

述评

经导管主动脉瓣置换术：循证医学证据和争议

葛均波，潘文志

摘要 经导管主动脉瓣置换术(TAVR)是心脏介入领域中的一项革命性技术。数个大型、多中心、前瞻性、随机对照研究已经证实，对于外科手术禁忌或者高危的主动脉瓣狭窄患者，使用 Edwards Sapien 及 CoreValve 瓣膜行 TAVR 具有很好的安全性及有效性。2012 年欧洲心脏病学会瓣膜管理指南及 2014 年美国心脏病学会瓣膜管理指南对也将外科手术禁忌或者高危的主动脉瓣狭窄患者列为 TAVR 适应证。然而，对于哪种瓣膜更优、哪些人群适合 TAVR 仍存争议。
关键词 经导管主动脉瓣置换术；循证医学；主动脉瓣狭窄

经导管主动脉瓣置换术(TAVR)是心脏介入领域中的一项革命性技术。由于该技术不像外科那样把原先的瓣膜拿出来换成新瓣膜，而是在原来瓣膜的位置植入新的瓣膜，该技术也被称为经导管主动脉瓣植入术(TAVI)。然而，近 2 年，为了在名称上方便与外科瓣膜置换术(SAVR)对比，国际上已趋向于把该技术称之为 TAVR。目前成熟的 TAVR 瓣膜有 Edwards Sapien 及 CoreValve 瓣膜，它们在全世界各有 7 万例以上的应用。本文从循证医学角度，对目前 TAVR 研究结果及主要争议进行分析。

1 Edwards Sapien 瓣膜的循证医学依据

有里程碑意义的 PARTNER 研究是首个关于 TAVR 的大型、多中心、随机对照研究，使用的 Edwards Sapien 生物瓣。研究分为两个队列，A 队列入选了外科手术高危的、重度钙化性主动脉瓣狭窄(CAS)患者，而 B 队列入选了外科手术禁忌的 CAS 患者。PARTNER-B 研究^[1]入选了 21 个中心共 358 例患者，随机分为传统治疗组(包括球囊扩张成形术)及 TVAR 组，首要终点为全因死亡率。结果显示，1 年随访时，TAVR 组死亡率(30.7% vs 50.7%， $P<0.001$)及复合终点(死亡+再住院)发生率(42.5% vs 71.6%， $P<0.001$)明显低于传统治疗组。30 天随访时，TAVR 组的大卒中(5.0% vs 1.1%， $P=0.006$)及主要血管并发症发生率较传统治疗组高(16.2% vs 1.1%， $P<0.001$)。1 年随访时超声心动图显示无人工瓣膜发生狭窄或反流，无瓣膜发生功能性退化。该研究结论是：在不适合外科手术的重度 CAS 患者中，TAVR 与标准治疗相比，显著降低全因死亡率及全因死亡与再住院死亡复合的终点，改善患者症状，尽管 TAVI 组大卒中及主要血管事件发病率较高。

PARTNER-A 研究^[2]入选 35 个中心共 699 例外科手术高危 CAS 患者，随机分至 TAVR 组($n=348$)或 SAVR 组($n=351$)。研究主要终点是 1 年全因死亡率。研究结果显示，30 天时，TAVR 组和 SAVR 组的全因死亡率分别是 3.4% 和 6.5% ($P=0.07$)；1 年随访时，TAVR 组和 SAVR 组的全因死亡率分别为 24.2% 和 26.8% ($P=0.44$)。30 天时，TAVR 组和 SAVR 组的大中风的发生率无差异(3.8% vs 2.1%， $P=0.20$)，TAVR 组主要血管并发症的发生率比 SAVR 组高(11.0% vs 3.2%， $P<0.001$)，而 SAVR 组的其他不良事件发生率，包括大出血(9.3% vs 19.5%， $P<0.001$)和新发心房颤动(8.6% vs 16.0%， $P=0.006$)比 TAVR 组高。同 PARTNER-B 研究一样，1 年随访时超声心动图提示瓣膜功能良好，跨瓣压差无明显提高，瓣周漏无增加。研究结论：对于外科手术高危的重度 CAS 患者，TAVR 和 SAVR 1 年生存率相似，但是两者有各自不同的围手术期风险。

从循证医学角度，大型多中心的随机对照研究是证据最强、最具说服力的研究。PARTNER 研究推动了 TAVR 在全球的发展，同时也成为指南制定的主要依据。基于 PARTNER 研究的结果，2012 年欧洲心脏病学会瓣膜管理指南及 2014 年美国心脏病学会瓣膜管理指南对 TAVR 做出了建议。这两个指南均把外科手术禁忌(定义为预期术后 30 天内发生死亡或不可逆合并症风险 $>50\%$ 或存在其它影响手术的因素，同 PARTNER

作者单位：200032 上海市，复旦大学附属中山医院 心内科

作者简介：葛均波 教授 博士 博士研究生导师 主要从事冠心病临床研究 Email: ge.junbo2@zs-hospital.sh.cn 通讯作者：葛均波

中图分类号：R541 文献标识码：C 文章编号：1000-3614(2014)07-0481-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.07.001

-A)、预期寿命超过 1 年、重度症状性 CAS 患者列为 TAVR I 类适应证(证据水平 B 级),而对外科手术高危(定义为 STS 评分 ≥ 8 分, PARTNER-B 标准)的患者, TAVR 可作为外科手术之外的另一选择。

2 CoreValve 瓣膜的循证医学依据

PARTNER 研究使用的 Edwards Sapien 球囊扩张瓣膜,而新近美国 CoreValve 临床研究组也发表了大型的、多中心、前瞻性、对照研究,为 CoreValve 自膨胀瓣膜提供有力循证医学证据。CoreValve Extreme Risk 是一项前瞻性、多中心、非随机、单组目标值对照研究^[3],入选 2011-02 至 2012-08 美国 41 个中心 506 例患者(489 例患者最终接受 TAVR)。入选标准为症状性重度 CAS 患者,预计术后 30 天内死亡或不可逆的致残发生风险 $\geq 50\%$ (即外科手术禁忌,同 PARTNER-B)。结果显示,30 天全因死亡率和大卒中分别为 8.4% 和 2.3%,12 个月时分别为 24.3% 和 4.3%,30 天内危及生命或致残性的出血发生率为 12.7%,主要血管并发症为 8.2%,永久性心脏起搏器安置发生率 21.6%。中、重度主动脉瓣周漏发生率,12 个月时较出院时降低(4.2% vs 9.7%, $P=0.004$)。该研究主要终点即 12 个月时全因死亡或大卒中发生率低于预计的目标值(26.0% vs 43.0%, $P<0.0001$),说明 TAVR 明显优于传统的保守治疗。该研究结论是对于外科手术禁忌的 CAS 的患者,使用 CoreValve 瓣膜系统行 TAVR 是安全有效的。

CoreValve High Risk 研究^[4],是一项前瞻性、多中心、随机、对照研究,在 2014 年美国心脏病年会(ACC)发布。该研究入选 2011-02 至 2012-09 美国 48 个中心 795 例外科手术高危患者,随机分为 TAVR 组($n=394$)及 SAVR 组($n=401$)。使用接受治疗分析时,TAVR 组 1 年的全因死亡率较 SAVR 组明显降低(14.2% vs 19.1%,非劣势检验 $P<0.001$,优势检验 $P=0.04$)。使用意向治疗分析得出相似结论。在超声心动图评估的瓣膜功能指标、心功能状态及生活质量方面,TAVR 组不劣于 SAVR 组。进一步分析还发现 1 年时 TAVR 组主要心血管事件和脑血管事件低于 SAVR 组。研究结论是,对于外科手术高危的症状性严重 CAS 患者,使用 CoreValve 行 TAVR 治疗 1 年生存率高于 SAVR。该研究首次证实外科手术高危患者 TAVR 优于 SAVR,结果令人振奋。该研究必将进一步促进 TAVR 技术在全球开展,并可能会使得今后指南将外科手术高危患者 TAVR 适应证级别由 IIA 类提高至 I 类适应证。

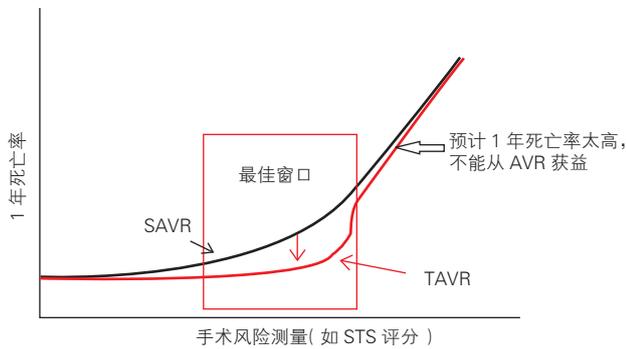
3 目前两个主要争议

3.1 Edwards Sapien 瓣膜和 CoreValve 瓣膜孰劣孰优?

随着技术的发展,人们开始关注目前常用临床瓣膜优缺点。早期的 Meta 分析显示,CoreValve 瓣膜与 Edwards Sapien 瓣膜比除了起搏器发生概率较高外(24.5% vs 5.9%, $P<0.0001$),其他各终点无差异^[5]。然而近几年研究^[6]还发现,CoreValve 瓣膜的重度瓣周漏发生率要高于 Edwards Sapien 瓣膜(16.0% vs 9.1%, $P=0.005$)。2014 年 ACC 公布的 CHOICE 研究^[7],是对比这两个瓣膜的首个随机对照研究,研究论文发表于《美国医学会杂志》(JAMA)上。研究共纳入 241 例严重 CAS 并适用于经股动脉 TAVR 治疗的高危患者,这些患者被随机分为 CoreValve 瓣膜组(120 例)或 Edwards Sapien 瓣膜组(121 例)。首要终点为手术成功率,手术成功定义为:器械成功进入血管入路、被输送、释放和植入,输送系统成功撤除体外,植入的瓣膜放置于正确的解剖位置,植入瓣膜无中、重度的人工主动脉瓣返流或瓣周漏,且只需要植入 1 个瓣膜。结果显示,CoreValve 瓣膜成功率低于 Edwards Sapien 瓣膜(77.5% vs 95.9%, $P<0.001$)。造成这种差异的原因为 Edwards Sapien 瓣膜组中重度瓣周漏发生率较低(4.1% vs 18.3%, RR 0.23, $P<0.001$),且较少需要置入超过 1 个瓣膜(0.8% vs 5.8%, $P=0.03$)。研究还显示,Edwards Sapien 组和 CoreValve 组的 30 天心血管死亡分别为 4.1% 和 4.3% (RR 0.97, $P=0.99$),两组患者的出血和血管并发症无显著差异;Edwards Sapien 组较少新植入永久性起搏器(17.3% vs 37.6%, $P<0.01$)。该研究证实先前 Meta 分析的结果。虽然在短期—中期(1~2 年)死亡率方面两个瓣膜目前研究未显示差异,但瓣周漏已被证实增加长期死亡率,而起搏器植入对患者来说也是个负担,因此目前研究的证据不利于 CoreValve 瓣膜。然而,关于两个瓣膜的对比尚需更大型的随机对照研究才可下定论。CoreValve 瓣膜在某些方面可能还是优势,如有研究显示二叶氏主动脉瓣及无钙化的单纯性主动脉瓣返流可能更适合 CoreValve 瓣膜^[8]。

3.2 哪些人群适合 TAVR?

对于一项技术来说,哪些人群适合 TAVR 是一个很重要的问题。对于 TAVR 来讲,影响其适应证选择的主要因素是手术风险,寻找最佳的“风险窗口”(可简化为 STS 评分在那个范围)是今后需要研究的重要课题。如图 1 所示。



注:AVR: 瓣膜置换术 SAVR: 外科瓣膜置换术 TAVR: 经导管主动脉瓣置换术

图 1 经导管主动脉瓣置换术最佳的手术风险窗(J Am Coll Cardiol Intv, 2010, 3: 1103-1109.)

对于外科手术风险非常高且预计 1 年死亡率极高者, 其预期寿命不长, 无论 TAVR 或 SAVR 都不能使之获益, 这类人群不适合 TAVR; 而外科手术风险极高 (STS 评分 >15 分) 或者高危 (STS 评分 >8 分) 者, 目前的临床试验已经证实, TAVR 优于或不劣于 SAVR, 这类人群适合 TAVR; 对于外科手术风险很低者 (STS 评分 <2~4 分), 预计 TAVR 或 SAVR 1 年死亡率是相近的, 但 TAVR 组存在着更多的起搏器植入及瓣周漏, 预计远期的生存率要低, 理论上不适合 TAVR。目前问题是上述的第 2 类人群及第 3 类人群中, 还存在着外科手术中危 (STS 评分 4~8 分) 或中偏低 (STS 评分 2~4 分), 这类人群是否能从 TAVR 获益, 是目前亟需回答的问题。一些学者开始

在研究这个问题。Piazza 等^[11] 入选 3 个中心行 TAVR ($n=405$) 或 SAVR ($n=405$) 的中危 CAS 病例, 采用危险评分匹配的方法进行分析, 首要终点为 30 天和 1 年死亡率。在 STS 评分 3%~8% 患者中, TAVR 组和 SAVR 组 30 天死亡率分别为 7.8% 和 7.1% ($P=0.74$), 1 年死亡率分别为 16.5% 和 16.9% ($P=0.64$)。研究结论是对于外科手术中危患者, TAVR 和 SAVR 30 天和 1 年死亡率无差异。OBSERVANT^[12] 是一个多中心、前瞻性队列研究, 入选行 TAVR 或 SAVR 的 2 108 个 CAS 病例, 研究者分析其中危险评分匹配的 266 个中危病例 [每组 133 例, logistic 欧洲心脏手术风险评估系统 (EuroSCORE) SAVR (9.4 ± 10.4) %, TAVR (8.9 ± 9.5) % ; $P=0.650$], 两组 30 天死亡率均为 3.8% ($P=1.000$), 两组中风 (SAVR 1.5%、TAVR 0.0%, $P=0.156$) 和心肌梗死的发生率 (SAVR 0.8%、TAVR 0.8%, $P=1.000$) 无差异, 但 SAVR 组输血比例更高 (49.6% vs 36.1%, $P=0.026$), 而 TAVI 组主要血管损伤发生率更高 (5.3% vs 0.0%, $P=0.007$), 起搏器植入比例更高 (12.0% vs 0.8%, $P=0.001$), 瓣周漏发生率也更高。实际上, 在 CoreValve High Risk 研究中, SAVR 组 STS 评分为 (7.5 ± 3.2) 分, TAVR 组为 (7.3 ± 3.0) 分, 已有相当比例的患者属于中危患者 (STS 评分 4~8 分), 该研究整体结果是 TAVR 组 1 年死亡率低于 SAVR 组, 结果令人鼓舞。目前, TAVR 在不断创新, SAVR 也在不断发展, 微创换瓣是 SAVR 的一个重要的方向, 这两个技术的发展程度也会决定 TAVR 合适人群的范围。此外, 如同经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与冠状动脉旁路移植术 (CABG) 之间的比较, TAVR 与 SAVR 的对比在未来一段较长时间内将一直存在。

参考文献

- [1] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1597-1607.
- [2] Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2011, 364: 2187-2198.
- [3] Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using A Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis at Extreme Risk for Surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1972-1981.
- [4] Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*, 2014, 370: 1790-1798.
- [5] Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, et al. Meta-analysis of complications in aortic valve replacement: comparison of Medtronic-Corevalve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8, 536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80: 128-138.
- [6] Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1585-1595.
- [7] Abdel-Wahab M, Mehili J, Frerker C, et al. CHOICE investigators. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *JAMA*, 2014, 311: 1503-1514.
- [8] Himbert D, Pontnau F, Messika-Zeitoun D, et al. Feasibility and outcomes of transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with stenotic bicuspid aortic valves. *Am J Cardiol*, 2012, 110: 877-883.
- [9] Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, et al. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 443-451.
- [10] D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M, et al. On behalf of the OBSERVANT Research Group. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: Results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 1945-1952.

(收稿日期: 2014-05-19)

(编辑: 漆利萍)