.

TAVR in Patients with Moderate Aortic Stenosis with At-Risk Features — The PROGRESS Trial

Dr. Bilal Uçar, Dr. Sezer Markirt

TAVR in Patients with Moderate Aortic Stenosis with At-Risk Features — The PROGRESS Trial

Dr. Bilal Uçar, Dr. Sezer Markirt

Çalışmanın Amacı

Aort darlığı, ilerleyici seyri nedeniyle önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilen kapak hastalıklarından biridir. Güncel klinik yaklaşımda orta dereceli aort darlığı bulunan hastalarda düzenli klinik ve ekokardiyografik takip önerilmekte, kapak replasmanı ise genellikle ciddi semptomatik aort darlığı gelişene veya eşlik eden başka bir endikasyon ortaya çıkana kadar ertelenmektedir. Bununla birlikte orta dereceli aort darlığı, klinik seyri ve progresyon hızı açısından heterojen bir hasta grubunu temsil etmektedir. Özellikle semptomları, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu veya kardiyak hasar göstergeleri bulunan hastalarda olumsuz kardiyovasküler olay riski artmaktadır.

PROGRESS (Prospective, Randomized, Controlled Trial to Assess the Management of Moderate Aortic Stenosis by Clinical Surveillance or Transcatheter Aortic Valve Replacement), en az bir risk özelliği taşıyan orta dereceli AD hastalarında erken transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) stratejisinin kılavuz temelli klinik izleme üstün olup olmadığını değerlendirmek amacıyla tasarlandı.

Metodoloji

Çalışma Tasarımı ve Finansman: Prospektif, uluslararası, çok merkezli, açık etiketli, randomize kontrollü çalışmaya 6 ülkedeki 74 merkez katıldı. Ekim 2021–Ocak 2024 arasında 1294 kişi tarandı ve 744 hasta randomize edildi. Araştırma Edwards Lifesciences tarafından desteklendi; protokol, bağımsız değerlendirme kurulları ve etik kurulların gözetiminde yürütüldü.

Hasta Popülasyonu ve Randomizasyon: En az 65 yaşında, ekokardiyografik olarak orta dereceli AD saptanan ve en az bir risk özelliği taşıyan hastalar uygun kabul edildi. Risk özellikleri; kapağa bağlı semptomlar, LVEF <%60, evre ≥2 diyastolik disfonksiyon, atım hacmi indeksi <35 mL/m², son 6 ayda atriyal fibrilasyon, NT-proBNP'nin normal üst sınırın üç katını aşması veya yüksek aort kapak kalsiyum skoruydu. LVEF <%20 ya da tedavi edilmemiş, revaskülarizasyon gerektiren anlamlı koroner arter hastalığı bulunanlar dışlandı. Hastalar 1:1 oranında TAVR (n=373) veya klinik izlem (n=371) grubuna atandı.

Tedavi ve Takip: TAVR grubunda transfemoral yoldan balon expandable SAPIEN 3, SAPIEN 3 Ultra veya SAPIEN 3 Ultra RESILIA kapakları kullanıldı. Kontrol grubuna kılavuzlarla uyumlu medikal tedavi ve klinik/ekokardiyografik izlem uygulandı. Aort kapak replasmanı endikasyonu geliştiğinde girişim kararı yerel kalp ekibine bırakıldı. Uzun dönem izlem 10 yıl için planlansa da yayımlanan temel etkinlik sonuçları iki yıllıktır.

Sonlanım Noktaları: Primer etkinlik sonlanımı, iki yılda herhangi bir nedene bağlı ölüm veya yatış gerektirsin ya da gerektirmesin kalp yetersizliği (KY) olayıydı. Primer güvenlilik sonlanımı ise işlemden sonraki 30 günde ölüm, inme, yaşamı tehdit eden/ölümcül kanama, evre 4 akut böbrek hasarı, işlem/cihaz komplikasyonuna bağlı hastaneye yatış veya yeniden girişim gerektiren kapak disfonksiyonundan oluşan birleşik sonlanımdı. Sekonder sonlanımlar önceden belirlenen hiyerarşik sırayla test edildi.

Temel Bulgular: Gruplar başlangıçta büyük ölçüde dengeliydi. Ortalama yaş 78,4 yıl, kadın oranı %39,1 ve düşük cerrahi risk oranı %45,6 idi. Ortalama aort kapak alanı 1,2 cm², ortalama tepe hız 3,3 m/sn ve ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu yaklaşık %63'tü. Hastaların %96,4'ünde kapağa bağlı semptom, %43,8'inde evre ≥2 diyastolik disfonksiyon bulunuyordu; %72'si en az iki, %40'ı en az üç risk özelliği taşıyordu.

Primer Etkinlik Sonlanımı Primer Güvenlilik ve Sekonder Sonlanımlar

İki yılda herhangi bir nedene bağlı ölüm veya KY olayı TAVR grubunda 60 hastada (Kaplan–Meier tahmini %16,7), klinik izlem grubunda 85 hastada (%23,9) görüldü. Mutlak risk farkı –7,2 yüzde puanıydı (%95 GA –13,1 ile –1,3; p=0,02); HR 0,67 (%95 GA 0,48–0,93) olarak bildirildi.

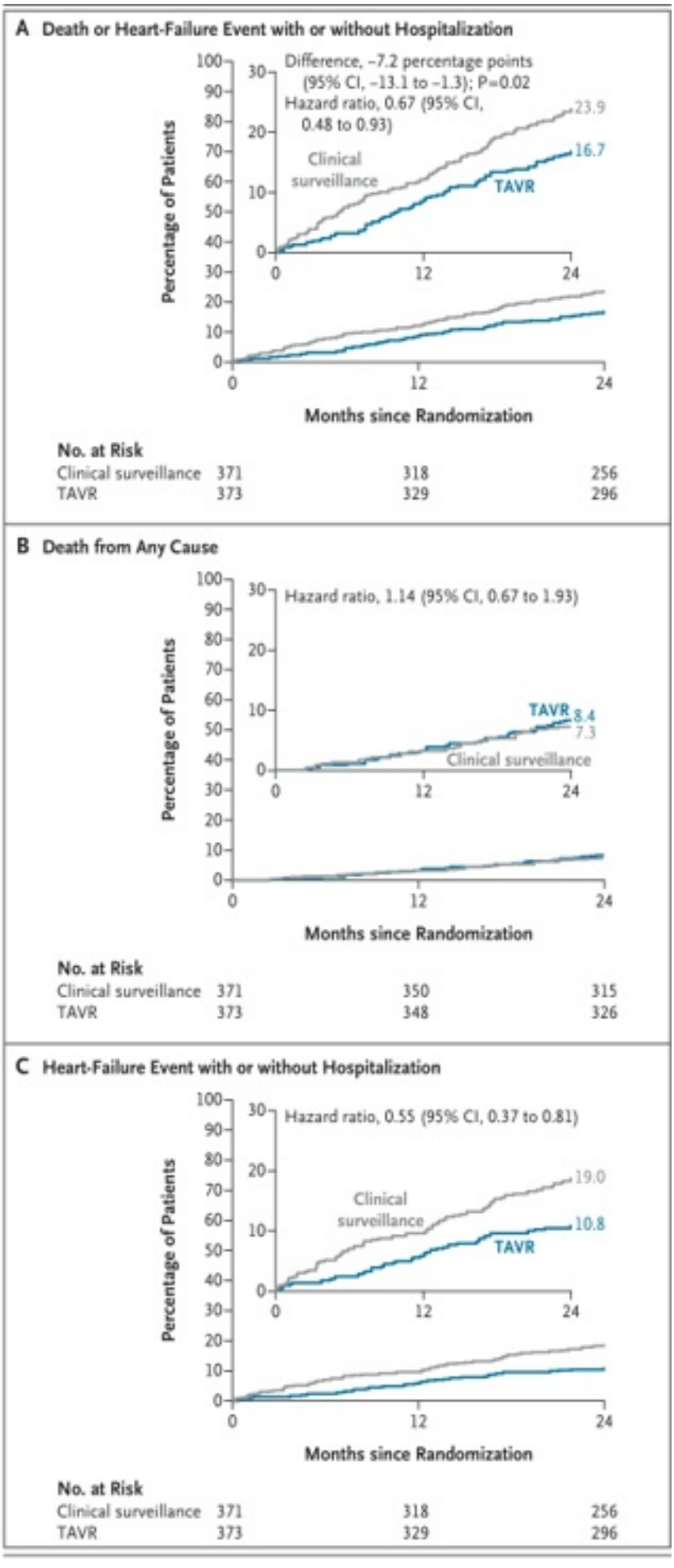
Ölüm ve KY bileşenleri: Tüm nedenli ölüm iki yılda sırasıyla %8,4 ve %7,3 (HR 1,14; %95 GA 0,67–1,93), hastaneye yatışlı veya yatışsız KY olayı ise %10,8 ve %19,0 (HR 0,55; %95 GA 0,37–0,81) idi. Birleşik sonlanımdaki yarar başlıca KY olaylarındaki azalmadan kaynaklandı; mortalite tek başına azalmadı.

Otuzuncu günde TAVR yapılan 358 hastanın 21'inde birleşik güvenlilik olayı gelişti (%5,9; %95 GA %3,9–8,8). Bu oran için

tek taraflı güven aralığının üst sınırı (%8,8), önceden belirlenen %13,7'lik performans hedefinin altında kaldı (p<0,001). Karşılaştırma, randomize klinik izlem koluna değil, önceden tanımlı performans hedefine karşı yapıldı.

İki yılda ölüm/inme/KY yatışı birleşiği %17,7'ye karşı %23,3 idi (p=0,07). Önceden belirlenen hiyerarşik test bu aşamada durduğundan sonraki ikincil sonuçlar doğrulayıcı değil, betimleyici yorumlanmalıdır.

Sağlık durumu: KCCQ-OS'de ≥10 puanlık iyileşmenin hem 1. hem 2. yılda sürmesi ve hastanın hayatta olması TAVR'da %39,0, izlemede %23,2 idi. KY yatışı oranı %7,4'e karşı %14,9 ve ikinci yıl ortalama KCCQ-OS puanı 79,4'e karşı 73,8 idi.

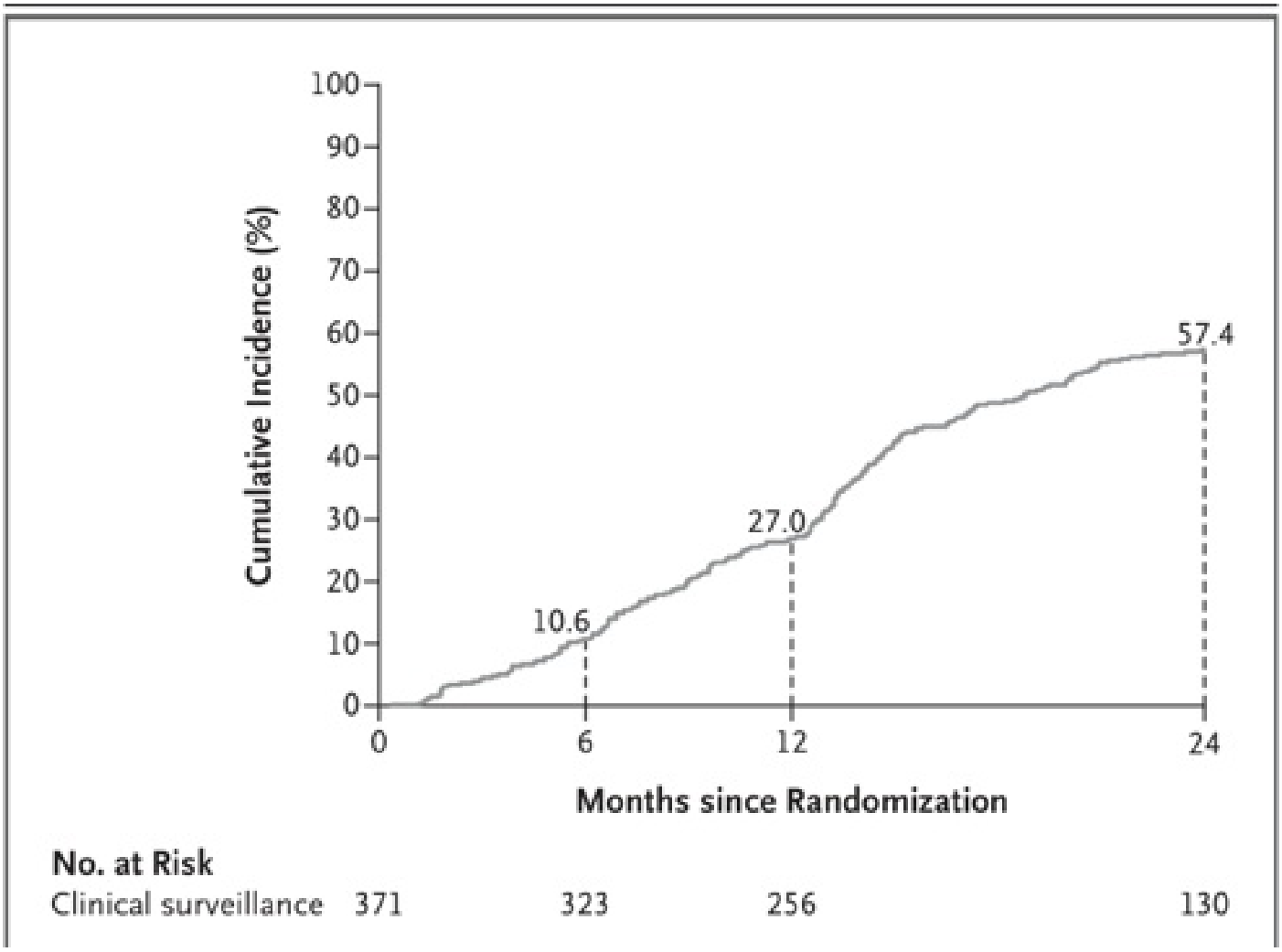


Şekil 1. Ölüm veya KY olayı (A), tüm nedenli ölüm (B) ve Hastaneye yatış gerektiren veya gerektirmeyen kalp yetersizliği olayı. (C) . Kaynak: Généreux ve ark.

Klinik İzlem ve Hastalık İlerlemesi

Klinik izlem grubunda 371 hastanın 99'una ilk yıl içinde (%27,0), 204'üne iki yıl içinde (%57,4) gecikmiş aort kapak replasmanı (AVR) uygulandı. Gecikmiş AVR'nin en sık nedeni, hastaların %81,4'ünde ileri derece AD'ye ilerleme ile sınıf I kapak replasmanı endikasyonu gelişmesiydi. Tek başına gecikmiş AVR, primer sonlanım açısından KY olayı olarak sayılmadı; KY olayı için klinik semptomlar, objektif dekompansasyon ölçütleri ve tedavi koşullarının birlikte karşılanması gerekiyordu.

Gecikmiş AVR'ye kadar izlenen süreçte aort velosite 0,5 m/sn, ortalama gradiyent 10,5 mmHg artarken kapak alanı 0,3 cm² azaldı. KCCQ-OS puanı başlangıca göre ortalama 9,3 puan düşmüş, LVEF ise anlamlı değişim göstermemişti. Bu veriler, çalışmada seçilmiş risk özelliklerine sahip orta dereceli AD grubunda iki yıl içinde klinik ve hemodinamik kötüleşmenin sık olduğunu gösterdi.



Şekil 2. Klinik izlem kolunda gecikmiş aort kapak replasmanının kümülatif insidansı. Kaynak: Généreux ve ark. [1]

Diğer Klinik Sonuçlar ve İşlem Güvenliği

Kalp yetersizliği nedeniyle yıllıklandırılmış hastaneye yatış oranı, 100 hasta-yılı başına TAVR grubunda 6,2; klinik izlem grubunda 12,0 olaydı (HR 0,52; %95 GA 0,35–0,78). İkinci yılda NYHA sınıfı III–IV hasta oranı sırasıyla %3,9 ve %10,9'du. İki yıl içinde girişim uygulanan hastalar arasında işlemden sonraki 30 günlük mortalite TAVR grubunda %0, gecikmiş replasman yapılan klinik izlem grubunda %0,5; inme oranları %0,8 ve %2,5; yeni kalıcı kalp pili implantasyonu %13,0 ve %10,4 idi. Bu karşılaştırmalar randomize iki stratejinin doğrudan işlem güvenliği karşılaştırması olarak yorumlanmamalıdır.

Klinik Pratiğe Katkısı

PROGRESS çalışması, orta dereceli aort darlığının tüm hastalarda yalnızca izlem gerektiren, klinik açıdan düşük riskli bir durum olarak değerlendirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle semptomatik veya kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozukluk göstergeleri bulunan hastalarda, ciddi aort darlığı gelişmeden önce kapak müdahalesinin klinik yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın en önemli bulgusu, erken TAVR stratejisinin iki yıllık takipte ölüm veya kalp yetersizliği olaylarından oluşan birleşik sonlanım noktasını azaltmasıdır. Bununla birlikte bu yararın esas olarak kalp yetersizliği olaylarının azalmasından kaynaklanması, mortalite açısından ise belirgin bir avantaj gösterilememesi sonuçların yorumlanmasında önem taşımaktadır.

Klinik izlem grubundaki hastaların yarısından fazlasının iki yıl içerisinde kapak replasmanına ihtiyaç duyması da dikkat çekicidir. Bu bulgu, yüksek risk özellikleri taşıyan orta dereceli aort darlığı hastalarında hastalık progresyonunun hızlı olabileceğini ve takip stratejisinin bireyselleştirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Bununla birlikte izlem grubunda yüksek oranda gecikmiş kapak müdahalesi uygulanması, erken girişim ile izlem stratejileri arasındaki farkın yorumlanmasını da etkilemektedir.

PROGRESS sonuçları, daha önce orta dereceli aort darlığı ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği bulunan hastalarda gerçekleştirilen TAVR UNLOAD çalışmasıyla birlikte değerlendirilmelidir. TAVR UNLOAD çalışması, erken TAVR yaklaşımının incelenen primer sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğünü gösterememişti. Buna karşılık PROGRESS popülasyonunda hastaların büyük çoğunluğunun korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip olması ve semptomlar ile diğer yüksek risk özellikleri üzerinden seçilmesi, iki çalışmanın farklı klinik fenotipleri değerlendirdiğini göstermektedir.

Bununla birlikte PROGRESS çalışmasının açık etiketli tasarımı, sonlanım noktalarının değerlendirilmesinde tedavi gruplarının bilinmesi, hastaların yalnızca 65 yaş ve üzerindeki bireylerden seçilmesi ve sonuçların belirli bir balon expandable kapak sistemiyle elde edilmesi, bulguların tüm orta dereceli aort darlığı popülasyonuna genellenmesini sınırlandırmaktadır. Ayrıca çalışmanın mevcut sonuçları iki yıllık takip dönemine dayanmaktadır; uzun dönem kapak dayanıklılığı ve daha genç hastalardaki risk-yarar dengesi açısından ek verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç

PROGRESS çalışması, yüksek risk özellikleri bulunan orta dereceli aort darlığı hastalarında erken TAVR yaklaşımının klinik izleme kıyasla ölüm veya kalp yetersizliği olaylarından oluşan birleşik sonlanım noktasını azalttığını göstermiştir. Bu sonuçlar, orta dereceli aort darlığında müdahale zamanlamasının yalnızca kapak darlığının hemodinamik derecesine göre değil, semptom yükü, ventrikül fonksiyonları ve kardiyak hasar göstergeleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Bununla birlikte erken TAVR'nin tüm orta dereceli aort darlığı hastalarına rutin olarak uygulanması için mevcut kanıtlar yeterli değildir. Çalışma, seçilmiş yüksek riskli hastalarda daha erken müdahalenin değerlendirilebileceği yeni bir klinik yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.

Kaynaklar

[1] Généreux P, Makkar RR, Pibarot P, ve ark. TAVR in Patients with Moderate Aortic Stenosis with At-Risk Features. N Engl J Med. 2026. doi:10.1056/NEJMoa2607326. Özgün Şekil 1, 2 ve 3 bu yayından alınmıştır.

[2] Généreux P, Makkar RR, Bax JJ, et al. Design and rationale of the prospective, randomized, controlled trial to assess the management of moderate aortic stenosis by clinical surveillance or transcatheter aortic valve replacement: The PROGRESS Trial. Am Heart J. 2026;297:107433. doi:10.1016/j.ahj.2026.107433.

[3] Praz F, Borger MA, Lanz J, et al. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2025;46(44):4635–4736. doi:10.1093/eurheartj/ehaf194.

[4] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):e25–e197. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.018

[5] Van Mieghem NM, Elmariah S, Spitzer E, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Systolic Heart Failure and Moderate Aortic Stenosis: TAVR UNLOAD. J Am Coll Cardiol. 2025;85(9):878–890. doi:10.1016/j.jacc.2024.10.070.

[6] Strange G, Stewart S, Celermajer D, et al. Poor Long-Term Survival in Patients With Moderate Aortic Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2019;74(15):1851–1863. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.004.

[7] Coisne A, Scotti A, Latib A, et al. Impact of Moderate Aortic Stenosis on Long-Term Clinical Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Interv. 2022;15(16):1664–1674. doi:10.1016/j.jcin.2022.06.022.