

PROTECT AF Trial:

经皮左心耳封堵术与口服华法林
预防房颤患者脑卒中的前瞻性对照研究

ACC & i2 Summit 2009

**David Holmes, MD Vivek Reddy, MD Zoltan Turi, MD
Shephal Doshi, MD Horst Sievert, MD Christopher M. Mullin,
MS Peter Sick, MD**

上海市第十人民医院 徐亚伟 赵冬冬 徐大春 翻译整理

PROTECT AF Trial

经皮左心耳封堵术与长期口服华法林预防非瓣膜病房颤患者脑卒中的前瞻性多中心对照研究

- 发起人:
 - **Atritech (普利茅斯, 明尼苏达州)**
- 主要研究者:
 - **David Holmes**
- 临床试验项目:
 - **NCT00129545**

房颤基本情况

- 是最常见的心律失常之一
 - 在美国有**300万**患者
 - 到**2050年**预计上升到**1600万**
 - 房颤患者发生卒中的风险增加**五倍**
 - 超过**87%** 卒中患者 是**脑血栓**
 - 脑血栓患者**90%**栓子来源于**左心耳**
- 在房颤患者中，卒中是患者伤残的主要原因，死亡的**第三位**原因

预防非瓣膜病房颤患者脑卒中的措施

- 华法林是基石
- 估计**51例**缺血性脑卒中/**1000** 病人年
 - 调整剂量的华法林预防 **28例**卒中，导致致命出血**11例**
 - 阿司匹林预防**16例**卒中，导致致命出血**6例**
- 华法林
 - 与安慰剂比较，卒中危险下降**60-70%**
 - 与阿司匹林比较，卒中危险下降**30-40%**

房颤治疗中的挑战

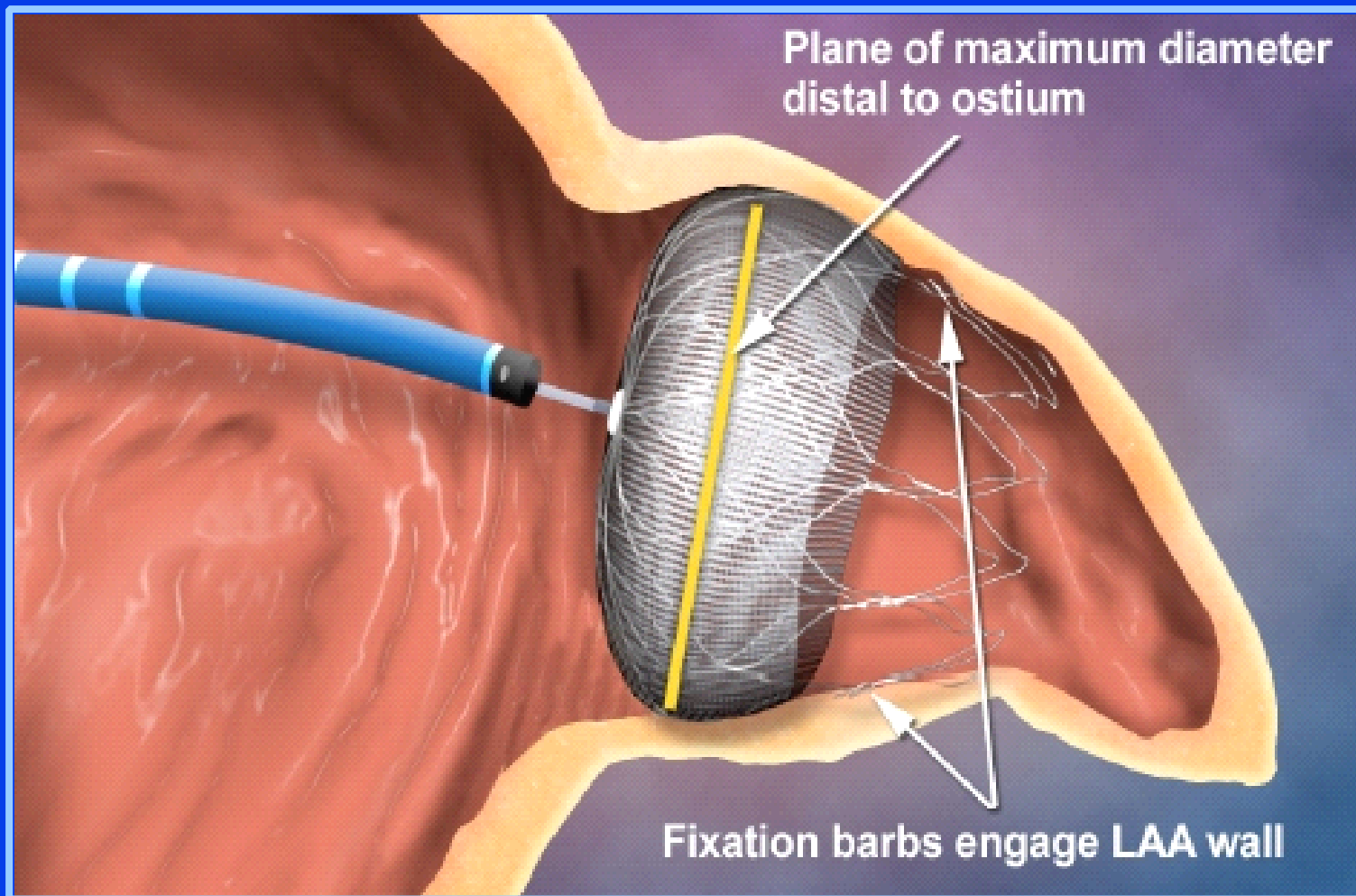
- 华法林存在的缺陷
 - 狭窄的治疗窗 (INR 介于 2.0 – 3.0)
 - 食物, 药物相互作用影响其效果
 - 需要频繁的剂量调整和监控
- 有文章报道由于缺乏依从性或非依从性问题, 少于**50%**的患者接受有效剂量的华法林治疗
- **SPORTIF** 研究说明仅 **60%**的患者口服华法林剂量在治疗窗范围内, 而**29%**患者INR低于 **2.0**, **15%**患者INR高于 **3.0**

Watchman左心耳封堵技术

WATCHMAN 左心耳封堵技术可以有效预防来自左心耳的血栓

WATCHMAN® 左心耳封堵技术可以替代非瓣膜病房颤患者口服华法林治疗 方案

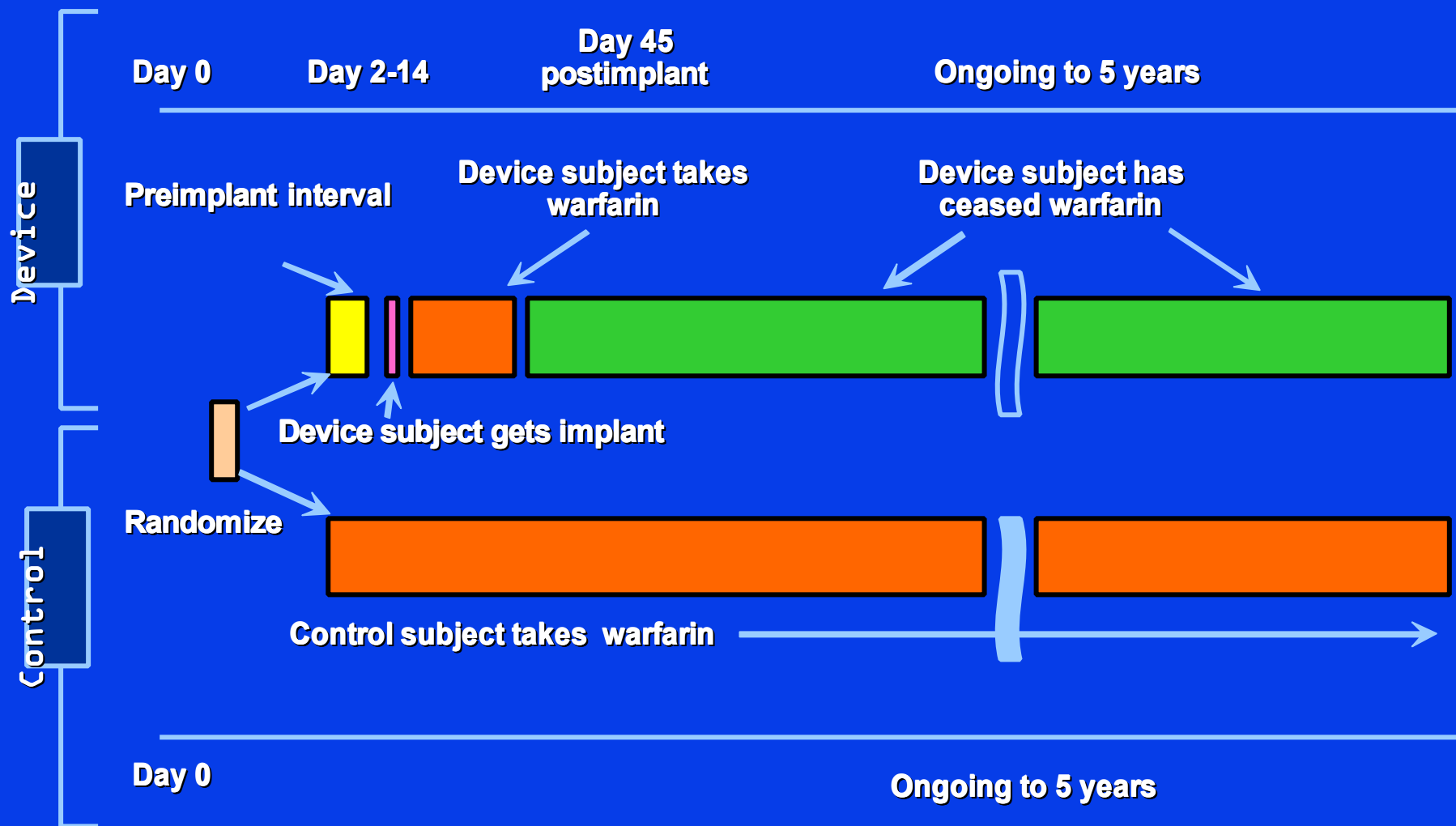
WATCHMAN左心耳封堵装置封堵示意图



PROTECT 临床试验设计方案

- 经皮左心耳封堵术与长期口服华法林预防非瓣膜病房颤患者脑卒中的前瞻性多中心对照研究
- 器械治疗组与对照组2: 1入选
- 2005.2 到 2008.1共800例入选
 - 器械治疗组(463)
 - 对照组(244)
 - 转入组 (93)
- 59 个中心 (U.S. & Europe)
- 随访需求
 - 45 天, 6 个月和1年TEE随访
 - 每半年临床一次至五年
 - 用华法令者常规监测INR

患者研究时间轴



停用华法令

87%的器械植入病人第45天可以停用华法令，在随后的时间点可以停用华法令者更多

Visit	Watchman N/Total (%)
45 day	349/401 (87.0)
6 month	347/375 (92.5)
12 month	261/280 (93.2)
24 month	95/101 (94.1)

- 45天后继续使用华法令的原因：
 - LAA随访需要 (n = 30)
 - 医嘱 (n = 13)
 - 其他 (n = 9)

PROTECT AF Trial 终点

- 主要的有效性终点
 - 所有卒中: 缺血或出血
 - 缺少症状但超过 **24** 小时的脑卒中
 - 少于**24**小时, 但头颅**CT** 或**MRI**证实的症状性的脑卒中
 - 心脏猝死或未预期的死亡: 猝死, 心肌梗死, 心血管意外, 心律失常及心衰
 - 全身其他部位的血栓
- 主要的安全性终点
 - 器械堵塞要求撤出
 - 需要处理的心包积液
 - 颅内血肿, 胃肠道出血
 - 需要输**2**个单位红细胞悬液的任何出血
- **NB: Primary effectiveness endpoint contains safety events** 主要的有效性终点

PROTECT AF 统计学观察

PROTECT AF Bayesian sequential design

- 病人逐年增加至最多 1,500
- 特定时间点分析; 600例一年, 随后每年 150 例
- 首次成功标准基础上非劣性
- 定义成功的概率范围
 - >97.5% : WATCHMAN主要有效事件率低于对照组2倍
 - >5%: WATCHMAN主要有效事件率低于对照组

主要参与标准

- 主要入选标准

- **18岁及以上**
- 记录到非瓣膜性房颤
- 适于长期使用华法令，且无其他使用华法令指征
- **CHADS2 \geq 1**

- 主要排除标准

- **NYHA Class IV CHF**
- **ASD**和/或房间隔修补或器械治疗史
- 潜在器械植入病人**30**天内拟行消融治疗
- 有症状的颈动脉疾病
- **LVEF $<$ 30%**
- **TEE**: 可疑或已知心内血栓（自发显影）

入选人群基线特征

基线特征			
特征	WATCHMAN N= 463	Control N= 244	P值
年龄(years)	71.7 ± 8.8 463 (46.0, 95.0)	72.7 ± 9.2 244 (41.0, 95.0)	0.1800
身高 (inches)	68.2 ± 4.2 462 (54.0, 82.0)	68.4 ± 4.2 244 (59.0, 78.0)	0.6067
体重 (lbs)	195.3 ± 44.4 463 (85.0, 376.0)	194.6 ± 43.1 244 (105.0, 312.0)	0.8339
性别			
女性	137/463 (29.6)	73/244 (29.9)	0.9276
男性	326/463 (70.4)	171/244 (70.1)	

入选人群基线特征

基线危险特征			
	WATCHMAN N= 463	Control N= 244	P值
CHADS2评分			
1	158/463 (34.1)	66/244 (27.0)	0.3662
2	157/463 (33.9)	88/244 (36.1)	
3	88/463 (19.0)	51/244 (20.9)	
4	37/463 (8.0)	24/244 (9.8)	
5	19/463 (4.1)	10/244 (4.1)	
6	4/463 (0.9)	5/244 (2.0)	
房颤特征			
阵发性	200/463 (43.2)	99/244 (40.6)	0.7623
持续性	97/463 (21.0)	50/244 (20.5)	
永久性	160/463 (34.6)	93/244 (38.1)	
未知	6/463 (1.3)	2/244 (0.8)	
射血分数	57.3 ± 9.7	56.7 ± 10.1	0.4246
	460 (30.0, 82.0)	239 (30.0, 86.0)	

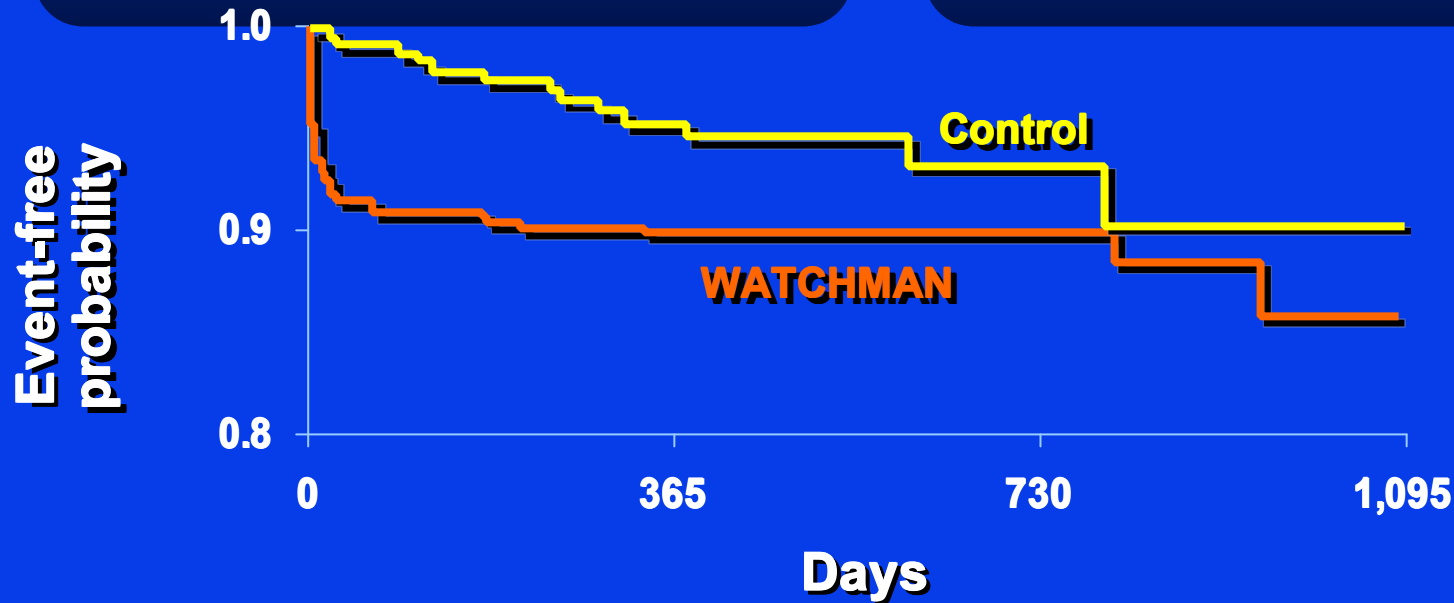
意向性治疗 主要安全性结果

随机入组 (2 器械 : 1 对照)

器械

对照

Cohort	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Rel. Risk (95% CI)
900 pt-yr	48	554.2	8.7 (6.4, 11.3)	13	312.0	4.2 (2.2, 6.7)	2.08 (1.18, 4.13)



244
463

143
261

51
87

11
19

意向性治疗 主要有效性结果

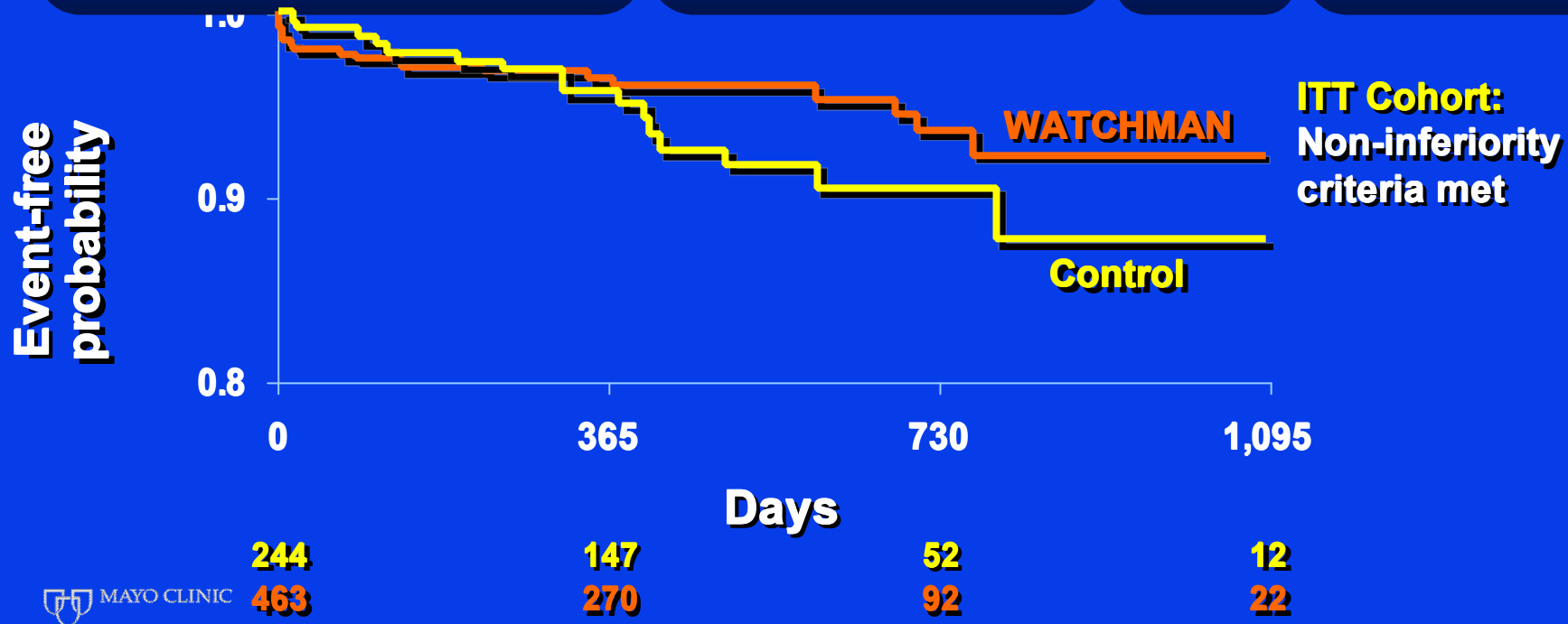
随机入组 (2 器械 : 1 对照)

器械

对照

Posterior Probabilities

Cohort	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Rel. Risk (95% CI)	Non-inferiority	Superiority
900 pt-yr	20	582.3	3.4 (2.1, 5.2)	16	318.0	5.0 (2.8, 7.6)	0.68 (0.37, 1.41)	0.998	0.837



PROTECT AF Trial

分析内容

1. 如何处理即是安全性终点又是有效性终点的事件？
2. 如何处理早期手术风险 与 晚期主要有效性终点？
3. 如何抉择是立即开始华法令治疗还是在接受器械治疗后**45**天开始华法令治疗（两难？）
4. 手术者的学习曲线

主要安全性终点 器械治疗组

- 并发症
 - 心包积液
 - 缺血性卒中
- 出血（口服华法林**45**天内）

意向性治疗 主要安全性结果

Cohort	Device			Control			RR (95% CI)
	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	
600 pt-yr	45	386.4	11.6 (8.5, 15.3)	9	220.4	4.1 (1.9, 7.2)	2.85 (1.48, 6.43)
900 pt-yr	48	554.2	8.7 (6.4, 11.3)	13	312.0	4.2 (2.2, 6.7)	2.08 (1.18, 4.13)

- 心包积液 – 器械治疗组最常见事件
- 卒中事件 – 对照组最严重事件
- 频繁的出血

心包积液经验

- 心包积液 – 最常见的安全考量
- 贯穿整个试验，操作过程及培训过程
- 并发症随着时间和手术者经验积累逐渐减少

<u>Site implant group</u>	<u>Any</u>		<u>Serious</u>	
	No.	%	No.	%
Early patients (1-3)	13/154	8.4	10/154	6.5
Late patients (≥4)	27/388	7.0	17/388	4.4
Total	40/542	7.2	27/542	5.0

- **Continued ACCESS Registry**

<u>Any</u>		<u>Serious</u>	
No.	%	No.	%
1/88	1.1	1/88	1.1

安全性事件

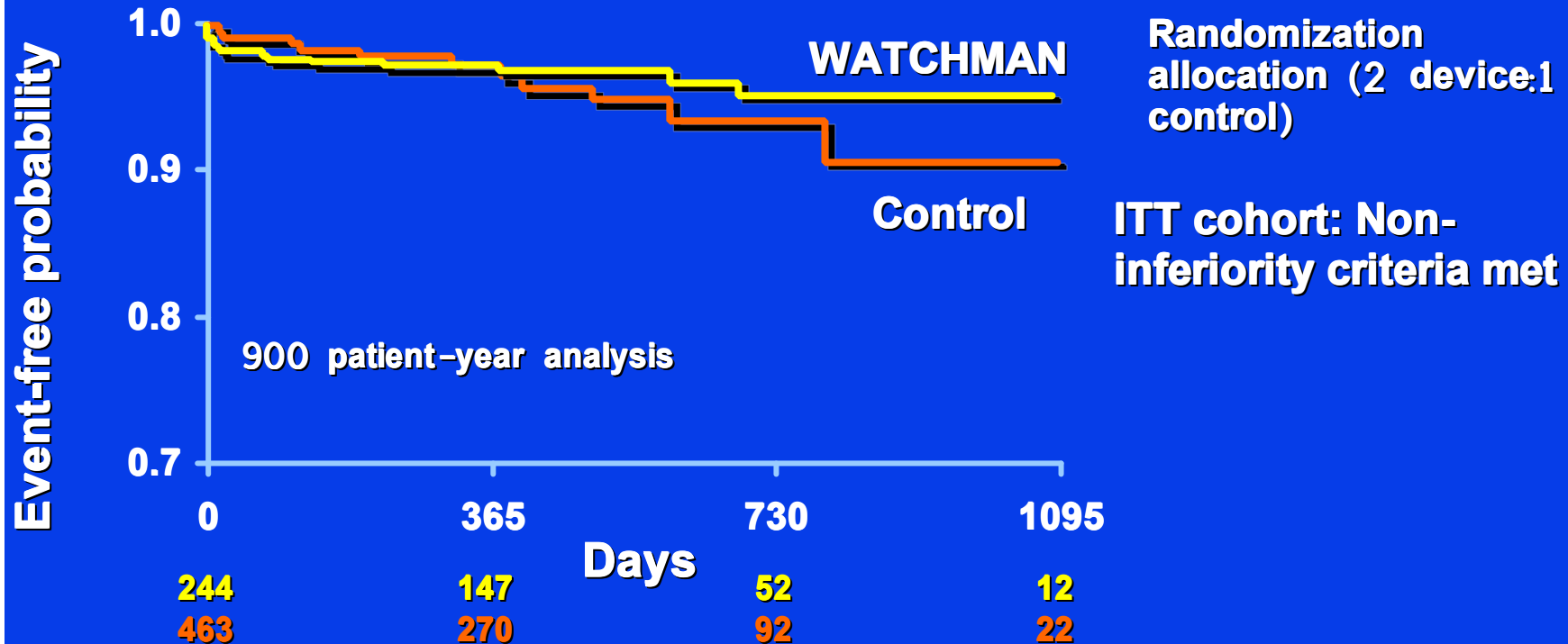
卒中

卒中事件

- 在有效性研究中亦被记为有效性事件
- 器械治疗组**5例**“缺血性卒中”
 - 延长住院时间**7天**
 - **3例**与空气栓塞有关
- 出血性卒中：器械治疗组**1例**vs对照组**6例**
 - 器械治疗组：器械植入**15天**后发生，尽管也使用华法令
 - 对照组：**6例**病人中**4例**死亡

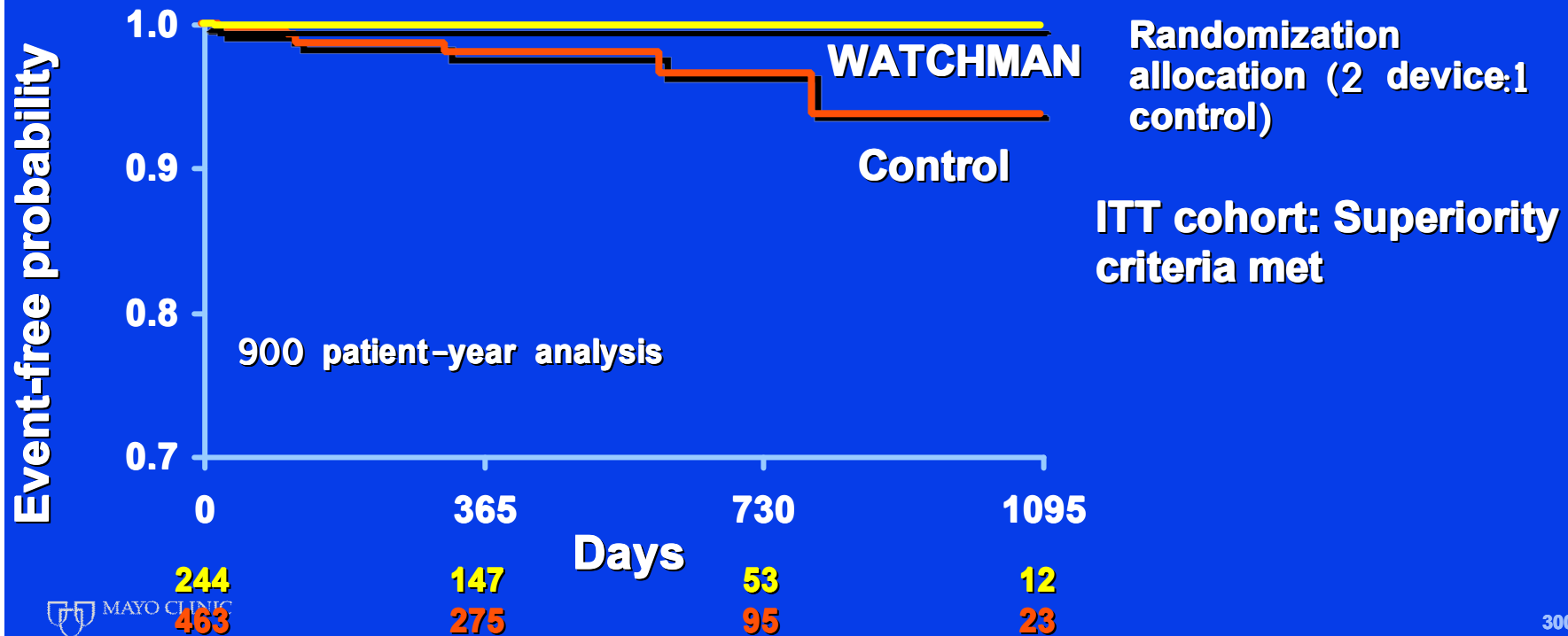
意向性治疗 所有卒中

Cohort	Device			Control			Posterior probabilities		
	Events eve	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	RR (95% CI)	Non- inferiority	Superiority
600 pt-yr	14	409.3	3.4 (1.9, 5.5)	8	223.6	3.6 (1.5, 6.3)	0.96 (0.43, 2.57)	0.927	0.488
900 pt-yr	15	582.9	2.6 (1.5, 4.1)	11	318.1	3.5 (1.7, 5.7)	0.74 (0.36, 1.76)	0.998	0.731



意向性治疗 出血性卒中

Cohort	Device			Control			Posterior probabilities		
	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	Events (no.)	Total pt-yr	Rate (95% CI)	RR (95% CI)	Non-inferiority	Superiority
600 pt-yr	1	416.7	0.2 (0.0, 0.9)	4	224.7	1.8 (0.5, 3.9)	0.13 (0.00, 0.80)	0.998	0.986
900 pt-yr	1	593.6	0.2 (0.0, 0.6)	6	319.4	1.9 (0.7, 3.7)	0.09 (0.00, 0.45)	>0.999	0.998



风险/效益分析

- 意向性治疗分析
- 达到主要终点 (意向性治疗)
- 其他统计学显著性结果
 - 非劣性: 器械治疗组主要有效性事件发生率下降**32%**
 - 非劣性: 器械治疗组所有卒中事件发生率下降**32%**
 - 优越性: 器械治疗组出血性卒中下降
 - 非劣性: 器械治疗组死亡率下降**39%**
- 器械治疗组主要安全性事件发生率较对照组增加
 - 多数与操作有关, 随经验积累下降
- 器械植入术后**45天87%** 的病人可以停用华法令

小结

- 房颤病人长期华法令治疗有效，但执行困难、有风险
- **PROTECT AF** 试验是一项比较**WATCHMAN** 器械与华法令的随机、对照、统计学有效性研究
- 在本项目中，器械治疗组出血性卒中发生率显著下降
 - 出血性卒中显著增加死亡风险
- 在本项目中，器械治疗组全因卒中和全因死亡率方面不劣于华法令治疗
- 在本项目中有一些早期安全事件，如心包积液，这类事件随经验积累发生率下降

结论

在适于接受华法令治疗的非瓣膜性房颤病人，**WATCHMAN** 左心耳封堵技术提供了另一种安全有效的预防卒中的治疗选择