badanie miało charakter prospektywny, objęło 80 kolejnych pacjentów z ciężką, objawową stenozą aortalną, hospitalizowanych w II Klinice Kardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi w latach 2019–2020, którzy decyzją Heart Team zostali zakwalifikowani do zabiegu przezskórnej implantacji zastawki aortalnej. Zabiegi przeprowadzono w Klinice Kardiochirurgii Centralnego Szpitala Klinicznego w Łodzi, pod kierownictwem Pana prof. dr. hab. n. med. Michała Krejcy, z udziałem kardiologa interwencyjnego, kierownika Pracowni Hemodynamiki dr. hab. n. med. prof. UM Michała Kidawy. Przed zabiegiem oraz w ciągu

24–72h po TAVI dokonano szczegółowej oceny klinicznej, elektrokardiograficznej i echokardiograficznej pacjenta oraz przeanalizowano wyniki podstawowych badań laboratoryjnych. Następnie przeprowadzono dokładną ocenę przebiegu wykonywanej procedury, występowania powikłań wczesnych i późnych oraz podjęto próbę identyfikacji czynników mających wpływ na wystąpienie poszczególnych powikłań i rokowanie.

Na wykonanie badania uzyskano zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi nr RNN/31/19/KE z dnia 12.02.2019 r.

Wyniki

Charakterystyka badanej populacji

W badaniu wzięło udział 80 pacjentów, przeważającą część stanowiły kobiety (55%; $n=44$), średni wiek badanej populacji wynosił 76 ± 8 lat, większość chorych (93.8%; $n=75$) była w III klasie czynnościowej wg NYHA i należała do podwyższonego ryzyka operacyjnego, wśród chorób towarzyszących dominowały: nadciśnienie tętnicze (92.5%; $n=74$), cukrzyca (41.3%; $n=33$), przewlekła choroba nerek (18.8%; $n=15$) i stan po udarze mózgu (18.8%; $n=15$). Każdy pacjent przed zabiegiem TAVI miał wykonaną diagnostykę naczyń wieńcowych, z czego 32.5% ($n=26$) wymagało wykonania rewaskularyzacji tętnic wieńcowych przed zabiegiem. Jeden pacjent z uwagi na charakterystykę zmian w gałęzi przedniej zstępującej został zakwalifikowany do leczenia hybrydowego (TAVI+OPCAB – *off-pump coronary artery bypass*).

Zabieg

Procedurę przezskórnej implantacji zastawki aortalnej u większości pacjentów (96.3%; $n=77$) wykonano w trybie planowym, z dostępu udowego (90% $n=72$). U pozostałych chorych zabieg wykonano z dostępu przez tętnicę szyjną ($n=5$; 6.25%), poprzez bezpośrednie nakłucie koniuszka lewej komory serca ($n=2$; 2.5%) lub aorty ($n=1$; 1.25%). Większość pacjentów (87.5%; $n=70$) była poddana sedacji podczas zabiegu. U jednego pacjenta w trakcie TAVI doszło do poważnego powikłania w miejscu dostępu, który pomimo wykonania zabiegu naprawczego zakończył się zgonem pacjenta na bloku operacyjnym. Większość chorych miała implantowane zastawki samorozprężalne (85%; $n=68$). U 79 (98.8%) pacjentów bioproteza aortalna została skutecznie wszczepiona.

Wczesne wyniki leczenia

Analiza porównawcza danych laboratoryjnych, elektrokardiograficznych i echokardiograficznych wykazała, że po zabiegu TAVI istotnie częściej występowało migotanie przedsionków ($n=20$; 25% przed zabiegiem vs $n=30$; 38% po zabiegu; $p=0.009$), w badaniach laboratoryjnych zarejestrowano wyższe stężenia: leukocytów (6.9 [5.5–8] vs 7.7 [6–10.3]; $p=0.001$), troponiny (13 [12–14] vs 157 [80–194]; $p=0.001$) i CRP (5.5 [1.6–4.2] vs 60.4 [23–80]; $p=0.001$), a niższe stężenia: hemoglobiny (12.6 ± 1.4 vs 10.2 ± 1.7 ; $p=0.001$), hematokrytu (37.2 ± 3.9 vs 29.8 ± 4.5 ; $p=0.001$), płytek krwi (200.4 ± 57.4 vs 126.5 ± 39.6 ; $p=0.001$) i NT-proBNP (1 328.5 [634–2 819] vs 1 250 [470–2 300]; $p=0.001$), w badaniu echokardiograficznym zarejestrowano istotną poprawę parametrów przepływu przez zastawkę aortalną (max. prędkość: 4.1 ± 0.7 vs 1.9 ± 0.3 m/s; max. gradient: 70.1 ± 23 vs 14.8 ± 4.7 mmHg; średni gradient: 42.5 ± 14 vs 7.9 ± 2.8 mmHg; $p=0.001$), a także redukcję stopnia niedomykalności zastawki mitralnej (III st. [$n=15$; 19%] → II st. [$n=8$; 10%]) i trójdzielnej (III/IV st. [$n=22$; 27.5%] → II st./III st. [$n=7$; 8.75%]).

Wczesne powikłania po TAVI wystąpiły u 52 (65%) pacjentów. Wśród nich znalazły się: poważne krwawienia ($n=3$; 3.75%), jatrogenne powikłania naczyniowe ($n=7$; 8.8%), migotanie przedsionków *de novo* ($n=10$; 12.5%), udar mózgu ($n=2$; 2.5%), majaczenia ($n=7$; 8.8%), blok przedsionkowo-komorowy wysokiego stopnia lub całkowity wymagający implantacji kardiostymulatora ($n=9$; 11.3%), nagle zatrzymanie krążenia w trakcie zabiegu ($n=4$; 5%), zgon w trakcie zabiegu ($n=1$; 1.25%), umiarkowany przeciek okołozastawkowy ($n=2$; 2.5%) i ostra niewydolność nerek ($n=7$; 8.8%). Średni czas pobytu w Szpitalu po zabiegu wynosił 7 dni.

Niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań po TAVI są: wyjściowe migotanie przedsionków ($OR=66.7$), stopień niedomykalności natywnej zastawki aortalnej ($OR=16.6$) i wszczepienie zastawki Edwards Sapien 3 ($OR=12.3$). Stosowanie kwasu acetylosalicylowego przed zabiegiem zmniejsza ryzyko wystąpienia wczesnych powikłań po TAVI o prawie 95% ($OR=0.05$).

Późne wyniki leczenia

Rokowanie po TAVI w badanej grupie było dobre, w obserwacji rocznej odnotowano 7 zgonów (8.75%) z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto

zaobserwowano znaczną poprawę stanu klinicznego badanych pacjentów, ponad połowa z nich ($n=38$; 53.5%) nie zgłaszała żadnych objawów. Widocznej poprawie uległ także stan wydolności układu krążenia, przeważająca grupa pacjentów ($n=58$; 81.7%) była w II czynnościowej klasie wg NYHA (5.6% przed TAVI vs 77.5% po TAVI). Wśród późnych powikłań po TAVI znalazły się: zgon ($n=8$; 10%), ponowna hospitalizacja ($n=15$; 19%), zawał serca ($n=2$; 2.5%), udar mózgu ($n=14$; 17.7%), blok przedsionkowo-komorowy wymagający implantacji kardiostymulatora ($n=4$; 5%), infekcyjne zapalenie wsierdzia ($n=1$; 1.3%) i implantacja kardiowertera defibrylatora w prewencji pierwotnej ($n=5$; 6.3%). Niezależnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko późnych powikłań po TAVI są: stężenie kreatyniny przed zabiegiem ($OR=1.02$), ostra niewydolność nerek ($OR=35.2$) oraz choroba nowotworowa w wywiadzie ($OR=3.7$). Czynnikiem zmniejszającym ryzyko późnych powikłań po TAVI jest maksymalny gradient przepływu przez bioprotezę aortalną ($OR=0.85$).

Czynniki rokownicze

Wyniki analizy jednowymiarowej, wykazały, że czynnikami zwiększającymi ryzyko zgonu po TAVI w obserwacji rocznej są: wyjściowe stężenie NT-proBNP ≥ 1250 pg/ml, stężenie kreatyniny ≥ 110 umol/l zarejestrowane w ciągu 48–72h po TAVI, maksymalna prędkość przepływu przez natywną zastawkę aortalną ≤ 4.3 m/s i średni gradient przez zastawkę ≤ 40 mmHg. Ponadto istotny wpływ na rokowanie miał także dłuższy pobyt w szpitalu. Ostatecznie wyniki analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej krokowej postępującej wykazały, że niezależnym czynnikiem zwiększającym ryzyko zgonu po TAVI jest wyjściowe stężenie NT-proBNP ≥ 1250 pg/ml ($OR=9.2$).

Wnioski

Rokowanie pacjentów wysokiego ryzyka operacyjnego, z ciężką stenozą aortalną, leczonych metodą TAVI jest dobre, a rejestrowane powikłania wczesne i późne mają charakter łagodny i w większości przejściowy.

Aortic stenosis (AS) is the most common acquired valvular heart defect. Until the 1980s, surgical aortic valve replacement (SAVR) had been the only effective treatment for severe AS. Due to a high surgical risk, almost 40% of patients were not eligible for the interventional procedure and half of them died within the following two years. Since Professor A. Cribier performed a transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in 2002 for the first time, this procedure has revolutionised invasive cardiology. Initially, it was performed in patients who had been disqualified from surgical treatment due to a high surgical risk and comorbidities. With development of new technologies and increasing experience of surgeons, TAVI was more and more frequently performed. However, this technique is still being mastered in many centres in Poland. Thus, it seems extremely important to present results of treatment of severe aortic stenosis with the use of the TAVI procedure in one of pioneering centres in Poland and to identify factors affecting prognosis.

Aims of the study

1. to analyse treatment efficacy and prognosis of patients with severe aortic stenosis treated with a percutaneous procedure,
2. to identify factors affecting efficacy of the procedure and a risk of early and late complications after TAVI,
3. to identify prognostic factors after TAVI.

Material and methods

The study was prospective and included 80 patients with severe symptomatic aortic stenosis, hospitalized in the 2nd Department of Cardiology of the Central Clinical Hospital in Lodz in 2019–2020, who were qualified for percutaneous aortic valve implantation under a decision of the Heart Team. The procedures were performed in the Department of Cardiac Surgery of the Central Clinical Hospital in Lodz, under the leadership of Prof. Michał Krejca with the participation of an interventional cardiologist and the Head of the Haemodynamics Laboratory, Prof. Michał Kidawa. Prior to the surgery and within 24–72h after TAVI, a detailed clinical, electrocardiographic and echocardiographic analysis of the patient was made, and results of basic laboratory tests were also analysed.

The analysis was followed by a thorough assessment of the procedure, an analysis of early and late complications, and an identification of factors contributing to particular complications and affecting prognosis.

The study was approved by the Local Bioethics Committee of the Medical University of Lodz No. RNN/31/19/KE of 12 February 2019.

Results

Characteristics of the study population

The study included 80 patients, the majority of whom were women (55%; $n=44$); the mean age of the study population was 76 ± 8 years; the majority of patients (93.8%; $n=75$) were in the NYHA functional class III and demonstrated a high surgical risk due to multiple comorbidities, the most serious of which were: hypertension (92.5%; $n=74$), diabetes (41.3%; $n=33$), chronic kidney disease (18.8%; $n=15$) and post-stroke condition (18.8%; $n=15$) dominated. Every patient was subject to coronary diagnostics prior to TAVI. 32.5% ($n=26$) of the patients required coronary revascularisation before the operation. One patient, due to particular lesions in the anterior descending branch, was qualified for hybrid treatment (TAVI+OPCAB – *off-pump coronary artery bypass*).

Procedure

An elective procedure of percutaneous aortic valve implantation was performed in the majority of patients (96.3%; $n=77$) through femoral approach (90% $n=72$). In the other patients, the procedure was performed through the carotid artery ($n=5$; 6.25%), by making a direct puncture of the left ventricular apex ($n=2$; 2.5%) or aorta ($n=1$; 1.25%). Most patients (87.5%; $n=70$) were sedated during the procedure. One patient, during the TAVI procedure, developed serious complications at the approach site. Despite an implementation of a repair procedure, the patient died in the operating theatre. Most patients had self-expanding valves implanted (85%; $n=68$). In 79 (98.8%) patients, an aortic bioprosthesis was successfully implanted.

Early treatment results

A comparative analysis of laboratory, electrocardiographic, and echocardiographic data showed that atrial fibrillation was significantly more common after TAVI ($n=20$; 25% pre-operatively vs $n=30$; 38% post-operatively; $p=0.009$), higher levels of leukocytes (6.9 [5.5–8] vs 7.7 [6–10.3]; $p=0.001$), troponin (13 [12–

14] vs 157 [80–194]; $p=0.001$) and CRP (5.5 [1.6–4.2] vs 60.4 [23–80]; $p=0.001$), and lower levels of: haemoglobin (12.6 ± 1.4 vs 10.2 ± 1.7 ; $p=0.001$), haematocrit (37.2 ± 3.9 vs 29.8 ± 4.5 ; $p=0.001$), platelets (200.4 ± 57.4 vs 126.5 ± 39.6 ; $p=0.001$) and NT-proBNP (1328.5 [634–2819] vs 1250 [470–2300]; $p=0.001$), echocardiography recorded a significant improvement in aortic valve flow parameters (max. velocity: 4.1 ± 0.7 vs 1.9 ± 0.3 ; max. gradient: 70.1 ± 23 vs 14.8 ± 4.7 ; the mean gradient: 42.5 ± 14 vs 7.9 ± 2.8 ; $p=0.001$) and reduced mitral (III degree [$n=15$; 19%] → II degree [$n=8$; 10%]) and tricuspid (III/IV degree [$n=22$; 27.5%] → II degree/III degree [$n=7$; 8.75%]) regurgitation.

Early complications after TAVI were observed in 52 (65%) patients. These included major bleeding ($n=3$; 3.75%), iatrogenic vascular complications (7; 8.8%), *de novo* atrial fibrillation ($n=10$; 12.5%), stroke ($n=2$; 2.5%), delirium ($n=7$; 8.8%), high-grade or complete atrioventricular block requiring cardiac pacemaker implantation ($n=9$; 11.3%), sudden cardiac arrest during the procedure ($n=4$; 5%), death during the procedure ($n=1$; 1.25%), moderate peri-valvular leakage ($n=2$; 2.5%) and acute renal failure ($n=7$; 8.8%). The mean hospital stay after the surgery was 7 days.

Independent factors increasing the risk of early complications after TAVI are: baseline atrial fibrillation ($OR=66.7$), degree of native aortic valve regurgitation ($OR=16.6$) and Edwards Sapien 3 valve implantation ($OR=12.3$). Administration of acetylsalicylic acid before a surgery reduces the risk of early complications after TAVI by almost 95% ($OR=0.05$).

Late treatment outcomes

The prognosis after TAVI in the study group was good, with 7 deaths (8.75%) due to cardiovascular causes during 1-year follow-up. Besides, the clinical condition of the study patients significantly improved. More than half of them ($n=38$; 53.5%) did not report any symptoms. Cardiovascular fitness also improved significantly. The majority of patients ($n=58$; 81.7%) were classified into the NYHA class II (5.6% before TAVI vs 77.5% after TAVI). Late complications after TAVI included: death ($n=8$; 10%), re-hospitalisation ($n=15$; 19%), myocardial infarction ($n=2$; 2.5%), stroke ($n=14$; 17.7%), atrioventricular block requiring cardiac pacemaker implantation ($n=4$; 5%), infective endocarditis ($n=1$; 1.3) and cardioverter defibrillator implantation in primary prevention ($n=5$; 6.3%). Independent factors increasing the risk of late complications after TAVI are:

preoperative creatinine levels ($OR=1.02$), acute renal failure after TAVI ($OR=35.2$) and history of cancer ($OR=3.7$). The factor that reduces the risk of late complications after TAVI is a higher maximum flow gradient across the aortic bioprosthesis ($OR=0.85$).

Prognostic factors

A univariate analysis revealed that factors increasing the risk of death after TAVI during 1-year follow-up were: baseline NT-proBNP concentration ≥ 1250 pg/ml, creatinine concentration ≥ 110 $\mu\text{mol/l}$ recorded within 48–72h after TAVI, maximum flow velocity through the native aortic valve ≤ 4.3 m/s and the mean transvalvular gradient ≤ 40 mmHg. In addition, a longer hospital stay also significantly affected the prognosis. Finally, results of a multivariate stepwise logistic regression analysis showed that a baseline NT-proBNP concentration ≥ 1250 pg/ml ($OR=9.2$) is an independent factor increasing the risk of death after TAVI.

Conclusions

The prognosis of high-risk surgical patients with severe aortic stenosis, treated with TAVI, is good, and recorded early and late complications are mild and mostly transient.