

Nowe spojrzenie na stentowanie tętnic szyjnych w świetle wyników badania CREST

The CREST study shows a definite role for carotid artery stenting

Piotr Pieniążek

Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*,
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Słowa kluczowe: badanie z randomizacją, zwężenie tętnicy szyjnej, stentowanie tętnicy szyjnej, endarterektomia, neuroprotekcja
Key words: randomized study, carotid artery stenosis, carotid artery stenting, endarterectomy, neuroprotection

Post Kardiol Interw 2010; 6, 3 (21): 122-125
DOI: 10.5114/pwki.2010.16353

Wstęp

Pierwsze próby nieoperacyjnego leczenia miażdżycy tętnic obwodowych podjęli 50 lat temu Dotter i Judkins [1]. Od tego momentu nastąpił nieprawdopodobny rozwój endowaskularnych technik i metod leczenia miażdżycy tętnic obwodowych. Należy zaznaczyć, że do tego postępu przyczynił się zabieg wykonany w 1977 r. przez kardiologa interwencyjnego A. Gruentziga, polegający na śródnaczyniowym poszerzeniu krytycznie zwężonej tętnicy wieńcowej cewnikiem z balonikiem [2]. Był to przełomowy moment w przeszłości leczenia naczyń, zabieg ten zapoczątkował nową erę w terapii miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych. Leczenie endowaskularne w wielu przypadkach i w różnych obszarach układu tętniczego zaczęło zastępować stosowane do tej pory metody chirurgiczne. Jednym z wielu obszarów tętnic obwodowych, gdzie leczenie chirurgiczne przynosiło olbrzymie korzyści chorym w postaci redukcji śmiertelności i liczby udarów mózgu, są pozaczaszkowe odcinki tętnic szyjnych. Chirurgiczna endarterektomia (ang. *carotid endarterectomy*, CEA), wprowadzona w 1954 r. przez Eatscotta [3], była skuteczną metodą leczenia miażdżycy tętnic dogłowych i zapobiegania udarom mózgu. Niemniej jednak, jak w innych obszarach unaczynienia tętniczego, tak i tu zaczęto ostrożnie stosować techniki przeszłokórne. Pierwsze zabiegi stentowania tętnic szyjnych, wykonane przez Mathiasa w 1979 r. tylko u chorych z wysokim ryzykiem leczenia operacyjnego, nie przyniosły przełomu w zabiegowym leczeniu

miażdżycy tętnic szyjnych. Narządem unaczynianym przez tętnice szyjne jest, jak wiadomo, mózg i nawet najmniejsze fragmenty blaszki miażdżycowej uruchomione w trakcie zbiegu, płynąc zgodnie z kierunkiem krwi, mogą spowodować ciężkie powikłania w postaci udaru mózgu.

Przełom nastąpił na początku tego stulecia, kiedy do angioplastyki tętnic szyjnych (ang. *carotid artery stenting*, CAS) wprowadzono stenty samorozprężalne, a przede wszystkim czasowe urządzenie protekcyjne, zakładane na czas zabiegu do tętnicy szyjnej. Czasowe systemy protekcyjne mają za zadanie wychwycić i usunąć materiał zatorowy powstający w trakcie poszerzania tętnicy szyjnej i implantacji stentu. Pierwsze badanie z randomizacją porównujące leczenie chirurgiczne i stentowanie z zastosowaniem urządzeń protekcyjnych u wszystkich chorych – SAPHIRE [4] – dało wielki impuls do rozwoju technik przeszłokórnych w leczeniu nieoperacyjnym tętnic szyjnych. Złożony punkt końcowy, obejmujący zgon, udar, zawał serca, wystąpił w ciągu 30 dni u 4,4% pacjentów w grupie CAS i u 9,9% pacjentów w grupie CEA ($p = 0,06$). Różnica w częstości występowania złożonego punktu końcowego uzyskała znamienność statystyczną w rocznej obserwacji (CAS 12,2% badanych, CEA – 20,1%, $p = 0,004$) [4]. Wyniki tego badania zapoczątkowały żywą dyskusję na temat znaczenia, wskazań i wyników nowych nieoperacyjnych metod leczenia objawowej i bezobjawowej miażdżycy tętnic szyjnych. Prowadzone w ostatnich latach rejestry i badania z randomizacją porównujące leczenie chirurg-

Adres do korespondencji/Corresponding author:

dr hab. n. med. Piotr Pieniążek, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel.: +48 12 614 20 00, e-mail: kardio@kki.krakow.pl

Praca wpłynęła 10.08.2010, wersja poprawiona wpłynęła 5.09.2010, przyjęta do druku 10.09.2010.

giczne i endowaskularne dały niejednoznaczne, a często wręcz rozbieżne rezultaty. Dlatego tak niecierpliwie czekano na wyniki największego prospektywnego badania z randomizacją porównującego metodę chirurgiczną (endarterektomię) z nową małoinwazyjną metodą przezskórną (stentowanie) u chorych z objawami i bez objawów – CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial*) [5].

Skrócony opis badania CREST

Badanie CREST jest prospektywnym badaniem z randomizacją przeprowadzonym w 108 ośrodkach w USA i 9 w Kanadzie [5]. Od grudnia 2000 r. do lipca 2008 r. 2502 chorych zostało zrandomizowanych do jednej z dwóch metod leczenia: przezskórnej – metodą implantacji stentu, lub chirurgicznej – endarterektomii. Badanie przeprowadziło 477 chirurgów, którzy zdobyli wymagany certyfikat umiejętności stwierdzający, że wskaźnik powikłań i zgonów wynosi < 3% u chorych bez objawów i < 5% u chorych z objawami. Podobnym doświadczeniem i niskim odsetkiem powikłań musiało się wykazać 224 interwencyjnistów wykonujących zabiegi w tym badaniu. Kryteria włączenia obejmowały chorych z objawami, u których zwężenie tętnicy szyjnej wynosiło $\geq 50\%$ w badaniu angiograficznym, $\geq 70\%$ w ultrasonografii, $\geq 70\%$ w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym. W 2005 r. rozpoczęto kwalifikację do badania również pacjentów bez objawów ze zwężeniem tętnicy $\geq 60\%$ w angiografii, $\geq 70\%$ w ultrasonografii lub w tomografii komputerowej albo $\geq 80\%$ w rezonansie magnetycznym. Z badania wyłączone chorych po ciężkim udarze mózgu, z utrwalonym i nawracającym migotaniem przedsionków, a także chorych po ostrym zawale serca (do 30 dni) i z niestabilną dusznicą bolesną. Zarówno CAS, jak i CEA zostały przeprowadzone zgodnie z aktualnymi wytycznymi. W CAS stosowano system protekcji dystalnej – filtr Accunet RX i samorozprężalny stent Acculink RX.

Charakterystyka proceduralna zabiegów stentowania i leczenia chirurgicznego w omawianym badaniu została przedstawiona w tabeli 1. [5].

Badanie neurologiczne przeprowadzano przed zabiegiem, 18–54 godz. oraz miesiąc po nim, a następnie co 6 miesięcy. Stosowano skalę NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), zmodyfikowaną skalę Rankina i kwestionariusz TIA. Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się ze zgonu, udaru i zawału serca. Okres obserwacji wyniósł średnio 2,5 roku. W okresie okołoperacyjnym częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była podobna u chorych poddanych zabiegowi CAS i CEA (5,2% vs 4,5%, HR dla stentowania 1,18; 95% CI 0,82–1,68, $p = 0,38$). Stwierdzono pewne różnice w poszczególnych punktach (zgon 0,7% vs 0,3%, $p = 0,18$, udar 4,1% vs 2,3%, $p = 0,01$, zawał serca 1,1% vs 2,3%, $p = 0,03$) (tab. 2.) [5].

Po 4 latach nie obserwowano różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego pomię-

dzy obu grupami chorych. W grupie CAS wynosiła ona 7,2%, a wśród chorych z CEA 6,8% [wskaźnik ryzyka (*hazard ratio*, HR) dla stentowania – 1,11, 95% CI 0,81–1,51, $p = 0,51$].

Po 4 latach obserwacji udar lub zgon stwierdzono u 6,4% chorych w grupie CAS i 4,7% w grupie CEA (HR 1,50, 95% CI 1,05–2,15, $p = 0,03$), w tym w podgrupie pacjentów z objawami 8,0% vs 6,4%, $p = 0,14$, a w podgrupie pacjentów bez objawów 4,5% vs 2,7% ($p = 0,07$). Porażenie nerwów czaszkowych występowało rzadziej w okresie okołozabiegowym u chorych leczonych endowaskularnie w porównaniu z chorymi leczonymi chirurgicznie (0,3% vs 4,7%, HR 0,07, 95% CI 0,02–0,18). Prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego nie było istotnie statystycznie zależne od specjalizacji interwencyjnalisty przeprowadzającego CAS ($p = 0,51$).

Komentarz do badania CREST

Badanie CREST jest największym prospektywnym badaniem z randomizacją porównującym dwie metody leczenia miażdżycy pozaczaskowych odcinków tętnic szyjnych: metodę endowaskularną – implantację stentu,

Tabela 1. Charakterystyka proceduralna zabiegów stentowania i leczenia chirurgicznego

Table 1. Baseline characteristics of the CREST study population

	Stentowanie tętnic szyjnych N = 1262	Endarterektomia N = 1240
Długość zmiany [mm]	17,8 ± 8,5	–
Długość stentowanego segmentu [mm]	34,4 ± 7,3	–
Angioplastyka balonowa przed zabiegiem [%]	67,7	–
Urządzenia protekcyjne [%]	96,1	–
Leczenie farmakologiczne		
przeciwplytkowe 48 godz. przed stentowaniem	97,7	–
w trakcie zabiegu		
heparyna	86,4	–
biwalirudyna	13,6	–
wazopresory	29,9	–
Po zabiegu		
terapia przeciwplytkowa	99,0	–
kwas acetylosalicylowy + klopidogrel lub tiklopidyna przez 4 tygodnie	87,9	–
Leczenie farmakologiczne [%]		
kwas acetylosalicylowy 48 godz. przed endarterektomią	–	92,1
wazopresory w czasie endarterektomii	–	61,0
przeciwplytkowe po endarterektomii	–	91,1

vs metodę chirurgiczną – endarterektomię. Badanie rozpoczęto w 2000 r., a ukończono w 2008 r., włączono 2502 chorych w 117 ośrodkach w USA i Kanadzie. W świetle ostatnich badań, takich jak *International Carotid Stenting Study* (ICSS) [6] czy ostatnio opublikowana metaanaliza 10 badań z randomizacją Roffiego i wsp. [7], które to zdecydowanie faworyzowały leczenie chirurgiczne, oczekiwanie na wyniki badania CREST wzbudzało uzasadnione, rosnące emocje. Nawiasem mówiąc, wymieniona metaanaliza [7] zawiera istotne błędy (np. w badaniu *Leicester trial* autorzy podają powikłania w grupie CAS 5/11 zabiegów, a w rzeczywistości było ich aż 5/7 [8]). Metaanaliza ta ma wartość jedynie historyczną, gdyż większość badań obejmowało zabiegi CAS bez protekcji, a także doświadczenie operatorów wykonujących stentowanie tętnic szyjnych było znikome.

Wyniki badania CREST nie są żadnym zaskoczeniem i prawdopodobnie znacznie stonują głosy tych, którzy twierdzili, że stentowanie tętnic szyjnych związane jest z większą liczbą powikłań okołozabiegowych i 30-dniowych w porównaniu z konwencjonalną endarterektomią. Badanie CREST wykazało jednoznacznie, że nie ma różnic między CAS a CEA w złożonym pierwszorzędnym punkcie końcowym (zgon, udar, zawał serca) tak w okresie okołozabiegowym (odpowiednio 5,2% vs 4,5%, $p = 0,38$), jak i po 4 latach obserwacji (odpowiednio 7,2% vs 6,8%, $p = 0,51$). Na podstawie jednoznacznych wyników można stwierdzić, że stentowanie tętnic szyjnych jest dla chorych tak samo bezpieczne jak leczenie chirurgiczne. Można

powiedzieć, że od opublikowania tego badania mamy dwie równoważne metody leczenia zwężeń pozaczaszkowych odcinków tętnic szyjnych. W subanalizie danych uzyskanych w podgrupach chorych nie stwierdzono różnic pod względem śmiertelności całkowitej oraz – co szczególnie istotne – w częstości występowania dużych udarów mózgu w okresie okołozabiegowym przy obu rodzajach leczenia (tab. 2). Obserwowano częstsze występowanie małego udaru mózgu w grupie chorych leczonych endowaskularnie, natomiast zawał serca statystycznie częściej obserwowano u chorych leczonych operacyjnie. Można pogratulować chirurgom biorącym udział w badaniu CREST tak niskiego odsetka powikłań w postaci zawału serca w okresie okołoperacyjnym (2,3% chorych), gdyż jak wiemy z danych publikowanych przez Chaturvediego i wsp. [9], częstość występowania zawału serca wśród chorych poddanych endarterektomii w niektórych ośrodkach w USA wynosi aż 6,7%.

Mały udar mózgu nie jest ciężkim powikłaniem interwencyjnego leczenia tętnic szyjnych. Rozpoznawany jest często przez neurologów, gdy nowe objawy neurologiczne trwają dłużej niż 24 godz. po zabiegu CAS. Objawy te czasem mogą być wynikiem przedostania się powietrza do krążenia mózgowego lub encefalopatii pokontrastowej. Zazwyczaj ustępują one całkowicie w 2–3. dobie po zabiegu, nie pozostawiając żadnych nowych ubytków neurologicznych, a w ocenie neurologicznej nie stwierdza się wzrostu liczby punktów w skali NIHSS. Trzeba tu bezwzględnie podkreślić, że różnice w częstości występowania małego

Tabela 2. Pierwotny punkt końcowy i jego składowe w grupach CAS vs CEA

Table 2. Primary endpoint and its components in the CAS vs. CEA group

Punkt końcowy	CAS (N = 1262) n (% SE)	CEA (N = 1240) n (% SE)	Całkowity efekt leczenia CAS vs CEA (95% CI)	Współczynnik ryzyka CAS vs CEA (95% CI)	p
Zgon	9 (0,7 ± 0,2)	4 (0,3 ± 0,2)	0,4 (-0,2–1,0)	2,25 (0,69–7,3)	0,18
Udar					
wszystkie	52 (4,1 ± 0,6)	29 (2,3 ± 0,4)	1,8 (0,4–3,2)	1,79 (1,14–2,82)	0,01
duży po tej samej stronie	11 (0,9 ± 0,3)	4 (0,3 ± 0,2)	0,5 (-0,1–1,2)	2,67 (0,85–8,40)	0,09
duży po stronie przeciwnej	0	4 (0,3 ± 0,2)			
mały po tej samej stronie	37 (2,9 ± 0,5)	17 (1,4 ± 0,3)	1,6 (0,4–2,7)	2,16 (1,22–3,83)	0,009
mały po stronie przeciwnej	4 (0,3 ± 0,2)	4 (0,3 ± 0,2)	0,0 (-0,4–0,4)	1,02 (0,25–4,07)	0,98
Zawał serca	14 (1,1 ± 0,3)	28 (2,3 ± 0,4)	-1,1 (od -2,2 do -0,1)	0,50 (0,26–0,94)	0,03
Udar okołozabiegowy lub pozabiegowy po tej samej stronie	52 (4,1 ± 0,6)	29 (2,3 ± 0,4)	1,8 (0,4–3,2)	1,79 (1,14–2,82)	0,01
duży	11 (0,9 ± 0,3)	8 (0,6 ± 0,2)	0,2 (-0,5–0,9)	1,35 (0,54–3,36)	0,52
mały	41 (3,2 ± 0,5)	21 (1,7 ± 0,4)	1,6 (0,3–2,8)	1,95 (1,15–3,30)	0,01
Udar okołozabiegowy lub zgon, lub udar pozabiegowy po tej samej stronie	55 (4,4 ± 0,6)	29 (2,3 ± 0,4)	2,0 (0,6–3,4)	1,90 (1,21–2,98)	0,005
Pierwszorzędowy punkt końcowy (udar okołozabiegowy, zawał serca, zgon, udar pozabiegowy po tej samej stronie)	66 (5,2 ± 0,6)	56 (4,5 ± 0,6)	0,7 (-1,0–2,4)	1,18 (0,82–1,68)	0,38

udarów mózgu między chorymi leczonymi CAS i CEA były nieduże (odpowiednio 2,9% vs 1,4%, $p = 0,009$ – tab. 2). W grupie chorych zakwalifikowanych do leczenia endowaskularnego 127 osób nie miało wykonanej procedury interwencyjnej, z czego aż 65 zostało poddanych operacji chirurgicznej. Być może idea *intention-to-treat* zaburza uzyskane wyniki, tym bardziej że tylko 13 chorych, a więc 5 razy mniej, zostało przeniesionych z grupy CEA do grupy CAS. Jak taka analiza może wypaczać wyniki, pokazuje poniższy przykład z tego badania. Częstość porażenia nerwów czaszkowych w grupie CAS wynosiła 0,3%, a przeciwieństwem jest to absolutnie niemożliwe powikłanie u chorych poddanych zabiegowi stentowania tętnic szyjnych. Są to więc prawdopodobnie chorzy, którzy przeszli z grupy CAS do grupy CEA (65 chorych). Wynik zostaje upubliczniony, mimo że faktycznie porażenie nerwów czaszkowych w trakcie zabiegów CAS po prostu nie występuje. Na 30-dniowe wyniki zabiegów CAS mógł również niekorzystnie wpłynąć fakt, że tylko 88% chorych stosowało po implantacji stentu podwójną terapię przeciwplateletową, co dla kardiologa interwencyjnego jest rzeczą niepojętą (tab. 1). Również chorzy, u których nie zastosowano protekcji w trakcie zabiegu CAS (3,9% grupy CAS), powinni być wyłączeni z analizy. W obserwacjach odległych, choć nie stwierdzono różnic w liczbie zgonów, udarów mózgu i zawałów serca między porównywanymi grupami, to jednak częściej odnotowywano zgon i udar łącznie u chorych leczonych endowaskularnie (6,4% vs 4,7%, $p = 0,03$). Moc statystyczna tej analizy jest jednak bardzo mała, gdyż nie zaobserwowano statystycznie znamiennych różnic w częstości występowania obu tych punktów końcowych łącznie w grupach chorych z objawami i bez objawów. Wyciąganie wniosków o powikłaniach w obserwacjach odległych, gdy odsetek utraconych chorych różni się istotnie statystycznie pomiędzy grupami (5,4% w grupie CAS vs 8,8% w grupie CAE, $p = 0,001$), także nie wydaje się w pełni uzasadnione.

Co dało nam badanie CREST i jakie są po nim perspektywy

CREST jest badaniem niesłychanie ważnym dla rozwoju nowoczesnych technologii – stentowania tętnic szyjnych z zastosowaniem czasowych urządzeń protekcyjnych. Badanie trwało dziesięć lat – to cała epoka w rozwoju technik interwencyjnych. Dziś już mało kto stosuje filtr AccUNET (średnica porów filtra 150 μm), a stent otwartokomórkowy Acculink o celach największych (11,5 mm^2 – duże ryzyko protruzji materiału zatorowego po zabiegu) jest stosowany incydentalnie. Użycie techniki doboru urządzenia protekcyjnego i typu stentu do morfologii blaszki miażdżycowej i anatomii tętnic szyjnych, tzw. *tailored CAS*, pozwala jeszcze bardziej zmniejszyć częstość powikłań okołozabiegowych – do 1,5–2,2% [10, 11]. Zastosowanie systemów proksymalnej protekcji (ciągle jeszcze niesto-

sowanej powszechnie w USA) oraz użycie stentów hybrydowych lub zamkniętokomórkowych w takim badaniu jak CREST raz na zawsze rozwiązałyby wątpliwości co do wielkich korzyści, jakie przynoszą techniki endowaskularne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej udarów mózgu. Dobre wyniki badania CREST, mimo stosowania przez interwencyjnistów jednego typu filtra i jednego typu stenu (notabene oba najstarszej generacji), świadczą o dużym rozsądku i doświadczeniu operatorów. Jest to dowód, że tego typu zabiegi powinni przeprowadzać tylko doświadczeni lekarze po odbyciu odpowiedniego przeszkolenia.

Badanie CREST otwiera nową erę w myśleniu lekarzy różnych specjalności – oto mamy dwie równorzędne metody leczenia miażdżycy tętnic szyjnych. Pacjenci mają wybór, powinni być o tym informowani, a ich preferencje co do wyboru metody leczenia muszą odgrywać większą rolę i być szerzej uwzględniane.

Piśmiennictwo

1. Meier B. History and development. W Meier B (red.). Coronary angioplasty. Grune and Stratton, Inc. Orlando, Florida 1987.
2. Gruentzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1987; 1: 263.
3. Eatscott HH, Pickering GW, Rob CG. Reconstruction of internal carotid artery in patients with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954; 257: 994.
4. The investigators in the Stenting and Angioplasty with Protection in Patients for High Risk for Endarterectomy (SAPHIRE) trial. *N Engl J Med* 2004; 258:268.
5. Brott TG, Hobson RW, Howard G i wsp. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid – artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11-23.
6. International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985-997.
7. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart J* 2009; 30: 2693-2704.
8. Naylor AR, Bolia A, Abbott RJ i wsp. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998; 28: 326-334.
9. Chaturvedi S, Madhavan R, Santhakumar S i wsp. Higher risk factor burden and worse outcomes in urban carotid endarterectomy patients. *Stroke* 2008; 37: 2966-2968.
10. Cremonesi A, Gieowarsinhg S, Spagnolo B i wsp. Safety, efficacy and long-term durability of endovascular therapy for carotid artery disease: the tailored – Carotid Artery Stenting Experience of a single high-volume centre (tailored – CASE Registry). *Eurointervention* 2009; 5: 589-598.
11. Pieniżek P, Musiałek P, Kabłak-Ziembicka A i wsp. Carotid artery stenting with patients – and lesion tailored selection of the neuroprotection system and stent type; early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures (TARGET – CAS). *J Endovasc Ther* 2008; 15: 249-262.