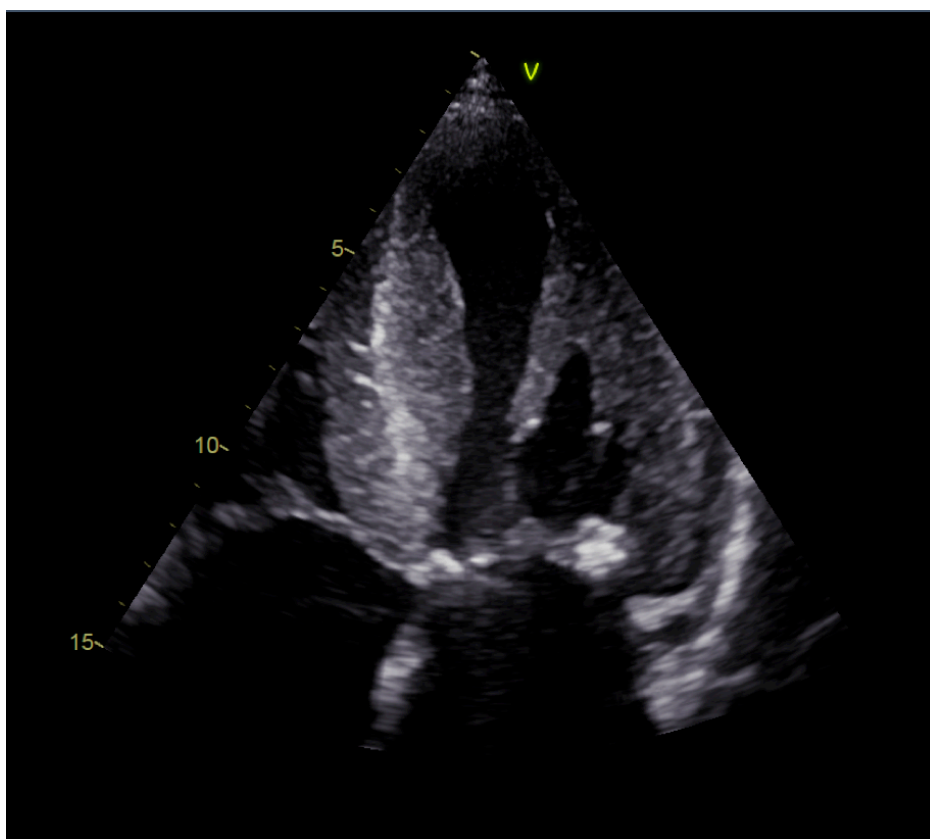


Fysisk kapasitet og venstre ventrikkelfunksjon etter TAVI



Forfatter: Magnus Kvisvik Larsen, medisinstudent ved Det medisinske fakultet, NTNU

Veileder: Ph.D. Brage Høyem Amundsen, LIS Klinikk for hjertemedisin St. Olavs Hospital

Sammendrag

Bakgrunn: Transkateter aortaventilimplantasjon (TAVI) er et minimalt invasivt behandlingsalternativ for aortastenosepasienter som er uegnet for konvensjonell kirurgisk behandling. Ikke alle pasienter opplever bedring etter inngrepet og per i dag er det vanskelig å predikere hvem dette gjelder. Målet med denne studien var å undersøke om venstre ventrikkels langaksefunksjon før TAVI kunne predikere klinisk resultat i form av fysisk kapasitet og livskvalitet 6-36 måneder etter inngrepet.

Metode: Aortastenosepasienter som hadde gjennomgått TAVI ved St. Olavs Hospital i perioden f.o.m. januar 2013 t.o.m. oktober 2015 var aktuelle for studien. Populasjonen ble delt i to grupper, de med preoperativ langaksefunksjon over og under median. Transthorakal ekkokardiografi ble utført før TAVI og 6-36 måneder postoperativt. Venstre ventrikkels langaksefunksjon ble målt ved hjelp av systolisk mitralplanforflytning (MAPSE) og global longitudinal strain (GLS). Klinisk oppfølging ble gjort 6-36 måneder postoperativt. Seks minutters gangtest ble brukt for å vurdere fysisk kapasitet. Helsereelatert livskvalitet ble registrert ved hjelp av EQ-5D-5L.

Resultat: Totalt 105 pasienter gjennomgikk TAVI ved St. Olavs Hospital i perioden f.o.m. januar 2013 t.o.m. oktober 2015, av disse ble 23 inkludert i studien. Median gangdistanse for pasientgruppen som helhet ($n = 23$) var 327 meter. Det var ingen signifikant forskjell i gangdistanse mellom de med MAPSE over ($n = 10$) og under ($n = 11$) median (354 vs. 300 meter, $P = 0.31$). Preoperativ MAPSE eller GLS viste ingen samvariasjon med gangdistansen med henholdsvis $r = 0.31$ ($P = 0.17$) og $r = 0.03$ ($P = 0.90$). Postoperativ MAPSE eller GLS viste heller ingen samvariasjon med gangdistansen med henholdsvis $r = 0.33$ ($P = 0.12$) og $r = 0.17$ ($P = 0.44$). Postoperativ MAPSE og GLS korrelerte med hverandre med $r = 0.87$ ($P < 0.001$). EQ-VAS for gruppen som helhet var 70, EQ-5D-indeks var 0.79. Det var ingen signifikant forskjell i EQ-5D-indeks mellom gruppen over og under median MAPSE (0.80 vs. 0.72, $P = 0.25$). Gangdistanse og EQ-5D-indeks viste en trend til samvariasjon med $r = 0.37$ ($P = 0.08$)

Konklusjon: Vi fant ingen sammenheng mellom venstre ventrikkels preoperative langaksefunksjon og fysisk kapasitet eller livskvalitet etter TAVI. Studien oppnådde ikke tilstrekkelig styrke og resultatet utelukker derfor ikke at en slik sammenheng eksisterer. På tross av lavt antall deltakere fant vi en grensesignifikant sammenheng mellom livskvalitetsindeks og fysisk kapasitet. Prediksjon av behandlingseffekt hos TAVI-pasienter er fortsatt krevende og ytterligere forskning trengs for å belyse emnet.

Bakgrunn

Aortastenose

Aortastenose er den hyppigst forekommende klaffesykdommen i vestlige populasjoner (1, 2), med en insidens på 490/100 000/år. Prevalensen av sykdommen øker med økende alder (3). Kjent etiologi er blant annet congenitale anomalier som mono- eller bicuspid klaff, reumatisk feber og kalsifikasjon av klaffeseilene (2). Sykdomsforløpet er kronisk og progredierende, med en asymptomatisk latensperiode av ulik varighet (1). Asymptomatiske aortastenosepasienter og de som har gjennomgått vellykket klaffeimplantasjon har en mortalitet tilsvarende normalbefolkningen (3), derimot har de med symptomgivende sykdom en betydelig økt mortalitet med 5-års overlevelse på 15-50% (1).

2D ekkokardiografi og venstre ventrikkels pumpefunksjon ved aortastenose

Aortastenose medfører økt afterload for venstre ventrikkel. Økt afterload gir økt veggstress som induserer kompensatorisk konsentrisk hypertrofi av venstre ventrikkels myokard. Hypertrofien kan ledsages av myokardfibrose, som sannsynligvis er mindre reversibel enn hypertrofi (4, 5). Myokardfibrosen reduserer myokards evne til kontraksjon og forekommer som regel først i de subendokardielle myokardsegmentene hvor veggstresset er størst og perfusjonen dårligst (6). De subendokardielle fibre forløper hovedsakelig longitudinalt, og redusert langaksefunksjon vil dermed være en tidlig manifestasjon av systolisk dysfunksjon (4). Ejeksjonsfraksjonen påvirkes i mindre grad av venstre ventrikkels langaksefunksjon, og kan av den grunn være bevart på tross av begynnende systolisk dysfunksjon. Ved ytterligere fibrosedannelse i myokard med affeksjon av sirkumferensielle fibre kan venstre ventrikkels radiale funksjon, og dermed ejeksjonsfraksjonen, svekkes (4, 6).

Bevart ejeksjonsfraksjon i seg selv er ikke forbundet med bedret overlevelse hos pasienter med aortastenose (6). Imidlertid har studier indikert at venstre ventrikkels langaksefunksjon målt ved mitralplanets systoliske langakseforflytning (MAPSE) er et godt surrogatmål for graden av myokardfibrose, og at MAPSE kan predikere klinisk resultat i form av bedret NYHA-klasse etter kirurgisk implantasjon av aortaklaffeprotese (SAVR) (4). Herrmann *et al.* viser at MAPSE > 7 millimeter er forbundet med bedre overlevelse hos aortastenosepasienter uavhengig av implantasjon av klaffeprotese (6).

TAVI

Transkateter aortaventilimplantasjon er en minimal invasiv metode for innsetting av aortaklaffeprotese, første gang beskrevet for bruk hos mennesker i 2002 (7). TAVI benyttes hos pasienter som er vurdert til å være uegnet for konvensjonell klaffekirurgi, eksempelvis på grunn av høy alder, komorbiditet eller teknisk kompliserende forhold som tidligere hjertekirurgi, porselensaorta eller stråleskadet mediastinum (1). Hos aortastenosepasienter som er vurdert til å være uegnet for konvensjonell kirurgisk behandling har TAVI vist seg å føre til signifikant reduksjon i dødelighet og rehospitalisering sammenlignet med konservativ medisinsk behandling (8). TAVI har også vist seg å redusere transvalvulær trykkgradient og å føre til revers remodelering av venstre ventrikkel med reduksjon av venstre ventrikkels masse (8, 9).

Høy alder og komorbiditet gjør den preoperative vurderingen av TAVI-aktuelle pasienter krevende. I tillegg til reduksjon av mortalitet og morbiditet bør bedret funksjonsnivå og livskvalitet anses som viktige behandlingsmål for denne pasientgruppen (1, 10). Majoriteten av TAVI-behandlede opplever en bedring i NYHA-klasse etter klaffeimplantasjonen (11, 12), men studier indikerer at en tredjedel av pasientene opplever liten eller ingen bedring i funksjonsnivå og livskvalitet på tross av en vellykket TAVI-prosedyre (13, 14). Per i dag er det ved hjelp av preoperative tester vanskelig å forutsi hvilke pasienter som vil ha best utbytte av TAVI i form av bedret fysisk kapasitet og reduserte symptomer (13, 14).

Seks minutters gangtest

Seks minutters gangtest er en etablert, objektiv test av submaksimal fysisk yteevne hos pasienter med kardiopulmonal sykdom (15). Testen gjennomføres ved at man måler distansen pasienten kan tilbakelegge ved rask gange på et flatt og hardt underlag i løpet av seks minutter. Pasienten bestemmer selv hastigheten, og kan også stoppe for å ta pauser underveis. Det foreligger få kontraindikasjoner mot seks minutters gangtest, og flere studier har benyttet gangtesten på høyrisiko pasientgrupper med aortastenose uten at alvorlige komplikasjoner har inntruffet (11, 16, 17).

Målet med studien

TAVI benyttes stadig hyppigere som et behandlingsalternativ for aortastenosepasienter som vurderes til å være uegnet til å gjennomgå konvensjonell klaffekirurgi. Den preoperative vurderingen er krevende, og det er vanskelig å preoperativt predikere hvilke pasienter som

ikke vil oppleve bedring etter inngrepet. Ved ekkokardiografi ser man hos en del av pasientene at venstre ventrikkel har svekket langaksefunksjon, sannsynligvis som uttrykk for en lite reversibel fibrosedannelse i subendokardielle myokardsegmenter. Hos pasientene med myokardfibrose kan man tenke seg at venstre ventrikkels langaksefunksjon i liten grad vil ta seg opp etter implantasjon av klaffeprotese, og at dette kan bidra til liten bedring i funksjonsnivå og symptomreduksjon. TAVI-prosedyren er forbundet med risiko for komplikasjoner, og det er av den grunn av interesse å kunne forutsi hvilke pasienter som har størst utbytte av inngrepet, og hvilke som eventuelt ikke har det. På den måten kan man unngå å utsette pasienter for en unødvendig komplikasjonsrisiko.

Vår hypotese er at venstre ventrikkels preoperative langaksefunksjon målt ved MAPSE kan predikere gangdistanse etter TAVI. Vi vil også undersøke om preoperativ MAPSE kan predikere pasientenes livskvalitetsindeks etter inngrepet, og om det er noen sammenheng mellom livskvalitetsindeksen og gangdistanse ved 6 minutters gangtest. Som en del av studien vil vi også undersøke om langaksefunksjon målt med deformasjonsmålet global longitudinal strain (GLS) kan predikere postoperativ gangdistanse mer nøyaktig enn MAPSE.

Metode

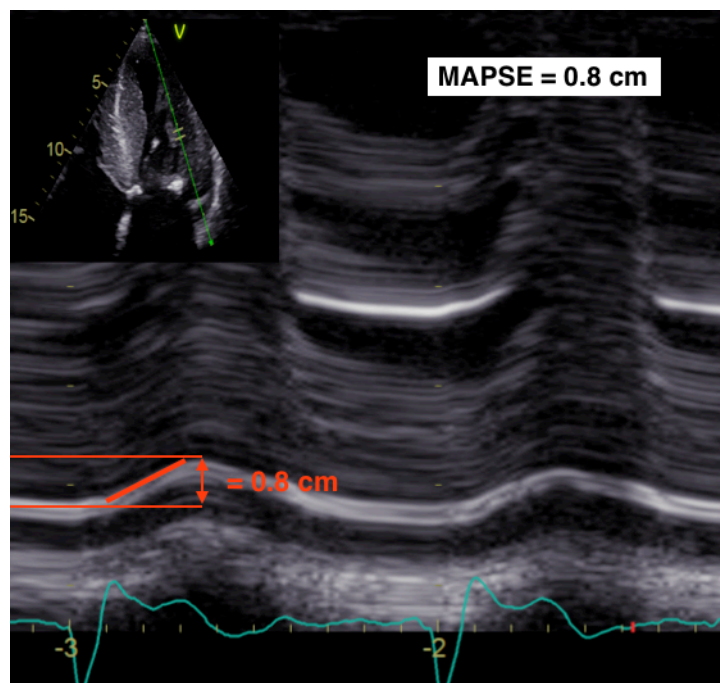
Populasjon

Alle pasienter som hadde gjennomgått TAVI ved St. Olavs hospital i tidsintervallet f.o.m. januar 2013 t.o.m. oktober 2015 var aktuelle for studien. Vi ønsket å se effekten av inngrepet etter at venstre ventrikkell hadde fått mulighet til å tilpasse seg nye arbeidsbetingelser, og inkluderte derfor pasienter minimum seks måneder etter inngrepet. Pasienter med annen TAVI-indikasjon enn aortastenose, komorbiditet som gjorde dem uegnet for seks minutters gangtest eller som ikke kunne besvare spørreskjema ble ekskludert. Testing av pasientene ved oppfølgingstidspunktet ble gjort poliklinisk ved St. Olavs hospital i Trondheim og Røros, og ved Sykehuset Levanger.

Ekkokardiografi

Todimensjonal transthorakal ekkokardiografi ble gjort ved preoperativ utredning og ved oppfølgingstidspunktet 6-36 måneder postoperativt. Ekkokardiografisk undersøkelse ble utført av erfaren lege eller ekkotekniker med Vivid E9 og E95 (GE Vingmed Ultrasound, Horten).

Ekkokardiografiske variabler ble analysert offline i analyseprogramvaren EchoPAC (versjon 201, GE Vingmed, Horten). Variabler som aortaklaffeareal, transvalvulære trykkgradienter, GLS og MAPSE ble registrert. Aortaklaffearealet ble estimert ved hjelp av kontinuitetsligningen. Transvalvulære trykkgradienter ble estimert ved hjelp av Bernoullis ligning. GLS ble målt ved hjelp av speckle-tracking applikasjonen 2D strain i Echopac i apikalt 4-kammer, 2-kammer og langaksebilde. Gjennomsnittet av alle segmentene i venstre ventrikkell ble brukt.



Figur 1: Illustrasjon av hvordan man ekkokardiografisk måler mitralplanetets systoliske langakseforlytning (MAPSE) ved hjelp av M-mode i apikalt firekammerbilde.

MAPSE ble regnet ut som gjennomsnittet av fire målinger gjort med off-line M-mode i apikalt 2- og 4-kammerbilde (figur 1).

Gangtest

Seks minutters gangtest ble utført ved oppfølgingstidspunktet 6-36 måneder postoperativt. Gangtesten ble utført i henhold til retningslinjer fra American Thoracic Society, med en oppmålt gangbane på 30 meter (15). Total gangdistanse ble registrert.

Helserelatert livskvalitet

For å kartlegge pasientenes helserelaterte livskvalitet ble EQ-5D-5L (EuroQol) benyttet. Studien ble registrert hos EuroQol Research Foundation, som innvilget søknad om bruk. EQ-5D-5L er et validert standardisert generisk instrument for registrering av livskvalitet (18-20). Spørreskjemaet består av fem helserelaterte aspekter (gange, personlig stell, vanlige gjøremål, smerter/ubehag og angst/depresjon) hvorav hvert aspekt har 5 graderte svaralternativer (ingen problemer, litt problemer, middels problemer, store problemer, ute av stand til). Basert på svarene fra de fem aspektene får man en femsifret deskriptiv helseprofil. Ved hjelp av den femsifrede helseprofilen og omregningsverktøy fra produsenten kan man estimere en indeksverdi basert på norm-verdier fra referansepopulasjoner fra den tidligere versjonen EQ-5D-3L (21). Indeksverdien går fra 0 til 1, hvor 1 representerer best helse. Siden det ikke eksisterer normdata fra Norge ble Danmark satt som referansepopulasjon.

EQ-5D-5L inneholder også en visuell analog skala hvor pasientene skal rangere sin egen helse fra 0 til 100, hvor 0 representerer verst tenkelige helse og 100 representerer best tenkelige helse. EQ-5D-5L ble fylt ut av pasientene under veiledning av helsepersonell samme dag som gangtesten ble utført.

Statistikk

Det viktigste spørsmålet i studien var om pasienter med henholdsvis lav eller høy MAPSE ville ha ulik gangdistanse ved testing > 6 måneder etter inngrepet, og styrkeberegningene tok utgangspunkt i dette. Samtidig måtte antall tilgjengelige pasienter og oppgavens omfang tas hensyn til. Det totale antall pasienter som hadde gjennomgått TAVI ved tidspunktet for studiestart var om lag 100. Basert på tidligere erfaringer estimerte vi at omtrent halvparten av disse kunne inkluderes. Tidligere studier har vist at en klinisk betydningsfull endring av gangdistanse i en seks minutters gangtest i en populasjon med hjertesviktpasienter med gjennomsnittlig gangdistanse på 320 meter er om lag 30 meter (22). Gjennomsnittlig angitt

gangdistanse for pasienter som har gjennomgått TAVI er i tidligere studier angitt til om lag 230 meter (11), med et standardavvik på 80-90 meter. Basert på dette viste styrkeberegninger med $\alpha = 0.05$, total utvalgsstørrelse 50 og standardavvik 80 meter, at studien ville kunne påvise en forskjell mellom gruppene på 60 meter med en styrke på 0.76. I lys av ovennevnte forutsetninger aksepterte vi dette.

Populasjonen ble delt i to grupper, de med MAPSE over median og de med MAPSE under median. Det primære endepunktet ble satt til å være forskjell i postoperativ gangdistanse mellom de to gruppene. Sekundære endepunkter inkluderte forskjell i livskvalitetsindeks mellom de med MAPSE over og under median, grad av samvariasjon mellom gangdistanse og livskvalitetsindeks, og forholdet mellom GLS og MAPSE når det gjaldt samvariasjon med gangdistanse.

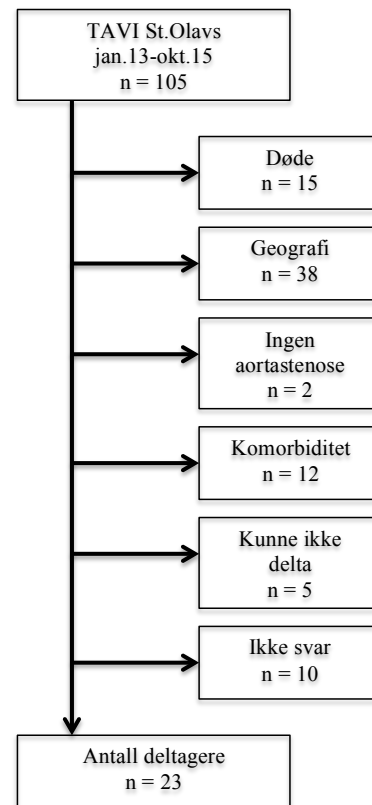
Avhengig av datadistribusjonen (Q-Q plot) presenteres kontinuerlige variabler som gjennomsnitt \pm 1 standardavvik eller median og interkvartilavstand (25 og 75 % kvartiler), og sammenlignes med henholdsvis students t-test og Mann Whitney U-test. Kategoriske variabler ble sammenlignet med Fisher's exact-test på grunn av lav forventningsverdi i noen av gruppene. Samvariasjon mellom to variabler ble beregnet som Spearmans r . Signifikansnivået ble definert som $p < 0.05$. Statistiske analyser ble utført ved hjelp av programvaren SPSS (IBM SPSS Statistics v.23.0.0.0).

Etikk

Studien ble godkjent av Regional etisk komité Midt-Norge og Forskningsutvalget ved Klinikk for hjertemedisin ved St. Olavs Hospital. Helsinkideklarasjonen ble fulgt. Alle pasienter ga skriftlig informert samtykke.

Resultat

Pasientrekrutteringen er illustrert i figur 2. Totalt 105 pasienter gjennomgikk TAVI ved St. Olavs Hospital i perioden fra og med januar 2013 til og med oktober 2015. Av disse ble 23 inkludert i studien. Femten pasienter hadde dødd innen tidspunktet for inklusjon til studien. Trettiåtte pasienter ble ikke inkludert på grunn av geografisk tilhørighet til andre sykehus enn Trondheim, Røros og Levanger. To pasienter hadde aortainsuffisiens uten stenosekomponent som indikasjon for inngrepet og ble derfor ikke inkludert. Komorbide tilstander som førte til eksklusjon inkluderte blant annet terminal kreftsykdom, re-stenosering av klaffeprotese med raskt progredierende gradient, kognitiv svikt og lårhalsbrudd. Fem pasienter ønsket ikke eller hadde ikke mulighet til å delta, og ti pasienter besvarte ikke henvendelse om deltakelse i studien.



Figur 2. Illustrasjon av pasientrekrutteringen

Pasientkarakteristika

Karakteristika for pasientpopulasjonen er presentert i tabell 1. Median alder var 80 (IQR 78, 83) år, 44 % av pasientene var kvinner. Hyppige komorbide tilstander var aortainsuffisiens (74 %), koronarsykdom (65 %), hypertensjon (74 %), atrieflimner (44 %) og gjennomgått hjerteinfarkt (44 %). Data om preoperativ MAPSE manglet for to av pasientene. Gruppen over og under median MAPSE var sammenlignbare uten statistisk eller klinisk signifikante forskjeller i stenosegrad eller komorbide tilstander.

TAVI-prosedyren

Prosedyretekniske data er presentert i tabell 2, prosedyrerelaterte komplikasjoner er angitt i tabell 3. Den hyppigste komplikasjonen var paravalvulær lekkasje (78 %), hvorav grad 1 var vanligst (69 %). Det var ingen paravalvulære lekkasjer av grad 3 eller 4. Andre hyppige komplikasjoner var AV-blokk (22 %) og behov for ny pacemaker (17 %). En pasient ble resuscitert perioperativt på grunn av hemodynamisk derangering etter predilatasjon av sin native aortaklaff under inngrepet. Samme pasient gjennomgikk TIA tredje postoperative dag. Akutt postoperativ nyresvikt forekom hos én pasient, nyresvikten var ikke dialysekrevene.

Tabell 1. Pasientkarakteristika ved tidspunktet for TAVI

| Karakteristika | Alle pasienter (n = 23) | MAPSE under median (n = 11) | MAPSE over median (n = 10) | P |
|---|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------|
| Kvinne | 10 (44) | 6 (55) | 4 (40) | 0.67 |
| Alder (år) | 80 (78, 85) | 80 (73, 83) | 82 (79, 86) | 1.00 |
| NYHA I/II/III/IV | 0/1/19/3 | 0/1/9/1 | 0/0/9/1 | 1.00 |
| Angina pectoris | 7 (30) | 3 (27) | 3 (30) | 1.00 |
| Koronarsykdom | 15 (65) | 7 (64) | 7 (70) | 0.30 |
| 1-kar | 5 (22) | 1 (9) | 4 (40) | |
| 2-kar | 5 (22) | 4 (36) | 1 (10) | |
| 3-kar | 5 (22) | 2 (18) | 2 (20) | |
| Hjerteinfarkt | 10 (44) | 6 (55) | 3 (30) | 0.39 |
| SAVR | 1 (4) | 0 (0) | 1 (10) | 0.48 |
| CABG | 8 (35) | 3 (27) | 4 (40) | 0.66 |
| PCI | 8 (35) | 4 (36) | 4 (40) | 1.00 |
| Diabetes mellitus | 4 (17) | 3 (27) | 1 (10) | 0.59 |
| Cerebrovaskulær sykdom | 6 (26) | 2 (18) | 4 (40) | 0.36 |
| Perifer karsykdom | 6 (26) | 3 (27) | 2 (20) | 1.00 |
| Obstruktiv lungesykdom | 7 (30) | 3 (27) | 3 (30) | 1.00 |
| eGFR | 70 (54, 80) | 73 (47, 83) | 67 (50, 79) | 0.67 |
| Atrieflimmer | 10 (44) | 6 (55) | 3 (30) | 0.60 |
| Hypertensjon* | 17 (74) | 7 (64) | 8 (80) | 0.63 |
| Dyslipidemi | 4 (17) | 1 (9) | 2 (20) | 0.59 |
| Permanent pacemaker | 3 (13) | 2 (18) | 1 (10) | 1.00 |
| Leversykdom | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Transvalvulær middelgradient (mm Hg) | 52 (45, 69) | 48 (39, 56) | 60.5 (48, 71) | 0.09 |
| Aortaklaffereareal (cm ²) | 0.60 (0.6, 0.8) | 0.7 (0.6, 0.8) | 0.6 (0.6, 0.8) | 0.67 |
| Aortainsuffisiens | 17 (74) | 8 (73) | 7 (70) | 1.00 |
| Grad 1 | 15 (65) | 7 (64) | 6 (60) | |
| Grad 2 | 1 (4) | 1 (9) | 0 (0) | |
| Grad 3 | 1 (4) | 0 (0) | 1 (10) | |
| Grad 4 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Moderat/alvorlig mitralinsuffisiens | 6 (26) | 5 (46) | 1 (10) | 0.15 |
| MAPSE (cm) | 0.6 (0.5, 0.8) | 0.6 (0.5, 0.6) | 0.8 (0.6, 0.9) | < 0.01 |
| GLS (%) | -14.3 (-10.6, -15.9) | -10.7 (-9, -14.2) | -15.9 (-14.8, -18.2) | < 0.01 |

Data er presentert som n (%) eller median (kvartiler).

* Hypertensjon er definert som blodtrykk $\geq 140/90$ mm Hg eller pågående behandling med blodtrykkssenkende medikasjon.

NYHA = New York Heart Association, SAVR = kirurgisk aortaklaffeimplantasjon, CABG = aortokoronar bypasskirurgi, PCI = perkutan koronar intervensjon, eGFR = estimert glomerulær filtrasjonsrate, MAPSE = systolisk mitralplanforflytning, GLS = global longitudinal strain.

Hos to pasienter oppstod det behandlingstrengende blødninger i relasjon til inngrepet. Den ene blødningen oppstod i øvre gastrointestinaltraktus i forbindelse med innføring av probe for øsofagusekko, den andre oppstod i nedre urinveier i forbindelse med innføring av urinkateter. Ingen pasienter gjennomgikk nytt hjerteinfarkt eller hjerneslag i løpet av sykehusoppholdet.

Tabell 2.
Prosedyretekniske data (n = 23)

| | Antall (%) |
|----------------|------------|
| Tilgang | |
| Femoral | 20 (87) |
| Apikal | 3 (13) |
| Type klaff | |
| Edwards Sapien | 16 (70) |
| CoreValve | 7 (30) |

Komplikasjoner og klaffefunksjon ved oppfølgingstidspunktet

Median tid mellom inngrepet og oppfølgingstidspunktet var 14 (IQR 10, 23) måneder. I perioden fra utskriving etter klaffeimplantasjon til oppfølgingstidspunktet hadde ingen av pasientene fått implantert ny permanent pacemaker, gjennomgått nytt hjerteinfarkt eller nytt hjerneslag. Aortaklaffeproteseens funksjon vurdert ved ekkokardiografi er gjengitt i tabell 4. Median middelgradient over aortaklaffeprotesen var 9 (IQR 7, 11) mm Hg. Paravalvulær lekkasje ble påvist hos 70% av pasientene, hvorav de fleste var grad 1.

Tabell 3. Prosedyrerelaterte komplikasjoner for pasientene i studien (n = 23)

| Type komplikasjon | Antall (%) |
|------------------------------------|------------|
| Hjerteinfarkt | 0 (0) |
| Grenblokk | 3 (13) |
| AV-blokk | 5 (22) |
| Grad 1 | 2 (9) |
| Grad 2 | 0 (0) |
| Grad 3 | 3 (13) |
| Behov for ny pacemaker | 4 (17) |
| Paravalvulær lekkasje | 18 (78) |
| Grad 1 | 16 (70) |
| Grad 2 | 2 (9) |
| Grad 3 | 0 (0) |
| Grad 4 | 0 (0) |
| Nyoppstått atrieflimmer | 1 (4) |
| Hjerneslag | 0 (0) |
| Transitorisk iskemisk attack (TIA) | 1 (4) |
| Behandlingskrevende blødning | 2 (9) |
| Akutt nyresvikt | 1 (4) |

Tabell 4.

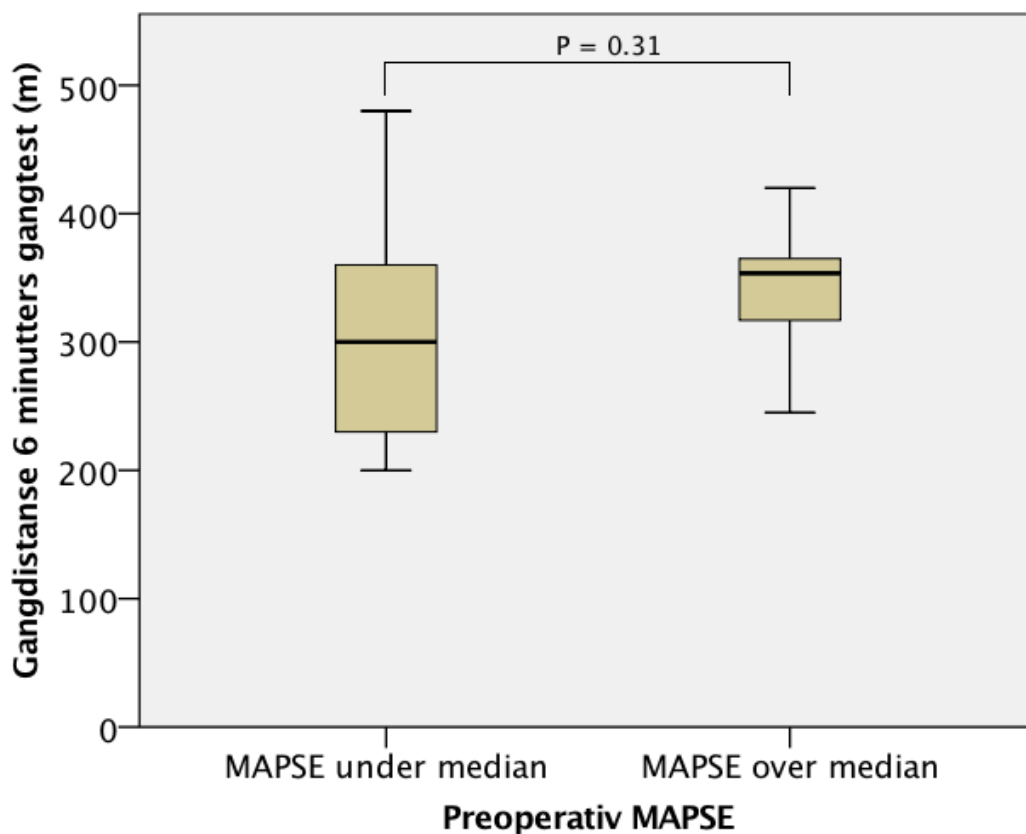
Klaffefunksjon ved oppfølgingstidspunkt (n = 23)

| | n (IQR eller %) |
|---|-----------------|
| Median middelgradient over aortaklaff (mm Hg) | 9 (7, 11) |
| Median maksgradient over aortaklaff (mm Hg) | 17 (14, 20) |
| Paravalvulær lekkasje | 16 (70) |
| Grad 1 | 15 (65) |
| Grad 2 | 1 (4) |
| Grad 3 | 0 (0) |
| Grad 4 | 0 (0) |

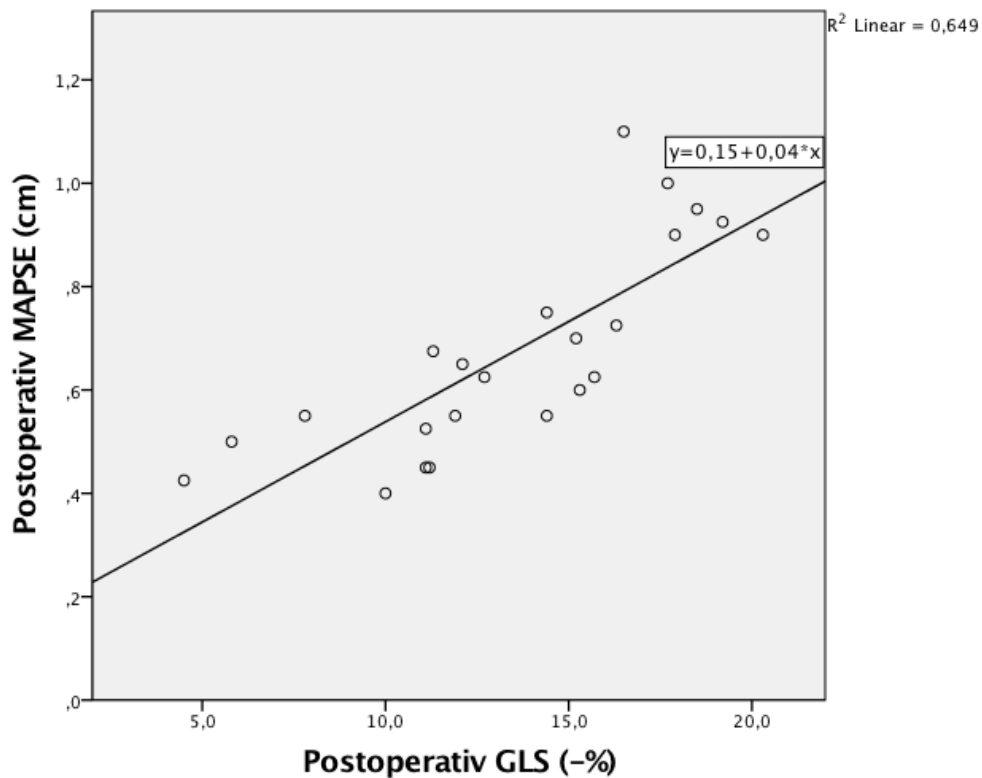
Venstre ventrikkels langaksefunksjon og gangdistanse

Median gangdistanse ved 6 minutters gangtest for pasientgruppen som helhet ($n = 23$) var 327 (IQR 245, 390) meter. For gruppen med MAPSE under median ($n = 11$) var median gangdistanse 300 (IQR 230, 390) meter, for gruppen med MAPSE over median ($n = 10$) var median gangdistanse 354 (IQR 305, 378) meter (fig. 3). Den observerte forskjellen i gangdistanse mellom de to gruppene var ikke statistisk signifikant ($p = 0.31$).

Ved korrelasjonsanalyse av sammenhengen mellom preoperativ MAPSE og gangdistanse ved 6 minutters gangtest var det ingen signifikant samvariasjon ($r = 0.31$, $p = 0.17$). Det var heller ingen signifikant samvariasjon mellom preoperativ GLS og gangdistanse ved 6 minutters gangtest ($r = 0.03$, $p = 0.90$). Postoperativ MAPSE eller GLS viste heller ingen samvariasjon med gangdistansen med henholdsvis $r = 0.33$ ($p = 0.12$) og $r = 0.17$ ($p = 0.44$). De postoperative målene på venstre ventrikkels langaksefunksjon (MAPSE og GLS) viste sterk korrelasjon med hverandre med $r = 0.87$ ($p < 0.001$) (fig. 4).



Figur 3. Forskjell i gangdistanse ved 6 minutters gangtest mellom gruppene med systolisk mitralplanforflytning (MAPSE) over og under median.

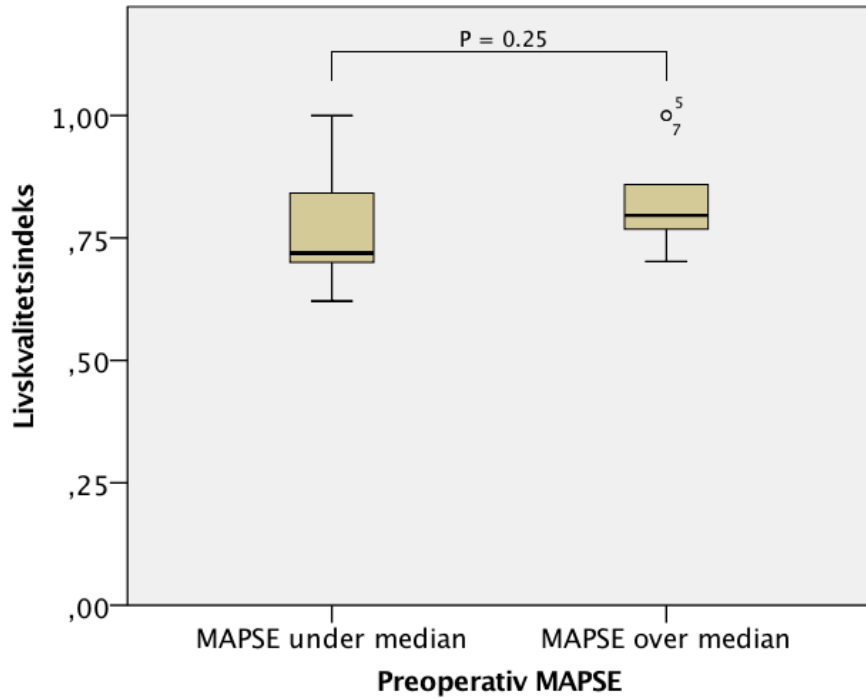


Figur 4. Korrelasjonsplot for systolisk mitralplanforflytning (MAPSE) og global longitudinal strain (GLS).

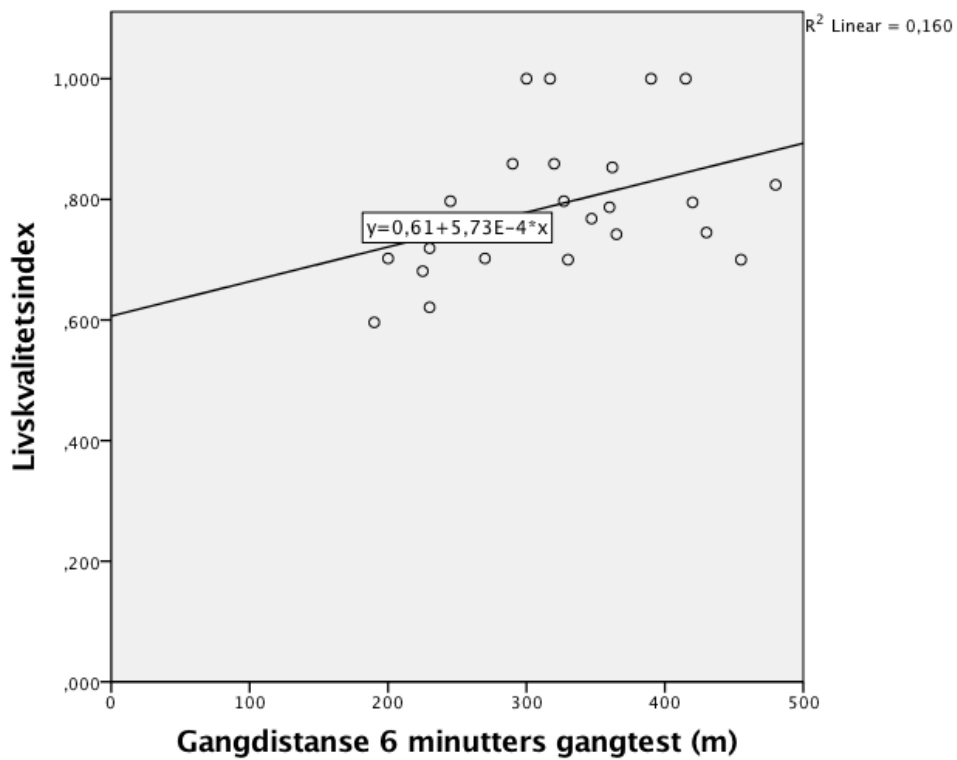
Helserelatert livskvalitet

Median EQ-VAS for gruppen som helhet var 70 (55, 75). Median livskvalitetsindeks for gruppen som helhet var 0.79 (IQR 0.70, 0.86). Median livskvalitetsindeks var 0.72 (IQR 0.70, 0.86) for gruppen med MAPSE under median, og 0.80 (IQR 0.76, 0.89) for gruppen med MAPSE over median (fig. 5). Forskjellen var ikke statistisk signifikant ($p = 0.25$).

Gangdistanse og livskvalitetsindeks for gruppen som helhet viste en trend til samvariasjon med $r = 0.37$ ($p = 0.08$) (fig. 6).



Figur 5. Forskjell i livskvalitetsindeks mellom gruppene med systolisk mitralplanforflytning (MAPSE) over og under median.



Figur 6. Korrelasjon mellom gangdistanse ved 6 minutters gangtest og livskvalitetsindeks.

Diskusjon

Vi fant ingen forskjell i gangdistanse mellom gruppene med MAPSE over og under median. Verken preoperativ MAPSE eller GLS viste signifikant grad av samvariasjon med gangdistansen. Heller ikke de postoperative målene på venstre ventrikkels langaksefunksjon samvarierte med gangdistansen. Det var ingen signifikant forskjell i livskvalitetsindeks mellom de to gruppene, men gangdistanse ved 6 minutters gangtest hadde en tendens til samvariasjon med livskvalitetsindeksen ($0.05 < p < 0.1$). Som følge av et lavt antall deltagere har denne studien liten styrke og resultatene må ses i lys av det.

Pasientene i vår studie hadde noe dårligere preoperativ langaksefunksjon målt ved MAPSE enn hva Kempny et al og Zhao et al demonstrerer i sine studier (23, 24). Sammenlignet med populasjonen i studien til Zhao et al hadde vår populasjon en noe høyere forekomst av koronarsykdom. Sammenlignet med Kempny et al hadde vår populasjon høyere forekomst av koronarsykdom, gjennomgått hjerteinfarkt, hypertensjon og tidligere hjertekirurgi. Kanskje kan den høyere forekomsten av hjertesykdom bidra til å forklare hvorfor langaksefunksjonen i vår studiepopulasjon ligger noe under det som er observert hos andre. Usikkerhet forbundet med MAPSE-målingene i denne studien og ulik praksis for pasientseleksjon ved senterne kan også være av betydning.

Sammenheng mellom MAPSE og gangdistanse

Vi observerte en ikke-signifikant forskjell i gangdistanse mellom de to gruppene i vår studie. Forskjellen kan skyldes tilfeldigheter, imidlertid er det i lys av styrkeberegningene over mulig at det foreligger en reell differanse i gangdistanse, men at differansen ikke lar seg påvise i denne studien på grunn av for lav styrke. Vi er ikke kjent med andre studier som har undersøkt denne problemstillingen. Flere av studiene som er gjort benytter ejsjonsfraksjonen som preoperativt mål på venstre ventrikkels funksjon, men en nylig publisert registerstudie indikerer at ejsjonsfraksjonen har liten prediktiv verdi for resultatet etter TAVI (25). Herrmann et al viste i sin studie at MAPSE kunne predikere prognose hos aortastenosepasienter uavhengig av om de gjennomgikk SAVR eller ei, men undersøkte ikke om MAPSE kunne predikere gangdistanse eller fysisk kapasitet (6). Sammenheng mellom preoperativ MAPSE og forbedring av NYHA-klasse postoperativt er demonstrert hos pasienter som har gjennomgått SAVR (4). Imidlertid kan man ikke trekke klare linjer mellom

denne (4) studien til Weidemann et al og vår studie da både intervensjon, pasientpopulasjon og mål for fysisk kapasitet er forskjellig.

Gangdistansens korrelasjon med MAPSE og GLS

Denne studiens analyser av korrelasjonen mellom gangdistanse og preoperative mål på venstre ventrikkels langaksefunksjon gir oss ikke svar på om GLS kan predikere gangdistansen mer nøyaktig enn MAPSE. Flere studier har vist at forbedring av GLS er korrelert med bedring i NYHA-klasse (23, 26), men NYHA-klasse er en subjektiv parameter og korrelerer ikke nødvendigvis med gangdistanse som er et mer objektivt mål (13). At forbedring av GLS korrelerer med forbedring av NYHA-klasse sier heller ingenting om hvorvidt preoperativ GLS har prediktiv evne.

Både MAPSE og GLS er endesystoliske mål på venstre ventrikkels globale langaksefunksjon og måler i prinsippet mye av det samme, de viste også sterk korrelasjon med hverandre i vår studie. GLS påvirkes nok noe av venstre ventrikkels kortaksefunksjon, ettersom midtkonturen av myokard flyttes innover med endokard i systole. Apikale segmenter er antageligvis mest utsatt for denne påvirkningen som følge av slankere myokard. Et annet aspekt er at MAPSE er en absolutt størrelse, i motsetning til GLS som er et mål på relativ forkortning av myokard. Som følge av at GLS måler relativ forkortning kan man tenke seg at det er et mer presist mål på venstre ventrikkels langaksefunksjon sammenlignet med MAPSE, da MAPSE kan tenkes å overestimere eller underestimere venstre ventrikkels langaksefunksjon hos de med henholdsvis store eller små ventrikler, men resultatene gir ingen indikasjoner på at GLS er nærmere knyttet til fysisk kapasitet enn MAPSE.

MAPSE og livskvalitetsindeks

En nylig publisert studie fra Sverige har benyttet EQ-5D for å undersøke livskvalitet hos TAVI-pasienter før og etter inngrepet, med SAVR-pasienter som kontroll (27). De postoperative resultatene fra den svenske studien er sammenlignbare med våre EQ-5D-resultater, men undersøker ikke forskjeller innad i TAVI-gruppen.

I vår studie undersøkte vi videre om det var forskjell i median livskvalitetsindeks mellom de to gruppene med MAPSE over og under median, men forskjellen vi observerte var ikke signifikant. Flere studier har vist at TAVI har en positiv effekt på livskvaliteten (28, 29), men som nevnt tidligere gjelder ikke dette alle pasientene. En stor utfordring ligger i det å predikere hvilke pasienter som vil ha effekt av inngrepet eller ikke, og per i dag er det

vanskelig å finne studier som undersøker hvilken betydning venstre ventrikkels preoperative langaksefunksjon har for helserelatert livskvalitet etter TAVI.

Livskvalitet og gangdistanse

Tendensen til samvariasjon mellom gangdistanse og livskvalitetsindeks kan indikere at pasientenes fysiske kapasitet spiller en rolle for hvordan de opplever egen helse etter inngrepet. Man kan av den grunn tenke seg at en enkel måte å predikere postoperativ gangdistanse på kan bidra til å forenkle seleksjonen av TAVI-pasienter, både med tanke på postoperativ fysisk kapasitet og livskvalitet. Imidlertid er korrelasjonskoeffisienten såpass liten at man må basere seg på andre parametre i tillegg. Dette gjenspeiler kompleksiteten i den preoperative vurderingen av denne pasientgruppen. Arnold et al viser i sin studie at gangdistanse ved 6 minutters gangtest ved baseline er en sterk prediktor for utfallet etter TAVI, med et kombinert endepunkt hvor helserelatert livskvalitet inngår (14). Gotzmann et al viser at både livskvalitet og gangdistanse bedres etter TAVI (28). Det er altså flere studier som undersøker både livskvalitet og fysisk kapasitet hos TAVI-pasienter, men studiene sier lite om korrelasjonen mellom de to parametrene.

Studiens begrensninger

Denne studien har flere svakheter. St. Olavs Hospital er eneste sykehus som tilbyr TAVI i Helse Midt-Norge og dekker dermed pasienter tilhørende et stort geografisk område. Som følge av den geografiske utbredelsen ble en betydelig andel av pasientene som hadde gjennomgått TAVI i perioden f.o.m. januar 2013 t.o.m. oktober 2015 ekskludert av logistikkmessige årsaker. Eksklusjon av pasienter grunnet geografi og kompliserende komorbiditet kan ha medført at deltagerne i studien utgjør et utvalg av TAVI-pasienter som ikke er representativt for TAVI-populasjonen som helhet. Andre svakheter er det lave antallet deltagere, oppfølging etter ulikt antall måneder postoperativt og manglende preoperative data for gangdistanse og livskvalitet. Som følge av relativt få deltagere og dermed lav styrke er det en viss risiko for at vi ikke har klart å påvise en forskjell som egentlig er til stede (type 2 feil). Vi hadde på forhånd beregnet at vi med 50 pasienter kunne påvise en differanse i gangdistanse på 60 meter med en styrke på 0.74. Med under halvparten så mange pasienter inkludert i studien vil det være vanskelig å finne signifikante forskjeller. Manglende informasjon om preoperativ gangdistanse og livskvalitet gjør at vi ikke kan si noe om hvorvidt disse parametrene har endret seg i perioden fra baseline og frem til oppfølgingstidspunktet etter TAVI. Selv om preoperative data for gangdistanse og livskvalitet

mangler, påvirkes ikke det primære endepunktet i studien av dette. Ideelt sett skulle alle pasientene ha vært testet etter likt antall måneder postoperativt, men grunnet begrenset tidsvindu for studien lot ikke dette seg gjøre. Testing etter ulikt antall måneder postoperativt kan ha medført at venstre ventrikkels funksjon kan ha tatt seg opp i ulik grad etter inngrepet, noe som kan ha påvirket resultatene i studien. Ekkoanalysene av venstre ventrikkels langaksefunksjon i dataprogramvaren EchoPAC ble utført av en medisinstudent med liten erfaring innen ultralyddiagnostikk og kan av den grunn bidra til usikkerhet i målingene av MAPSE og GLS. En kan tenke seg at de ekkokardiografiske målingenes nøyaktighet økes om målingene utføres av erfarent personell. På denne måten kan man redusere noe av usikkerheten forbundet med delingen av pasientpopulasjonen basert på langaksefunksjon før TAVI.

Konklusjon

Vi fant ingen sammenheng mellom venstre ventrikkels preoperative langaksefunksjon og fysisk kapasitet eller livskvalitet etter TAVI, men tallene gir grunnlag for å gå videre med inklusjon slik at vi kan oppnå tilstrekkelig statistisk styrke. Det kan se ut som at livskvalitet og fysisk kapasitet samvarierer, men dette må undersøkes nærmere. Prediksjon av behandlingseffekt hos TAVI-pasienter er fortsatt krevende og ytterligere forskning trengs for å belyse emnet.

Takk

Jeg vil rette en stor takk til Brage Høyem Amundsen for god veiledning og hjelp til utarbeiding og gjennomføring av prosjektet. Takk til Knut Hegbom, seksjonsoverlege ved Klinikk for hjertemedisin ved St. Olavs Hospital for hjelp med datagrunnlaget, Håvard Dalen og Anders Ose, begge overleger ved Klinikk for hjertemedisin ved St. Olavs Hospital for hjelp med datainnsamling. Jeg vil også takke forskningssykepleier Kari Hanne Gjeilo for hjelp med livskvalitetsmålinger, sykepleier Elin Tamnes og studiesykepleier Eli Granviken for hjelp med datainnsamling.

Kilder

1. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-44.
2. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43.
3. Eweborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
4. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120(7):577-84.
5. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *The American journal of medicine*. 2015;128(4):344-52.
6. Herrmann S, Bijmens B, Stork S, Niemann M, Hu K, Liu D, et al. Using simple imaging markers to predict prognosis in patients with aortic valve stenosis and unacceptable high risk for operation. *The American journal of cardiology*. 2013;112(11):1819-27.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
8. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1696-704.
9. Douglas PS, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Xu K, et al. Hemodynamic outcomes of transcatheter aortic valve replacement and medical management in severe, inoperable aortic stenosis: a longitudinal echocardiographic study of cohort B of the PARTNER trial. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(2):210-7 e1-9.
10. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(9):1016-24.
11. Bagur R, Rodes-Cabau J, Dumont E, Larochelliere RD, Doyle D, Bertrand OF, et al. Exercise capacity in patients with severe symptomatic aortic stenosis before and six months after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2011;108(2):258-64.

12. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3009-16.
13. Bagur R, Rodes-Cabau J, Dumont E, De Larochelliere R, Doyle D, Pibarot P, et al. Performance-based functional assessment of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American heart journal*. 2011;161(4):726-34.
14. Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, Magnuson EA, Kirtane AJ, Kodali SK, et al. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation*. 2014;129(25):2682-90.
15. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7.
16. Green P, Cohen DJ, Genereux P, McAndrew T, Arnold SV, Alu M, et al. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the PARTNER trial). *The American journal of cardiology*. 2013;112(5):700-6.
17. Mok M, Nombela-Franco L, Urena M, Delarochelliere R, Doyle D, Ribeiro HB, et al. Prognostic value of exercise capacity as evaluated by the 6-minute walk test in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):897-8.
18. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-36.
19. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, et al. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res*. 2013;22(7):1717-27.
20. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
21. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
22. Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulmonary physical therapy journal*. 2013;24(3):21-9.
23. Kempny A, Diller GP, Kaleschke G, Orwat S, Funke A, Radke R, et al. Longitudinal left ventricular 2D strain is superior to ejection fraction in predicting myocardial recovery and symptomatic improvement after aortic valve implantation. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):2239-43.

24. Zhao Y, Lindqvist P, Nilsson J, Holmgren A, Naslund U, Henein MY. Trans-catheter aortic valve implantation--early recovery of left and preservation of right ventricular function. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011;12(1):35-9.
25. Baron SJ, Arnold SV, Herrmann HC, Holmes DR, Jr., Szeto WY, Allen KB, et al. Impact of Ejection Fraction and Aortic Valve Gradient on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(20):2349-58.
26. Giannini C, Petronio AS, Talini E, De Carlo M, Guarracino F, Grazia M, et al. Early and late improvement of global and regional left ventricular function after transcatheter aortic valve implantation in patients with severe aortic stenosis: an echocardiographic study. *Am J Cardiovasc Dis*. 2011;1(3):264-73.
27. Olsson K, Nilsson J, Hornsten A, Naslund U. Patients' self-reported function, symptoms and health-related quality of life before and 6 months after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiovasc Nurs*. May 11, 2016. doi: 10.1177/1474515116650342 [Epub ahead of print]
28. Gotzmann M, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Bosche L, Germing A, et al. One-year results of transcatheter aortic valve implantation in severe symptomatic aortic valve stenosis. *The American journal of cardiology*. 2011;107(11):1687-92.
29. Kim CA, Rasania SP, Afilalo J, Popma JJ, Lipsitz LA, Kim DH. Functional status and quality of life after transcatheter aortic valve replacement: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160(4):243-54.