

Paclitaxel u pacientov s periférnym artériovým ochorením – dáta z meta-analýz a z reálnej praxe

Autor:



doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH.

Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava

Mortalitný signál z meta-analýzy Katsanosa spojený s použitím balónov a stentov na báze paclitaxelu v liečbe pacientov s periférnym artériovým ochorením dolných končatín (PAO DK) je po doplnení časti chýbajúcich dát oslabený, avšak naďalej prítomný.

Dáta z reálnej praxe mortalitné riziko paclitaxelu a ani jeho od dávky závislý efekt na mortalitu nepotvrdzujú.

Arteriálna angioplastika u pacientov s femoropopliteálnym postihnutím s použitím liečivom potáhaného balóna (drug eluting balloon, DEB) je liečebnou metódou voľby redukujúcou riziko restenózy, a tým potrebu reintervencií (1). Absencia klinicky podmienenej revaskularizácie cieľovej lézie bola počas 5 ročného sledovania v štúdiu IN-PACT SFA 74.5% pri použití DEB vs. 65.3% po obvyčajnej PTA ($p=0.02$) (2). Jednotlivé typy týchto balónov sa líšia, či už v denzite paclitaxelu, alebo v potáhaní aktívnou látkou.

Zásadné spochybnenie klinického použitia paclitaxelových technológií znamenali prekvapujúce výsledky meta-analýzy *Konstantina Katsanosa* publikovanej v roku 2018. Táto meta-analýza 28 randomizovaných štúdií a 4432 pacientov liečených s použitím liečivom potáhaných stentov a balónov pri liečbe femoro-popliteálnych arteriálnych lézií (89% s intermitentnými kľaudikáciami) upozornila na **6.6% zvýšenie absolútneho rizika mortality v priebehu 4-5 rokov u pacientov ošetrovaných balónmi a stentami na báze paclitaxelu v porovnaní s pacientami liečenými nepotáhanými materiálmi** (3). Rozdiel v mortalite sa objavil od druhého roku po intervencii. Alarmujúci výsledok zneisťujúci dennú prax endovaskulárnej medicíny posledného desaťročia spustil vlnu analýz, úvah a ďalších štúdií s cieľom preverenia tohto mortalitného signálu.

Jedným z kritických miest tejto meta-analýzy bol až 30% podiel tzv. „stratených“ pacientov, teda tých, ktorí neboli vôbec, alebo dostatočne dlhé obdobie klinicky sledovaní, či už z dôvodu absencie dlhodobého sledovania niektorých štúdií, alebo pre nemožnosť dohľadania jednotlivých pacientov. Intenzívna snaha o doplnenie čo najväčšieho počtu chýbajúcich dát znamenala v novej analýze **nezávislej pracovnej skupiny VIVA výrazný pokles tzv. stratených dát**. V kontrolnej skupine z 24% na 9.8% a v skupine s paclitaxelom z 23% na 9.3%. **Výsledky tejto meta-analýzy boli v máji tohto roku publikované v časopise Circulation** (4). Kompletnejšie údaje u **2.185 pacientov z 8-mich štúdií**, stále však s podielom chýbajúcich pacientov takmer 10%, znamenajú **4.6% absolútne riziko mortality u pacientov liečených paclitaxelom počas 4-och rokov sledovania**, pri celkovej mortalite 18.3% v paclitaxelovej

skupine a 13.7% v kontrolnej skupine pacientov liečených bez paclitaxelových materiálov (HR 1.38;95% CI 1.06-1.80).

Okrem mortalitných dát skúmala VIVA analýza aj vzťah dávky paclitaxelu k mortalite liečených pacientov, keďže analýza Katsanosa referovala o vzťahu medzi mortalitou a končatinovou amputáciou a vysokými dávkami paclitaxelu. **VIVA analýza nepreukázala od dávky závislý efekt paclitaxelových endovaskulárnych materiálov, autori nedokázali identifikovať príčinu mortality špecificky vo vzťahu k paclitaxelu a taktiež nebol nájdený mechanizmus vysvetľujúci prípadné poškodenie pacientov pri jeho použití.**

Uvedené doplnenie chýbajúcich pacientov vypovedá o dôležitosti skúmania čo najkompletnejších dát. Po znížení chýbajúcich údajov z 30% na 10% sa štatistická významnosť mortalitných záverov stala hraničnou a možno predpokladať jej ďalšiu redukciu v prípade úplnosti dát. Aj preto sú pri klinickom posudzovaní výsledkov štúdií dôležité aj dáta z reálnej praxe.

Dáta z reálnej praxe

Dáta z reálnej praxe analyzovala nemecká štúdia pacientov poistených v Barmer Health Insurance, kde **64.771 pacientov** absolvovalo v rokoch 2007-2015 107.112 endovaskulárnych revaskularizácií s použitím liečivom poťahovaných materiálov u 23.137 pacientov. Štúdia nepreukázala nárast mortality u pacientov liečených paclitaxelom počas 11 rokov sledovania, ale naopak, náznak benefitu v prospech DEB – pokles mortality v prvom roku po aplikácii (HR 0.92, $p < 0.001$) (5).

V júni 2020 prezentoval *Secemsky a spol* podľa požiadavky FDA (US Food and Drug Administration) výsledky veľkej analýzy **16.796 pacientov poistených v Medicare Advantage**, v ktorej taktiež nebol zaznamenaný nárast mortality u pacientov liečených balónmi alebo stentami s paclitaxelom (HR 1.03; 95% CI 0.96-1.10). Pacienti boli liečení od apríla 2015 do decembra 2017 a priemerná dĺžka sledovania bola 2.66 roka s najdlhším sledovaním 4.75 roka (6).

Retrospektívnu mortalitnú analýzu vlastných skúseností (tzv. „real-world“ dáta) zrealizovala *Zellerova* skupina s použitím DEB balónov verzus s použitím obyčajných PTA balónov (POBA angioplastika) u vyše 1579 pacientov s PAO DK vo fáze klaudikácií alebo pokojových bolestí. Medián sledovania bol 51 mesiacov. Tieto údaje z bežnej praxe dokonca vykazovali mortalitný benefit u pacientov liečených DEB technológiou s mortalitou 27.8% po POBA a 16.9% po DEB angioplastike ($p < 0.001$). Dĺžka DEB balónov nekorelovala s mortalitou (7).

Kritická končatinová ischémia

Meta-analýzou randomizovaných štúdií publikovanou tento rok skúmajúcou riziko celkovej mortality po liečbe paclitaxelom poťahovanými materiálmi u pacientov s **kritickou končatinovou ischémiou** (CLI – critical limb ischemia) bola práca austrálskych autorov *Dinh K. a spol.* (8). Analyzovala **11 štúdií a 1450 pacientov sledovaných priemerne počas 26 mesiacov** (6-60 mesiacov), pričom 10 z 11 štúdií počas minimálne 12 mesiacov. Mortalita v paclitaxel skupine ($n=866$) bola 18.6% verzus 19.9% v skupine bez paclitaxelu ($n=584$) (RR 0.93, 95% CI 0.78-1.12, $p=0.45$). **U pacientov s kritickou končatinovou ischémiou nebol pozorovaný rozdiel v krátkodobej alebo strednodobej mortalite vo vzťahu k endovaskulárnej liečbe s použitím paclitaxelových materiálov.**

Avšak novú meta-analýzu **8 randomizovaných štúdií u 1420 pacientov**, z ktorých **1380 malo CLI** publikovala tento rok aj skupina *Konstantina Katsanosa* (9). Táto práca uvádza, že použitie DEB s paclitaxelom v liečbe artérií predkolenia môže zvyšovať riziko amputácií a mortality v krátkodobom sledovaní (3 analyzované štúdie so 6 mesačným sledovaním, 5 štúdií s 12 mesačným klinickým

sledovaním po intervencii). V skupine pacientov liečených paclitaxelom bolo zaznamenané 13.7% riziko mortality a amputácie (74 úmrtí, 40 amputácií), v skupine bez použitia paclitaxelu 9.4% (39 úmrtí a 17 končatinových amputácií, NNH 22). Zároveň štúdia preukázala redukcii potreby opakovanej revaskularizácie pri použití paclitaxelu u pacientov s krurálnym postihnutím o 40% (11.8% vs 25.6%, $p=0.004$, $NNT=8$). Táto analýza má však viacero kritizovaných momentov. Materiály použité na intervenciu boli v rôznom štádiu testovania a nie všetky komerčne dostupné, do analýzy boli zaradené aj nepublikované dáta a v neposlednom rade hodnotenie krátkodobej mortality a končatinovej amputácie u pacientov s CLI, ktorá samotná je spojená s významným rizikom mortality a amputácie je problematické.

Od dávky závislý efekt paclitaxelu?

Aj v otázke efektu závislého od dávky paclitaxelu sa tento rok objavili viaceré nové výsledky. Popri už zmienených výsledkoch VIVA analýzy, ktorá nepreukázala od dávky závislý efekt paclitaxelových endovaskulárnych materiálov (4) sa na efekt rôznych dávok paclitaxelu zamerala aj vyššie uvedená nová meta-analýza *Katsanos a spol.* zameraná na pacientov s CLI. Autori zistili vyššie riziko mortality a vyššie riziko končatinovej amputácie pri použití materiálov s vyššou dávkou paclitaxelu 3-3.5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ (HR 1.62;95% CI 1.16-2.27, $p=0.005$) v porovnaní s nízko-dávkovými materiálmi 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ (HR 1.06;95%CI 0.48-2.34) (9).

Prospektívna randomizovaná štúdia nemeckých centier COMPARE-RTC publikovaná v *European Heart Journal* taktiež tento rok porovnávala 12 mesačné výsledky efektivity a bezpečnosti PTA balónov s vysokou dávkou paclitaxelu (In-Pact) verzus balónov s nízkou dávkou (Ranger) – 3.5 vs 2.0 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ u 414 pacientov so symptomatickým femoropopliteálnym postihnutím (Rutherford 2-4) (10). Celková mortalita bola 2% bez prítomnosti vysokej končatinovej amputácie. Efektivita aj bezpečnosť v oboch skupinách bola porovnateľná, primárna priechodnosť 81.5% vs 83%, neprítomnosť významných nežiadúcich udalostí 92.6% vs 91% v skupine s vysokou dávkou verzus v skupine s nízkou dávkou paclitaxelu.

Ukazuje sa, že zhodnotením dostatočne rozsiahlych a tzv. „real-world“ dát sa signál o riziku mortality pri použití paclitaxelu významne znižuje, resp. stráca. Prekvapujúco výrazné oslabenie mortalitného rizika z pôvodnej meta-analýzy Katsanos doplnením časti chýbajúcich sledovaní (naďalej však s pretrvávajúcim 10% výpadkom pacientov z dlhodobého sledovania), ako aj absencia na dávke závislého vzťahu k mortalite, oprávňujú k uvážlivému a selektovanému pokračovaniu v používaní liečby, ktorá redukuje potrebu opakovaných revaskularizácií a zlepšuje kvalitu života pacientov s končatinovou ischémiou. U vulnerabilných pacientov s kritickou končatinovou ischémiou, resp. s infrapopliteálnym postihnutím, je na mieste zvýšená obozretnosť a zatiaľ rezervovanejší postoj k paclitaxelovým materiálom. Všetky uvedené výsledky nabádajú k ďalšiemu skúmaniu uvedených vzťahov v nových štúdiách a sledovaniach.

V súlade s celoeurópskym bezpečnostným oznámením k balónom a stentom, ktoré sú potiahnuté paclitaxelom, má byť v súčasnosti ich použitie individuálne zvažované a pacient má byť informovaný o výhodách a zatiaľ skúmaných možných rizikách ich aplikácie.

Klinické implikácie

- Liečba pacientov s PAO DK s použitím materiálov na báze paclitaxelu znižuje potrebu opakovaných revaskularizácií a zlepšuje kvalitu života.
- Meta-analýza randomizovaných štúdií, ktoré použili intervečné materiály na báze paclitaxelu v liečbe pacientov s PAO DK ukázala štatisticky významný nárast celkovej mortality v 2 a v 5-ročnom sledovaní, avšak bez identifikovania kauzálnej príčiny.
- Dáta z reálnej praxe vychádzajúce z veľkých súborov pacientov nepotvrdzujú mortalitný signál publikovanej meta-analýzy.
- V súčasnosti je potrebné aby použitiu balónov a stentov s paclitaxelom predchádzalo poučenie pacienta o možných rizikách a benefite ich použitia.

Konflikt záujmov: JM bez konfliktu záujmov s uvedeným príspevkom.

Literatúra:

1. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárady Z, Poredoš P, Quéré I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht JC, Bulvas M, Colgan MP, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019 Sep;48(Suppl 102):1-79.
2. Laird JA, Schneider PA, Jaff MR, Brodmann M, Zeller T, Metzger DC, Krishnan P, Scheinert D, Micari A, Wang H, Masters M, Tepe G. Long-term clinical effectiveness of a drug-coated balloon for the treatment of femoropopliteal lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2019;12:e007702.
3. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D. Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(24):e011245.
4. Rocha-Singh KJ, Duval S, Jaff MR, Schneider PA, Ansel GM, Lyden SP, Mullin CM, Ioannidis JPA, Misra S, Tzafriiri AR, Edelman ER, Granada JF, White CJ, Beckman JA; VIVA Physicians. Mortality and Paclitaxel-Coated Devices: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation*. 2020 May 6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044697.
5. Freisinger E, Koeppe J, Gerss J, Goerlich D, Malyar NM, Marschall U, Faldum A, Reinecke H. Mortality after use of paclitaxel-based devices in peripheral arteries: a real-world safety analysis. *Eur Heart J*. 2019 Oct 8;ehz698. doi: 10.1093/eurheartj/ehz698. Online ahead of print.PMID: 31593987
6. Secemsky E. Long-term safety of drug-coated devices for peripheral revascularization: an analysis of the Optum Medicare Advantage cohort. Presented on: June 25, 2020. VIVA Late-Breaking Clinical Trials Livestream.
7. Böhme T, Noory E, Beschorner U, Jacques B, Bürgelin K, Macharzina R, Gebauer E, Cheung F, Lechner P, Nührenberg T, Zeller T. Evaluation of Mortality Following Paclitaxel Drug-Coated Balloon Angioplasty of Femoropopliteal Lesions in the Real World. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Jun 18;S1936-8798(20)31051-7. doi: 10.1016/j.jcin.2020.04.050. Online ahead of print.PMID: 32593696
8. Dinh K, Gomes ML, Thomas SD, Paravastu SCV, Holden A, Schneider PA, Varcoe RL. Mortality After Paclitaxel-Coated Device Use in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endovasc Ther*. 2020 Apr;27(2):175-185. doi: 10.1177/1526602820904783. Epub 2020 Feb 18.PMID: 32066315
9. Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Paraskevopoulos I, Karnabatidis D. Risk of Death and Amputation with Use of Paclitaxel-Coated Balloons in the Infrapopliteal Arteries for Treatment of Critical



Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Vasc Interv Radiol.* 2020 Feb;31(2):202-212. doi: 10.1016/j.jvir.2019.11.015. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954604

10. Steiner S, Schmidt A, Zeller T, Tepe G, Thieme M, Maiwald L, Schröder H, Euringer W, Ulrich M, Brechtel K, Brucks S, Blessing E, Schuster J, Langhoff R, Schellong S, Weiss N, Scheinert D. COMPARE: prospective, randomized, non-inferiority trial of high- vs. low-dose paclitaxel drug-coated balloons for femoropopliteal interventions. *Eur Heart J.* 2020 Jan 28:ehaa049. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa049. Online ahead of print. PMID: 31989155