

文章编号: 1671-7104(2019)06-0447-04

主动脉覆膜支架系统的临床试验设计与考虑因素的探讨

【作者】 刘威, 史新立, 程茂波, 苗晶晶

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京市, 100081

【摘要】 主动脉疾病是一种凶险的急危重症心血管疾病, 病死率极高。近年来, 进行腔内治疗的主动脉覆膜支架应用越来越广泛, 开发新型主动脉覆膜支架也成为心血管医疗器械研发的热点。如何进行合理、科学的临床试验是主动脉覆膜支架系统设计确认的关键环节, 应考虑主动脉疾病的病变性质、部位、节段、适用人群、生物力学等因素, 并对有效性和安全性研究终点、设计类型等进行合理的设定。**【关键词】** 主动脉疾病; 主动脉覆膜支架; 临床试验; 设计考虑; 研究终点**【中图分类号】** F203; R318.11**【文献标志码】** A

doi: 10.3969/j.issn.1671-7104.2019.06.015

The Exploration of Design and Consideration Factors of Aortic Stent Graft System Clinical Trial

【Writers】 LIU Wei, SHI Xinli, CHENG Maobo, MIAO Jingjing

The Center for Medical Device Evaluation, National Medical Product Administration, Beijing, 100081

【Abstract】 Aortic disease is a dangerous and critical cardiovascular disease with a high mortality rate. In recent years, aortic stent grafts for endovascular treatment have become widely used, and the development of new aortic stent grafts has been a hot spot for cardiovascular medical devices. How to carry out a reasonable and scientific clinical trial is the key in the design confirmation of aortic stent graft system. The nature, location, segment, applicable population, biomechanics and other factors of aortic disease should be considered. The effectiveness and safety endpoint, trial design type should be carefully and reasonably studied.**【Key words】** aortic disease, aortic stent graft, clinical trial, design considerations, study endpoint

0 引言

主动脉疾病包括主动脉瘤和主动脉夹层等, 是最凶险的急危重症心血管疾病, 病死率极高。治疗主动脉疾病的方法包括下面几个方面: 药物保守治疗、外科手术以及腔内隔绝术等。其中药物保守治疗, 主要是控制血压防止动脉瘤增大及破裂。外科手术主要为切除动脉瘤和血管移植(含人造血管)。由于外科手术创伤大, 病死率高, 而应用主动脉覆膜支架的腔内隔绝术由于创伤小并缩短住院时间, 临床应用日益增加, 因此开发主动脉覆膜支架成为研发的热点^[1-2]。

由于使用主动脉覆膜支架治疗主动脉瘤或主动脉夹层, 存在一定比例的并发症(包括致死性并发症如脑卒中、主动脉破裂等), 因此对于主动脉覆膜支架的临床试验, 既要考虑主动脉疾病的性质、部位, 还需要考虑支架的形态、生物力学等因素, 以进行科学、合理的临床试验^[2]。下面对主动脉覆膜支架系统的临床试验设计需要考虑的主要因素及临床试验的设计, 包括终点选择、随访方式和随访时间、设计类型等逐一进行论述。

1 主要考虑因素

1.1 主动脉疾病的病变性质

主动脉疾病包括主动脉夹层、主动脉壁内血肿、主动脉穿透性溃疡、主动脉瘤、主动脉缩窄、主动脉炎、主动脉粥样硬化性病变等。针对不同的疾病性质, 其腔内治疗所对应的覆膜支架有所不同, 例如有专门针对主动脉缩窄的覆膜支架以减少扩张狭窄的血管而带来的撕裂和出血并发症^[3]。对应主动脉夹层由于手术难度大, 累及血管多, 可能需要多分支开窗覆膜支架等^[4-5]。对于主动脉瘤而言, 由于随着时间的迁延, 瘤体的生长可能增加覆膜支架在原始着陆区的扭结风险或缩短风险。

1.2 主动脉疾病的部位及节段

主动脉解剖上分为胸主动脉和腹主动脉。其中胸主动脉又分为升主动脉、主动脉弓和降主动脉。主动脉弓发出所有的头臂血管, 正常情况下从右至左依次发出头臂干(也称无名动脉)、左侧颈总动脉和左侧锁骨下动脉。由于主动脉不同的节段, 其解剖结构、生物力学特征(如强度、张力、应力等)等方面有一定的差异, 因此对于主动脉疾病累及的部位和长度, 决定了其选用的覆膜支架存在差异。

收稿日期: 2019-06-05

作者简介: 刘威, E-mail: 8722729@qq.com

以主动脉夹层为例, 主动脉夹层依据DeBakey分型分为I型: 夹层累及范围自升主动脉到降主动脉甚至到腹主动脉。II型: 夹层累及范围仅限于升主动脉。III型: 夹层累及降主动脉, 如向下未累及腹主动脉者为III A型; 向下累及腹主动脉者为III B型。根据Stanford分型法分为升主动脉受累(A型)和夹层仅累及左锁骨下动脉开口以远的部位, 为B型主动脉夹层。由于主动脉弓发出无名动脉、左侧颈总动脉和左锁骨下动脉等分支, 对于发生于弓部的夹层, 需要使用多分支覆膜支架^[5-6]。而对于发生于腹主动脉的夹层, 则不需要使用分支覆膜支架。

1.3 适用人群

不同年龄的人群所患主动脉疾病存在一定差异。由于主动脉覆膜支架植入作为一种血管内动脉疾病修复的新技术, 对其安全性和有效性还需进一步评估。对于儿童而言, 主动脉缩窄相对多见, 有作者观察主动脉支架对儿童主动脉缩窄的疗效, 其中1例营养不良的儿童发生了髂动脉内膜撕脱, 并间接导致患者死亡^[3]。妊娠女性合并主动脉夹层常危及产妇及胎儿的生命, 有作者报道了10例妊娠合并主动脉夹层患者治疗情况, 除了拒绝手术的1例患者临床死亡, 在5例使用主动脉覆膜支架治疗的患者中有1例因出现败血症导致产妇和胎儿死亡。另外4例患者中有2例出现胎儿死亡, 1例胎儿重度窒息。提示合并妊娠的主动脉夹层患者比起一般主动脉夹层患者预后更差^[7]。因此在评估覆膜支架进行血管内治疗时需要考虑患者的实际情况, 包括患者的年龄、预期寿命、营养状况以及其他合并疾病等因素。对不同类型的人群进行亚组评估, 有利于获得更加真实的结果。

通常情况下纳入临床试验的研究对象不包括儿童及妊娠妇女这些特殊人群。在开展临床试验时, 对入组患者的选择应基于风险受益评估, 建议建立由心胸科专家、心血管专家、血管外科专家、影像学专家等组成的多学科临床小组, 对以下因素进行充分评估: 患者年龄、预期寿命、动脉瘤或主动脉夹层的部位及长度、有无合适的手术路径, 是否适合外科手术等。

1.4 覆膜支架的生物力学因素

在治疗主动脉夹层时, 常常在主动脉真腔内植入自膨式覆膜支架封闭近端破口, 从而重建主动脉腔体, 促进假腔内血栓形成, 降低假腔内压力, 避免破裂和缺血风险。但覆膜支架在植入使用过程中常遇到一些问题, 包括支架未能完全释放或者是支架强行撑开血管, 撕裂划伤血管壁; 支架弯曲变形使覆膜褶皱

无法完全贴附血管壁, 或因过度褶皱产生裂缝而形成内漏等不良反应。因此在设计主动脉支架包括选用材质上选用具有超弹性形状记忆性、抗疲劳性、抗腐蚀性和良好的生物相容的镍钛记忆合金作为金属丝, 而且需要充分考虑主动脉病变的力学因素, 有部分学者采用有限元模型来设计主动脉覆膜支架^[8]。

2 临床试验设计

2.1 研究终点

近年虽然陆续有针对主动脉覆膜支架的多中心前瞻性研究报道, 但随机对照试验不多。由于大动脉覆膜支架植入可导致中风、支架支柱所致的主动脉分离、穿孔、血管损伤、移植物破裂、内漏、动脉瘤继续生长或破裂等一系列情况, 大动脉覆膜支架长期的安全性和有效性尚未明确, 因此在进行临床试验设计的时候, 主要终点应同时考虑主要安全性终点和主要有效性终点。样本量的设计要考虑同时满足主要安全性终点和主要有效性终点^[2]。

2.1.1 主要安全性终点

由于大部分器械相关的不良事件在术后30天发生, 因此主要安全性终点建议至少要考虑术后30天内的主要不良事件(Major Adverse Event, MAE)的发生情况。MAE包括失血过多需输血、心脏停搏、心肌梗死、充血性心力衰竭、呼吸衰竭、肾衰、肠缺血、脓血症、伤口并发症、动脉瘤破裂、移植物闭合、移植物血栓形成、移植物感染、假性动脉瘤、移植物置换等事件。

选择性腹主动脉瘤血管内治疗后30天MAE发生率约0~39%。影响MAE发生的因素包括动脉瘤直径、女性、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、慢性阻塞性肺病、糖尿病、术前使用 β 受体阻断剂、术前未使用他汀等因素^[9]。

VERSCHEURE等^[10]回顾性分析了多中心70例慢性主动脉弓部夹层患者使用分支覆膜支架治疗情况。住院期间脑卒中发生率为4%, 死亡率为4%。其中17.1%患者需要早期再次手术干预, 包括内漏、心包积液以及血管并发症。

WANG等^[11]比较了急性B型主动脉夹层和慢性B型主动脉夹层的血管内治疗30天疗效, 其中急性夹层30天死亡率(9.3%Vs5.2%)、脊髓缺血(4.4%Vs2.1%)和致残性脑卒中(2.5%Vs1.6%), 均稍高于慢性夹层患者, 而术后逆行A型主动脉夹层则以慢性夹层患者稍多(1.1%Vs0.6%)。

SARI等^[12]分析了140例破裂的降主动脉瘤血

管内治疗情况,其中45%患者存在30天内主要并发症,包括脑卒中(14.7%)、截瘫(9.6%)、大出血(9.6%)。

支架折断属于比较少见的并发症需要紧急取出,见于个案报道^[13]。

2.1.2 主要有效性终点

(1) 针对主动脉瘤的有效性终点

由于主动脉瘤的自然病程是动脉壁的中层受损,弹力纤维断裂,代之以纤维疤痕组织,动脉壁即失去弹性,不能耐受血流冲击,动脉在病变段逐渐膨大,形成动脉瘤,且随着时间的流逝,高速血流进一步对瘤壁不断冲击,中层继续变薄,导致瘤体继续增大乃至破裂。而大动脉覆膜支架的作用机制是将瘤体与血流隔离开来,从而减少高速血流对瘤壁的不断冲击,从而降低瘤体不断增大和破裂的风险。因此,在评估大动脉覆膜支架的有效性时一定要考虑动脉瘤的生长速度。而且大动脉覆膜支架必须显示出阻止动脉瘤生长进程的长期有效性,建议至少考虑12个月内动脉瘤治疗的成功率,其成功率应该包括主动脉覆膜支架的输送和释放成功、动脉瘤的生长速度、内漏和支架移植物移位等方面的复合终点。

内漏是胸主动脉腔内覆膜支架修复术后常见的并发症^[12],I型内漏可能引起逆行性A型夹层或夹层破裂,对患者的生命安全造成极大的威胁。目前,临床上普遍认可的一种内漏分型标准是参考主动脉瘤术后内漏的分型标准:血液从支架附着位点进入假腔属于I型;血液从覆膜支架覆盖区分支血管进入假腔属于II型;血液从覆膜支架破损处或连接处进入假腔属于III型;血液从覆膜支架织物网眼进入假腔属于IV型;血液来源不清者属于V型。其中,I型内漏的发生与主动脉覆膜支架间重叠距离、支架移植材质、主动脉弓部形态以及“烟囱”支架等多种因素有关,“烟囱”支架置入血管后,主动脉壁和主动脉覆膜支架间可形成潜在缝隙,间接增加I型内漏的发生率。SARI等^[12]分析了140例破裂的降主动脉瘤血管内治疗随访情况,在平均17个月的随访期有22.1%的患者出现内漏。

(2) 针对主动脉夹层的有效性终点

主动脉夹层和主动脉瘤不同,主动脉夹层由于假腔的存在,可能导致其外径扩大,真腔变小以及假腔内血栓形成、甚至出现主动脉破裂等^[14]。针对主动脉夹层的有效性终点也为12个月的复合终点,除了包括即刻技术成功率、内漏、支架移位、主动脉破裂等,还包括主动脉重塑结果,如假腔内血栓形成、真腔大

小、假腔大小以及环主动脉直径的变化等。

VERSCHEURE等^[10]回顾性分析了多中心70例慢性主动脉弓部夹层患者使用分支覆膜支架治疗情况。虽然技术成功率可以达到94.3%,但在随访期有29%的患者需要二次干预,包括9例患者需要内漏矫正,10例患者需要延伸支架(Distal Extensions of the Graft),1例患者需要修复假体扭结。

HUANG等^[15]前瞻性分析了DeBakey I型主动脉夹层支架治疗后主动脉重塑情况,经过为期1年的随访,使用裸金属支架术后腹主动脉假腔血栓发生率显著高于非裸金属支架治疗后患者(54.0%Vs25.6%)。而且裸金属支架可以有效扩大真腔。作者通过扩大真腔和假腔血栓率等参数评价血管内治疗后动脉重塑效果^[15]。

2.2 随访时间和随访方式

对于主动脉瘤疾病,大动脉覆膜支架必须保证能降低瘤体不断扩大和破裂的风险,而其主动脉增长速度可能比较缓慢,因此,必须进行长期的放射随访来评估大动脉覆膜支架的有效性。因为每次放射扫描,测量尺寸可能有几毫米的误差。因此,随访5年是允许精确评估覆膜支架治疗对主动脉瘤自然生长的真实影响的最短时间。建议在30天、6个月、12个月以及其后连续5年每年一次进行随访^[2]。由于计算机计算的定量三维动脉瘤体积测量结果可更精确,推荐进行定期的定量三维动脉瘤体积测量。

随访内容:由于对大动脉覆膜支架植入患者,其主动脉瘤仍有生长的可能^[16],且一旦生长,其生长有加速生长的趋势,导致动脉瘤大小的日益扩大,引发覆膜支架固定的近端和远端的“着陆区”潜在的渐进性外向牵引。因此在3至5年的随访研究中必须包括仔细检查是否有内漏和支架移植物脱落或迁移的发生。此外,由于动脉瘤的生长不仅导致直径增加,长度也增加,从而导致覆膜支架在原始着陆区的扭结风险或缩短风险增加,因此还应检查是否有覆膜支架的扭结和缩短等情况。

对于主动脉夹层,由于主动脉夹层的有效性终点需要包括主动脉重塑结果,因此随访内容除了和主动脉瘤一样要求有内漏、支架移位、动脉外径等,也需要随访重塑结果,如假腔大小以及有无假腔血栓、真腔大小,是否有逆行夹层等。也推荐进行定期的定量三维动脉瘤体积测量。

2.3 试验设计

如条件许可,建议进行有良好对照的多中心临

床试验。对照组建议采用已在中国上市,且国际公认疗效较好的同类器械。如无同类器械,也可以采用目前该疾病的外科治疗金标准方法,由于该类疾病单纯药物治疗预后差,不建议采用单纯药物治疗组为对照组。如采用非同期的历史数据对照,应考虑疾病诊断、治疗等方面的认识是否具有时间差异,并判断是否有相同的研究终点、相同的协变量,数据是否具有可比性。如采用单臂试验,应进行合理设计,科学合理地设定性能目标(Performance Goal, PG),推荐使用受试者荟萃分析数据和/或设计良好的临床试验数据来精心设定PG。

参考文献

- [1] BODELL B D, TAYLOR A C, PATEL P J. Thoracic endovascular aortic repair: review of current devices and treatments options[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21(3): 137-145.
- [2] 国家药品监督管理局. 主动脉覆膜支架系统临床试验指导原则(2019年第8号)[EB/OL].[2019-06-01]. <https://www.cmde.org.cn/directory/web/WS01/CL0055/18780.html>.
- [3] 周万平, 李奋, 高伟, 等. Cheatham-Platinum+支架置入治疗儿童主动脉缩窄的疗效评价[J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(4): 478-482.
- [4] 黄连军. 主动脉夹层动脉瘤覆膜支架: CN201420620618.3[P]. 2015-02-18.
- [5] 有研医疗器械(北京)有限公司. 一种分叉型覆膜血管支架: CN201720950787.7[P]. 2018-12-14.
- [6] 张志刚, 李伦明, 梁湘源, 等. 三支主动脉弓覆膜支架在Stanford+A型主动脉夹层弓部重建的临床应用[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2016, 8(2): 120-123.
- [7] 郭倩男, 李魁, 朱硕, 等. 妊娠合并主动脉夹层的外科治疗[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2018, 25(11): 956-961.
- [8] 孟庄源, 马韬, 王盛章, 等. 覆膜支架治疗主动脉夹层的有限元分析[J]. 医用生物力学, 2018, 33(4): 326-331.
- [9] NOORI V J, HEALEY C T, ELDRUP-JORGENSEN J, et al. Comparison of major adverse event rates after elective endovascular aneurysm repair in New England using a novel measure of complication severity[J]. J Vasc Surg, 2019, 70(1): 74-79.
- [10] VERSCHURE D, HAULON S, TSILIMPARIS N, et al. Endovascular treatment of post type a chronic aortic arch dissection with a branched endograft: early results from a retrospective international multicenter study[J]. Ann Surg, 2019(8): 3310.
- [11] WANG G J, CAMBRIA R P, LOMBARDI J V, et al. Thirty-day outcomes from the Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative thoracic endovascular aortic repair for type B dissection project[J]. J Vasc Surg, 2019, 69(3): 680-691.
- [12] SARI H, THOMAS L, REBECKA H, et al. Outcome after endovascular repair of ruptured descending thoracic aortic aneurysm: a national multicentre study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019, 57(6): 788-794.
- [13] CANYIĞIT M, ATESÖF, SAĞLAM M F, et al. Successful treatment of unexpected complication during aortic stent-grafting: retrieval of broken stent-graft tip by coaxial technique[J]. Diagn Interv Radiol, 2019, 25(2): 169-172.
- [14] BAVARIA J E, BRINKMAN W T, HUGHES G C, et al. Outcomes of thoracic endovascular aortic repair in acute type b aortic dissection: results from the valiant United States investigational device exemption study[J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(3): 802-808.
- [15] HUANG C Y, HSU H L, CHEN P L, et al. Aortic remodeling after hybrid provisional extension to induce complete attachment aortic repair of chronic residual type I aortic dissection[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158 (4): 1006-1007.
- [16] CAO P, VERZINI F, PARLANI G, et al. Predictive factors and clinical consequences of proximal aortic neck dilatation in 230 patients undergoing abdominal aorta aneurysm repair with self-expandable stent-graftS[J]. J Vasc Surg, 2003, 37(6): 1200-1205.

医用耗材精细化管理研究研讨会召开

为了在新医改的背景下,抑制医用耗材过快地增速,加强医用耗材的精细化、量化管理,科学、有效地降低医用耗材占比。由上海市中西医结合学会医学工程专委会主办的医用耗材精细化管理研究研讨会已于2019年9月3日在沪举行。来自上海的医学院校、生产经营公司等医学装备领域的专家、学者齐聚一堂,围绕当下医用耗材精益管理的热点问题进行交流。

首先,由上海市中西医结合学会医学工程专委会主任委员、上海交通大学医学院附属仁济医院资产管理办公室张坚主任作开场发言,他指出在医用耗材精细化管理的大环境下,要求会议从临床需求、管理模式以及企业等多维度探讨各自的心得,同时希望学会产学研平台能够更好地为临床第一线服务。专委会产学研组组长王成先生致辞。随后,复旦大学附属中山医院医务处孙湛处长从不同角度分析医院精细化管理下高效运作模式;专委会副主任委员、上海市第一人民医院采购处王伟明处长作近期相关政策解读的报告;学研组组长单位杨琼女士作卫生经济学与医院耗材管理的专题演讲。最后专委会副主任委员、上海交通大学医学院附属瑞金医院资产管理处沈懿明副处长作大会总结。与会代表一致认为,会议内容丰富,受益匪浅。

(本刊讯)