

Jahn Frederik Grue

# **TAVI ved St. Olavs hospital**

Erfaringer fra de 150 første pasientene

Hovedoppgave i medisin  
Trondheim, juni 2017

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet



## **Takk**

Jeg vil takke min hovedveileder Espen Holte (seksjonsoverlege ved Klinikk for hjertemedisin/universitetslektor ved Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk) for tett oppfølging under hele arbeidet med hovedoppgaven, min biveileder Knut Bjørnstad (seksjonsoverlege ved Klinikk for hjertemedisin) for planlegging og revisjon av oppgaven, og Knut Hegbom (seksjonsoverlege ved Klinikk for hjertemedisin) for bidrag med data og revisjon av oppgaven.



## Innhold

Sammendrag.....	5
Innledning.....	7
Datamateriale og metode.....	9
Pasientpopulasjon.....	9
Bilddiagnostikk.....	9
Kliniske registreringer .....	11
Statistikk.....	11
Resultater.....	13
Pasientpopulasjon.....	13
CT- vs. TEE-målinger av aortaannulus .....	16
Postoperativ paravalvulær lekkasje og pacemakerbehov .....	16
Andre komplikasjoner .....	18
Ekkokardiografisk oppfølging.....	20
Overlevelse.....	21
Diskusjon.....	23
2D TEE- vs. CT-mål av aortaannulus .....	23
Komplikasjoner .....	23
Permanent pacemaker og paravalvulær lekkasje.....	23
Utvikling i venstre ventrikel-funksjon.....	24
Overlevelse.....	24
Svakheter ved studien.....	24
Konklusjon .....	25
Referanser.....	27



## **Sammendrag**

Alvorlig, symptomatisk aortastenose er vanlig hos eldre, og prognosen er dårlig uten operativ behandling. Transkateter-aortaventilimplantasjon (TAVI) kan tilbys pasienter som er inoperable med åpen hjertekirurgi. TAVI er blitt gjort ved St. Olavs hospital siden 2009. I denne oppgaven presenteres erfaringer og resultater etter de 150 første TAVI-inngrepene. Tallene er basert på opplysninger i pasientjournal. Det er kartlagt og sammenlignet aspekter fra utredning, valg av klaffetype og tilgang for avlevering av klaffen, komplikasjoner, ekkokardiografisk oppfølging og overlevelse. Samsvaret mellom målinger av aortaannulus med transøsofageal ekkokardiografi og computed tomography var godt. Det var mindre paravalvulær lekkasje og behov for permanent pacemaker med ballongekspanderte enn selvekspanderende klaffer. Alvorlige komplikasjoner var relativt sjeldne. Det var stort sett lik forekomst av komplikasjoner hos pasienter behandlet med transapikal og transfemoral tilgang. Klaffefunksjonen var god etter inngrepet og holdt seg stabil i en observasjonsperiode på ca. 1 år. Det tilkom bedring i ejeksjonsfraksjon, men ikke i langakseforkortning av venstre ventrikkel. Overlevelsen var høy med 3-årsoverlevelse på 75%. Resultatene er godt sammenlignbare med tall fra internasjonale studier/registre. TAVI-programmet har vært vellykket.





## Innledning

Aortastenose er en tilstand hvor det tilkommer en forsnævring i aortaklaffen, som hindrer blodstrømmen fra venstre hjertekammer og ut i aorta. Dette skyldes oftest forkalkninger i selve aortaklaffen. Vanlige symptomer er følelse av tungpust og utmattelse, med økende grad av nedsatt funksjonsevne og livskvalitet. Prevalensen øker med alderen, og blant personer over 75 år er over 3% rammet<sup>1</sup>. Alvorlig, symptomatisk aortastenose har ved konservativ behandling en 1–2-årsmortalitet på opptil 50%<sup>2</sup>. Åpen hjertekirurgi med innsetting av kunstig aortaklaff er førstevalg, men dette er ofte kontraindisert hos eldre pasienter med betydelig komorbiditet, grunnet høy risiko<sup>3</sup>.

Transkateter-aortaventilimplantasjon (TAVI) er en behandlingsmetode som kan tilbys pasienter som er avslått for konvensjonell åpen hjertekirurgi<sup>3</sup>. TAVI ble første gang gjennomført i 2002<sup>4</sup>, og er nå en etablert behandlingsmetode i en stor del av verden. Behandlingsmetoden er i rask utvikling, og randomiserte studier som sammenligner TAVI med kirurgi hos lavrisikopasienter er nå i gang<sup>5</sup>.

TAVI-programmet ved St. Olavs hospital ble startet i 2009, og i mai 2017 var over 250 pasienter behandlet. Prosedyren utføres av kardiologer og thoraxkirurger i samarbeid. Ved TAVI innsettes den kunstige aortaklaffen med et kateter, hovedsakelig med tilgang gjennom lyskekar (transfemoralt). Ved uttalt perifer arteriosklerose kan annen tilgang vurderes, f.eks. via apex (transapikalt) eller aorta (transaortalt). TAVI er vist å redusere både mortalitet og symptomer sammenlignet med konservativ behandling<sup>6</sup>, og kan være et like godt alternativ som konvensjonell åpen aortaklaffekirurgi for eldre pasienter med moderat til høy operasjonsrisiko<sup>7-9</sup>.

Ekkokardiografi har en sentral plass i utredningen av pasienter som vurderes for TAVI-behandling. Ved todimensjonal avbildning med transtorakal (TTE) og transøsofageal (TEE) ekkokardiografi, kombinert med dopplerundersøkelse, kan man kartlegge aortaklaffens anatomi og grad av stenose og insuffisiens. I tillegg oppnås detaljert informasjon om venstre ventrikkels dimensjoner og funksjon. Pasienter som behandles med TAVI ved St. Olav blir undersøkt ekkokardiografisk pre- og postoperativt, samt ved standardisert poliklinisk kontroll etter 1, 6 og 12 måneder.

Et nøyaktig preoperativt mål av aortaannulus er essensielt for å kunne bestemme riktig klaffestørrelse<sup>10</sup>. Avbildningsmetoder som to- og tredimensjonal TEE og CT (computed tomography) brukes til å måle annulusdiameter. CT er regnet som den mest nøyaktige modaliteten. Ved underestimering av klaffestørrelsen øker faren for lekkasje mellom klaffen og aorta, såkalt paravalvulær lekkasje. Etterdilatasjon med ballong for å presse klaffen ytterligere på plass kan redusere lekkasjen. Behov for permanent pacemaker kan oppstå hvis klaffen klemmer på og skader hjertets ledningssystem, noe som ofte fører til komplett atrioventrikulært blokk. De to dominerende klaffene på verdensmarkedet er Edwards Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) og Medtronic CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) i forskjellige varianter, og velges ut fra hva som antas å være til

pasientens beste. Førstnevnte ekspanderes med ballong, mens sistnevnte er selvekspanderende. Behov for permanent pacemaker er vanligere ved bruk av CoreValve<sup>11</sup>.

Hensikten med prosjektet var å kartlegge og analysere ekkokardiografiske data, komplikasjoner og mortalitet ved de første 150 prosedyrene utført ved St. Olavs hospital i perioden 2009–2015. Ønsket var å kartlegge pasientenes overlevelse og komplikasjoner som skjedde innen 30 dager postoperativt, å sammenligne funksjon av venstre ventrikkel/aortaklaff før og etter behandling, samt å se på overlevelse og komplikasjoner både ved transfemorale og transapikale prosedyrer. I tillegg var det ønskelig å undersøke samsvaret mellom preoperative annulusmål gjort med TEE og CT, og om avvik i annulusmål eller klaffetype hadde betydning for paravalvulær lekkasje eller behov for permanent pacemaker.

## Datamateriale og metode

### Pasientpopulasjon

De første 150 pasientene behandlet med TAVI ved St. Olav ble inkludert retrospektivt. Fra pasientjournal ble det innhentet informasjon om pasientene og deres komorbiditet før TAVI-inngrepet. Dette omfattet kjønn, alder, høyde, vekt, logistisk EuroSCORE<sup>12</sup> (risikoberegning for tidlig mortalitet etter åpen hjertekirurgi), tidligere hjertekirurgi, perkutan koronar intervensjon, hjerteinfarkt, perifer karsykdom (EuroSCORE-kriterier<sup>13</sup>), hypertensjon, diabetes mellitus, kronisk lungesykdom (preoperativ spirometri med restriktivt eller obstruktivt mønster), kronisk nyresykdom (preoperativ eGFR <60/ml/m<sup>2</sup>/min eller inneværende dialyse), tidligere endokarditt, innlagt pacemaker, innlagt hjertestarter og atrieflimmer.

Studien ble meldt til Regional etisk komité for helseforskning og godkjent.

### Bildedagnostikk

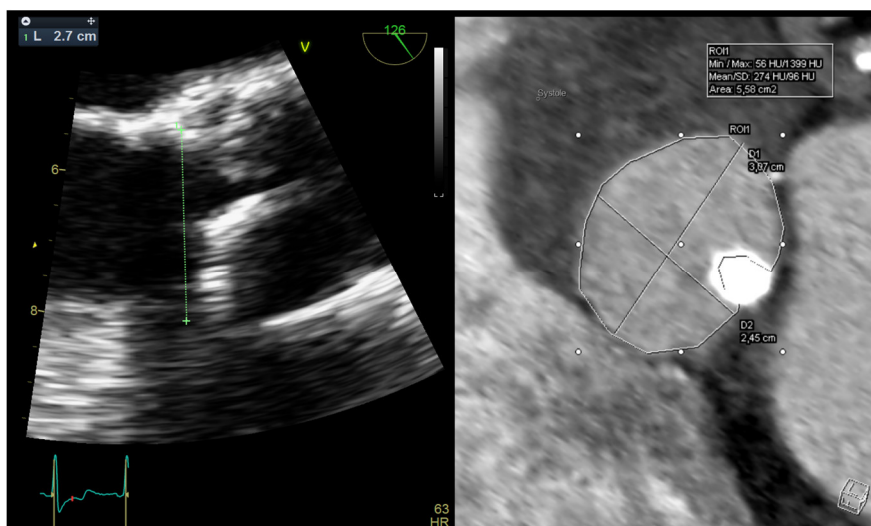
Pasientenes ekkokardiografiske undersøkelser utført pre-, per- og postoperativt, samt undersøkelser utført innen ca. 1 ½ år postoperativt ble gjennomgått. Data fra undersøkelsene ble samlet fra tilgjengelig bildemateriale og beskrivelser i pasientjournal. Der målinger manglet og bildemateriale var tilgjengelig ble det tatt nye målinger. De fleste målingene av MAPSE og en stor andel av målingene av TAPSE (forklart i avsnittet "hjerte- og aortaklaffefunksjon") ble gjort av oppgaveforfatteren, som hadde fått opplæring i dette tidligere. De resterende ekkoparameterne var målt av kardiologer eller ekkoteknikere. CT-målinger av annulus var utført av radiologer.

#### *TEE- og CT-mål av aortaannulus*

Målinger av aortaannulusdiameter gjort med 2D TEE og CT ble innhentet fra sykehusets ekkoarkiv og generelle bildearkiv. Målinger fra 73 pasienter ble sammenlignet. CT-målene var gjort ved å kalkulere gjennomsnittlig diameter fra annulusareal estimert ved planimetri, ved bruk av formelen

$D = 2 * \sqrt{\frac{A}{\pi}}$ , hvor D er beregnet diameter og A er målt areal. Denne metoden ble innført på St. Olav i

2014. Figur 1 viser de to modalitetene hos samme pasient.



**Figur 1.** Måling av aortaannulus i systole med todimensjonal transøsofageal ekkokardiografi (2D TEE) (venstre) og computed tomography (CT) (høyre) hos samme pasient. På CT vises annulus' ovale form, og et område med kalk (hvitt) er utelatt. Ved 2D TEE inkluderes ofte kalk i diametermålet, siden avbildningsplanet som oftest går gjennom annulus' kortakse. Diameter er her 27 mm målt med TEE. På CT er minste og største diameter 24,5 og 30,7 mm. Effektiv diameter beregnet ut fra areal på 5,58 cm<sup>2</sup> er 26,5 mm.

### Hjerte- og aortaklaffefunksjon

For å lage en oversikt over pasientenes preoperative ekkokardiografiske status ble det samlet inn utvalgte data: Ejeksjonsfraksjon (EF) og mitralplanets systoliske langakseforflytning (MAPSE) ble brukt som mål på venstre ventrikkels systoliske funksjon. EF ble delt i fire kategorier:  $\geq 50\%$  (bevart), 40–49% (mildt nedsatt), 30–39% (moderat nedsatt) og  $< 30\%$  (alvorlig nedsatt), basert på ekkobeskrivelser i pasientjournal. Fylningstrykk på venstre ventrikkel ble registrert som forhøyet eller normalt, dersom dette var vurderert i ekkobeskrivelsen. Av data som beskriver aortastenosen ble det blant annet registrert beregnet åpningsareal etter kontinuitetsprinsippet, maksimal blodstrømhastighet og middelgradient. Grad av mitral- og aortainsuffisiens ble også registrert. Trikuspidalplanets systoliske langakseforflytning (TAPSE) ble brukt som mål på høyre ventrikkels systoliske funksjon. Trikuspidalinsuffisiens maksimalhastighet sammen med respirasjonsvariasjon i vena cava inferior ble brukt for å beregne systolisk lungearterietrykk.

Målinger av EF og MAPSE fra preoperativ undersøkelse og siste kontroll ble sammenlignet for å se på utvikling i venstre ventrikkel-funksjon. Grad av paravalvulær lekkasje og middelgradient over klaffen ved første og siste kontrollundersøkelse ble sammenlignet for å evaluere utvikling av klaffefunksjon (første kontrollundersøkelse måtte ha funnet sted minst 30 dager postoperativt, eller ha blitt utført etter utskrivelse).

## **Kliniske registreringer**

Det ble tatt utgangspunkt i internasjonal konsensus om rapportering av komplikasjoner i forbindelse med TAVI (Valve Academic Research Consortium (VARC-2))<sup>14</sup>. Komplikasjonsdata og overlevelsestid ble innhentet fra pasientjournal, som er koblet til Folkeregisteret. Det ble registrert behov for etterdilatasjon av den implanterte klaffen grunnet paravalvulær lekkasje, grad av postoperativ paravalvulær lekkasje, implantasjon av to klaffer (klaff i klaff) og behov for hjertekompresjoner, intraaortal ballongpumpe eller hjerte-lungemaskin. Forekomsten av cerebrovaskulære hendelser, hjerteinfarkt, alvorlige blødninger (livstruende eller store blødninger<sup>14</sup>), infeksjon, nyoppståtte arytmier, behov for permanent pacemaker, akutt nyreskade (Acute Kidney Injury Network (AKIN)-kriterier<sup>14</sup>), dyp venetrombose og reinnleggelser ble også registrert.

## **Statistikk**

Analyser ble gjort i SPSS versjon 23.0.0.0 (IBM, Armonk, New York, USA). Frekvensfordelingen av kontinuerlige variabler ble undersøkt med histogrammer. Kontinuerlige, normalfordelte variabler er vist som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik. Kontinuerlige, ikke-normalfordelte variabler er vist som median og 1. – 3. kvartil. Kategoriske variabler er presentert som antall og prosentandel.

Målinger av aortaannulus med TEE og CT ble sammenlignet med Bland-Altman-plot, og gjennomsnittlig målingsforskjell, forskjellens standardavvik og 95% samsvarsområde (gjennomsnittlig forskjell  $\pm$  1,96 standardavvik) ble kalkulert. Logistisk regresjonsanalyse ble benyttet for å undersøke om måleavvik (lineært) var en risikofaktor for postoperativ paravalvulær lekkasje av moderat grad eller behov for permanent pacemaker.

Grad av paravalvulær lekkasje ved bruk av forskjellige klaffetyper ble sammenlignet med Mann-Whitney-test. Bruk av etterdilatasjon og behov for permanent pacemaker ved forskjellige klaffetyper ble sammenlignet med henholdsvis Fishers eksakte test og khi-kvadrat-test.

Sammenligninger av variabler som beskriver venstre ventrikkel- og aortaklaffefunksjon hos samme pasient ved to forskjellige tidspunkt ble gjort med parett t-test eller Wilcoxon's rank-sum-test avhengig av variablenes kategori og frekvensfordeling. I de tilfellene hvor det manglet data fra en pasient for minst én av variablene som skulle sammenlignes, ble den aktuelle pasienten ekskludert fra de parede analysene.

Sammenligninger av komorbiditet og komplikasjoner hos pasienter behandlet transapikalt og transfemoralt ble gjort med t-test, khi-kvadrat-test eller Fishers eksakte test.

Overlevelse ble beregnet med Kaplan-Meier-analyse fram til median oppfølgingstid av pasienter som fortsatt levde ved studiens siste oppfølgingstidspunkt 27.04.2017. Sammenligning av overlevelse etter transapikale og transfemorale prosedyrer ble gjort med ikke-justert log-rank-test grunnet manglende statistisk styrke for å gjøre justerte analyser.

Signifikansnivå for alle statistiske tester ble satt til 0,05.

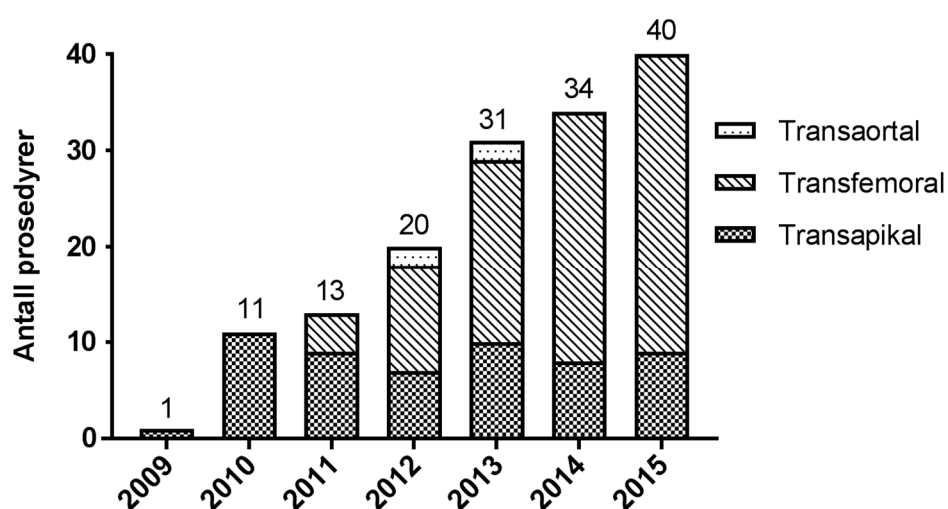
## Resultater

### Pasientpopulasjon

150 pasienter med gjennomsnittlig alder på  $81 \pm 5$  år (55% kvinner) ble behandlet med TAVI fra november 2009 til oktober 2015. Alle pasientene var avslått for åpen hjertekirurgi på hjertemøte. Gjennomsnittlig logistisk EuroSCORE var  $21 \pm 14\%$ . Alle prosedyrer ble gjort med pasienten i generell anestesi. Det ble brukt transapikal tilgang for avlevering av ventilen i 55 (37%) av tilfellene, transfemoral tilgang hos 91 (61%) og transaortal tilgang hos 4 (3%). Gjennom tidsløpet ble det stadig vanligere med transfemoral tilgang (figur 2). Første-, andre- og tredjegerasjons Edwards Sapien-klaffer (ballongeekspanderte) var hyppigst brukt, og ble valgt i 121 (81%) av tilfellene. Hos resten ble det brukt første- og andregenerasjons Medtronic CoreValve (selvekspanderende). Det var 10 (7%) tilfeller hvor klaffeprotesen ble implantert i en degenerert kirurgisk biologisk aortaventil. 7 (5%) pasienter fikk TAVI grunnet alvorlig aortainsuffisiens, degenererte ventiler utgjorde 6 av disse.

Pasienter behandlet med transapikal tilgang hadde overveiende tyngre komorbiditet enn dem som ble behandlet transfemoralt, hvor statistisk signifikante forskjeller var logistisk EuroSCORE, tidligere koronaroperasjon og perifer karsykdom. Bakgrunnsopplysninger og sammenligninger av pasientene er oppsummert i tabell 1.

Preoperativt hadde 108 (72%) pasienter  $EF \geq 50\%$ , 37 (25%) hadde  $EF 30\text{--}49\%$  og 5 (3%) hadde  $EF < 30\%$ . Langaksefunksjonen av venstre ventrikkel var generelt nedsatt, gjennomsnittlig MAPSE var  $9 \pm 2$  mm. Åpningsareal av/middelgradient over aortaklaffen var henholdsvis  $0,6 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> og  $56 \pm 17$  mmHg. Tabell 2 viser en oversikt over preoperativ ekkokardiografisk status.



**Figur 2.** Antall TAVI-prosedyrer ved St. Olavs hospital fra november 2009 til oktober 2015. N=150.

**Tabell 1. Komorbiditet blant pasienter behandlet med TAVI ved St. Olavs hospital.**

	Alle <sup>a</sup> (n=150)	Transapikal (n=55)	Transfemoral (n=91)	Transapikal vs. transfemoral, p
	Gjennomsnitt ± standardavvik eller antall (%)			
Alder (år)	81 ± 5	81 ± 5	81 ± 6	0,902
Kvinner	82 (55%)	23 (42%)	56 (62%)	0,020
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 5,0	25,8 ± 4,6	27,6 ± 5,2	0,038
Logistisk EuroSCORE (%)	21 ± 14	25 ± 14	18 ± 13	<0,001
Koronar bypass	46 (31%)	24 (44%)	20 (22%)	0,006
Biologisk aortaventil	10 (7%)	4 (7%)	6 (7%)	1,000
Annen hjertekirurgi	3 (2%)	2 (4%)	1 (1%)	0,557
Tidligere PCI	20 (13%)	7 (13%)	13 (14%)	0,791
PCI før TAVI	27 (18%)	8 (15%)	18 (20%)	0,423
Hjerteinfarkt	46 (31%)	20 (36%)	24 (26%)	0,202
Atrieflimmer	50 (33%)	20 (36%)	27 (30%)	0,402
Permanent pacemaker	12 (8%)	3 (5%)	8 (9%)	0,536
Tidligere endokarditt	4 (3%)	3 (5%)	1 (1%)	0,118
Slag/TIA	37 (25%)	18 (33%)	18 (20%)	0,079
Kronisk lungesykdom	78 (52%)	32 (58%)	43 (47%)	0,129
Kronisk nyresykdom (ikke i dialyse)	67 (45%)	28 (51%)	38 (42%)	0,282
Inneværende dialyse	3 (2%)	2 (4%)	1 (1%)	0,557
Hypertensjon	118 (79%)	40 (73%)	75 (82%)	0,165
Diabetes	40 (27%)	14 (25%)	25 (27%)	0,849
Perifer karsykdom	26 (17%)	17 (31%)	6 (7%)	<0,001

Forkortelser: TAVI; transkateter-aortaventilimplantasjon, PCI; perkutan koronar intervensjon, TIA; forbigående iskemisk anfall.

<sup>a</sup>4 pasienter ble behandlet med transaortal tilgang.

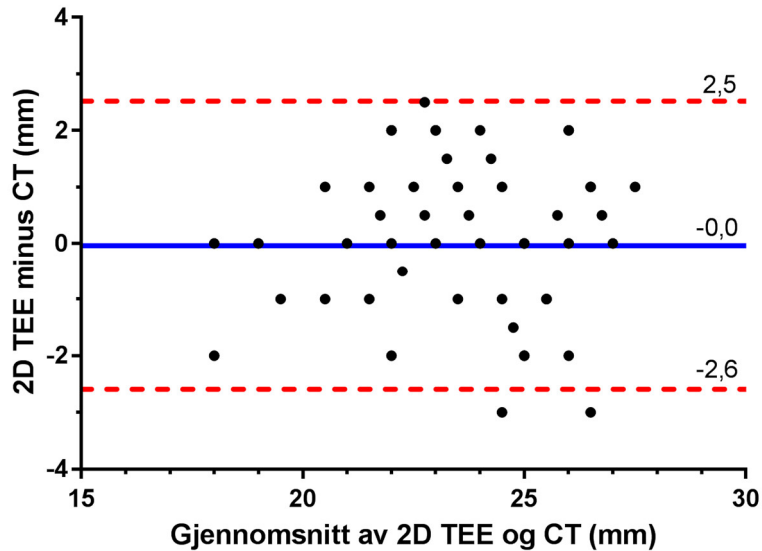


**Tabell 2. Ekkokardiografiske data fra preoperativ transtorakal ekkokardiografisk undersøkelse. N=150.**

	<b>Gjennomsnitt ± standardavvik eller antall (%)</b>	<b>Antall observasjoner</b>
Ejeksjonsfraksjon		150
≥50%	108 (72%)	
40–49%	17 (11%)	
30–39%	20 (13%)	
<30%	5 (3%)	
MAPSE (mm)	9 ± 2	148
Forhøyet fylningstrykk	56 (51%)	110
LVOT diameter (mm)	22 ± 2	143 <sup>a</sup>
AS middelgradient (mmHg)	56 ± 17	143 <sup>a</sup>
AS makshastighet (m/s)	4,6 ± 0,7	143 <sup>a</sup>
AS areal (cm <sup>2</sup> )	0,6 ± 0,2	143 <sup>a</sup>
Aortainsuffisiens moderat eller større	27 (18%)	150
Mitralinsuffisiens moderat eller større	33 (22%)	150
TAPSE (mm)	19 ± 5	135
Lungearterietrykk (mmHg)	47 ± 13	85
Forkortelser: MAPSE; mitralplanets systoliske langeakseforflytning, LVOT; venstre ventrikkels utløpstraktus, VTI; velocity time integral, AS; aortastenose, TAPSE; trikuspidalplanets systoliske langakseforflytning.		
<sup>a</sup> 7 (5%) pasienter som fikk TAVI grunnet aortainsuffisiens er utelatt.		

### CT- vs. TEE-målinger av aortaannulus

Gjennomsnittlig avvik mellom TEE- og CT-mål var  $-0,0 \pm 1,3$  mm. 95% samsvarsområde var  $-2,6 - +2,5$  mm. Sammenligning av målemetodene er vist i figur 3. Måleavvik var ikke en signifikant risikofaktor for paravalvulær lekkasje av moderat grad (oddsratio=1,21 (95% konfidensintervall: 0,55–2,67),  $p=0,637$ ) eller behov for permanent pacemaker (0,68 (0,39–1,20),  $p=0,162$ ).

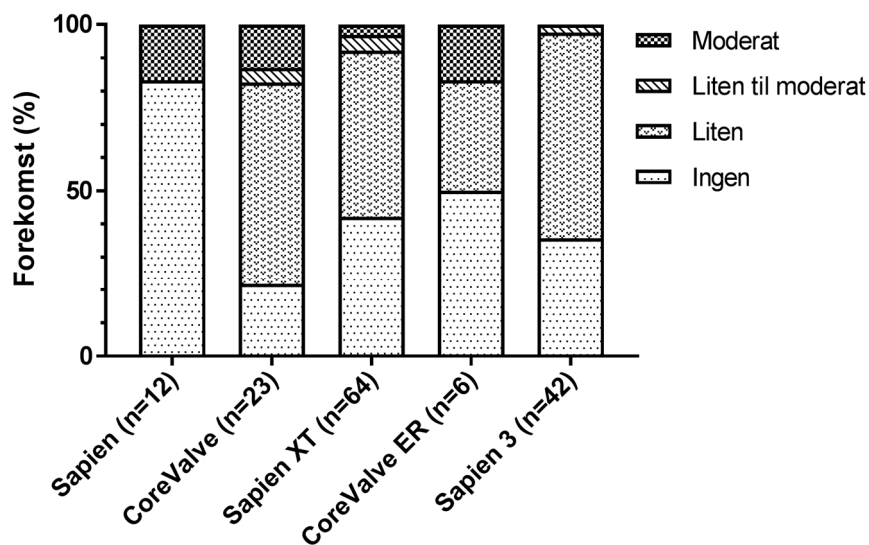


**Figur 3.** Sammenligning av annulusmål gjort med todimensjonal transøsofageal ekkokardiografi (2D TEE) og computed tomography (CT) hos 73 pasienter. Målinger fra forskjellige pasienter overlapper. Den blå linjen viser gjennomsnittlig forskjell. Røde, stiplede linjer viser 95% samsvarsområde (gjennomsnittlig forskjell  $\pm 1,96$  standardavvik).

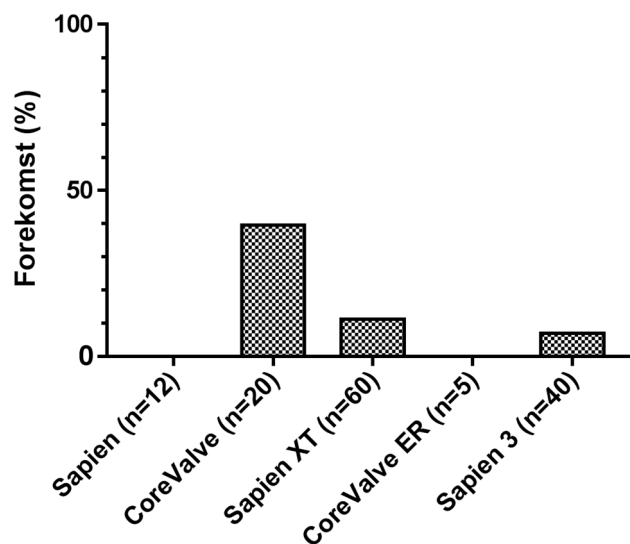
### Postoperativ paravalvulær lekkasje og pacemakerbehov

I 15 (10%) tilfeller ble det utført peroperativ etterdilatasjon av klaffen på grunn av paravalvulær lekkasje sett med TEE, med signifikant reduksjon av lekkasjegraden peroperativt hos 10,  $p=0,004$ . Etterdilatasjon ble brukt signifikant oftere med Medtronic- enn Edwards-klaffer (11 (38%) vs. 4 (3%),  $p<0,001$ ). Postoperativt hadde 8 (5%) pasienter paravalvulær lekkasje av moderat grad, det var ingen store lekkasjer. Paravalvulær lekkasje var mer uttalt med Medtronic- enn Edwards-klaffer ( $p=0,045$ ). Det var ingen moderate lekkasjer med Sapien 3. Figur 4 viser forekomsten av paravalvulære lekkasjer inndelt etter klaffetype. Etterfølgende analyser viste ikke signifikante forskjeller mellom nye og gamle klaffer.

Blant de 137 pasientene som fikk implantert klaff og ikke hadde pacemaker før inngrepet, utviklet 18 (13%) bradyarytmi som krevde permanent pacemaker. Dette var vanligere med Medtronic- enn med Edwards-klaffer (8 (32%) vs. 10 (9%),  $p=0,002$ ). Forekomsten av behov for permanent pacemaker ved bruk av forskjellige klaffetyper er vist i figur 5.



**Figur 4.** Gradering av postoperativ paravalvulær lekkasje ved bruk av første- (Edwards Sapien og MedTronic CoreValve), andre- (Sapien XT og CoreValve Evolut R) og tredjegerasjonsklaffer (Sapien 3) hos 147 pasienter behandlet med TAVI ved St. Olav. 3 (2%) pasienter er utelatt (2 grunnet manglende undersøkelse, 1 grunnet avbrutt prosedyre).



**Figur 5.** Forekomst av behov for permanent pacemaker etter TAVI hos 137 pasienter, inndelt etter klaffetype.

## **Andre komplikasjoner**

Ingen pasienter døde peroperativt. 1 (1%) transfemoralt inngrep ble avbrutt grunnet perforasjon av lyskekar. Det ble ikke gjennomført noe nytt forsøk på TAVI hos vedkommende. 2 (1%) pasienter døde innen 30 dager, begge under sykehusoppholdet. Transapikal tilgang ble benyttet hos begge (logistisk EuroSCORE 35% og 25%).

Den vanligste komplikasjonen de første 30 dagene postoperativt var infeksjon (39%), med signifikant flere pneumonier hos de behandlet med transapikal enn transfemoral tilgang (42% vs. 8%,  $p < 0,001$ ). Blant pasientene som ikke gikk i dialyse før inngrepet var forekomsten av akutt nyreskade 7 (5%), alle tilfellene var av grad 1 (lavgradig). Ingen ble behandlet med dialyse. Nyrefunksjonen ble normalisert innen 3 måneder hos 4. Det var flere tilfeller av akutt nyreskade etter transapikale enn transfemorale prosedyrer (9% vs. 1%,  $p = 0,026$ ). Forekomsten av andre komplikasjoner var likt fordelt mellom disse to gruppene. Alvorlig blødning oppsto hos 8 (5%), hvorav 6 skyldtes selve inngrepet mens de 2 andre var gastrointestinale blødninger. 3 ble reoperert på grunn av blødning. 2 tilfeller skyldtes tamponade og 1 skyldtes en blødende interkostalarterie. Cerebralt insult og hjerteinfarkt forekom hos henholdsvis 4 (3%) og 3 (2%). 2 (1%) av pasientene fikk endokarditt. Median tid fra inngrep til utskrivelse til eget hjem eller sykehjem var 8 (6 – 11) dager. 17 (11%) pasienter ble reinnlagt innen 30 dager, hvor de mest alvorlige årsakene var 2 tilfeller av endokarditt, 1 stor gastrointestinal blødning og 1 synkope sannsynligvis grunnet ventrikkeltakykardi. Tabell 3 viser komplikasjonsforekomsten og sammenligninger ut fra tilgangstype.

**Tabell 3. Komplikasjoner og uønskede hendelser innen 30 dager etter TAVI.**

	Alle n=150	Transapikal n=55	Transfemoral n=91	Transapikal vs. transfemoral, p
	Antall/totalt antall (%)			
PVL moderat <sup>a</sup>	8/149 (5 %)	4/55 (7%)	4/88 (5%)	0,484
Klaff i klaff <sup>a</sup>	2/149 (1%)	0/55 (0%)	2/90 (2%)	0,526
Mekanisk sirkulasjonsstøtte	6/150 (4%)	4/55 (7%)	2/91 (2%)	0,134
Alvorlig blødning	8/150 (5%)	2/55 (4%)	5/91(5%)	0,711
Hjerteinfarkt	3/150 (2%)	1/55 (2%)	2/91 (2%)	1,000
Slag	4/150 (3%)	1/55 (2%)	3/91 (3%)	1,000
Infeksjon, enhver type	58/150 (39%)	32/55 (58%)	22/91 (24%)	<0,001
Pneumoni	31/150 (21%)	23/55 (42%)	7/91 (8%)	<0,001
UVI	15/150 (10%)	5/55 (9%)	9/91 (10%)	0,874
Urosepsis	1/150 (1%)	1/55 (2%)	0/91 (0%)	0,377
Endokarditt	2/150 (1%)	0/55 (0%)	1/91 (1%)	1,000
Andre infeksjoner	11/150 (7%)	4/55 (7%)	5/91 (5%)	0,729
DVT	1/150 (1%)	0/55 (0%)	1/91 (1%)	1,000
Ny AF <sup>b</sup>	14/100 (14%)	6/35 (17%)	7/64 (11%)	0,535
Permanent pacemaker <sup>c</sup>	18/137 (13%)	4/52 (8%)	13/82 (16%)	0,167
VT/VF	7/150 (5%)	2/55 (4%)	4/91 (4%)	1,000
Akutt nyreskade <sup>d</sup>	7/147 (5%)	5/53 (9%)	1/90 (1%)	0,026

Forkortelser: TAVI; transkateter-aortaventilimplantasjon, PVL; paravalvulær lekkasje, UVI; urinveisinfeksjon, DVT; dyp venetrombose, AF; atrieflimmer, VT; ventrikkeltakykardi, VF; ventrikkelflimmer.

<sup>a</sup>1 (1%) pasient utelatt grunnet avbrutt prosedyre, ingen klaffeprotese ble satt inn.

<sup>b</sup>50 (33%) pasienter med kjent preoperativ atrieflimmer utelatt.

<sup>c</sup>13 (9%) pasienter utelatt grunnet pacemaker før inngrepet (12) og avbrutt prosedyre (1).

<sup>d</sup>3 (2%) pasienter utelatt grunnet preoperativ dialyse.

## Ekkokardiografisk oppfølging

107 (71%) av pasientene var tilgjengelige for analyse. Det manglet data fra 43 (29%) pasienter: 8 grunnet død før undersøkelsene rakk å bli gjort, 19 grunnet manglende undersøkelser, 15 grunnet manglende data og 1 grunnet avbrutt TAVI-prosedyre. Median (1. – 3. kvartil) tid mellom første og siste kontroll var 322 (217 – 430) dager. Median tid fra inngrep til siste kontroll var 392 (302 – 500) dager (ca. 1 år). Resultatene er fullstendig beskrevet i tabell 4 og 5.

Sammenligning av målinger fra siste ekkokardiografiske kontroll med undersøkelse gjort preoperativt viste forbedret EF-kategori hos 18 (17%) og nedsatt EF-kategori hos 10 (9%) ( $p=0,026$ ), men det var ingen signifikant endring i MAPSE, som holdt seg rundt 9 mm ( $p=0,251$ ).

Sammenligning av første kontroll (gjort etter utskrivelse eller minst 30 dager etter inngrepet) og siste kontroll (median tidsdifferanse: 322 (217 – 430) dager) viste at paravalvulære lekkasjer tenderte til å reduseres med tiden. Lekkasjen ble redusert hos 21% og økte hos 14%, men det nådde ikke statistisk signifikans ( $p=0,224$ ). Ved siste kontroll var forekomsten av moderat paravalvulær lekkasje 6%. Middelgradienten holdt seg uendret rundt 10 mmHg ( $p=0,268$ ).

**Tabell 4. Venstre ventrikkelfunksjon før og etter TAVI hos 107 pasienter.**

	Preoperativt	Siste kontroll	Preoperativt vs. siste, p
	Gjennomsnitt ± standardavvik eller antall (%)		
EF			
≥50%	77 (72%)	83 (78%)	} 0,026
40–49%	12 (11%)	16 (15%)	
30–39%	16 (15%)	7 (7%)	
<30%	2 (2%)	1 (1%)	
MAPSE (mm)	9 ± 2	9 ± 2	0,251

Forkortelser: EF; ejeksjonsfraksjon, MAPSE; mitralplanets systoliske langakseforflytning.

Median (1.–3. kvartil) tid fra inngrep til siste kontroll: 392 (302–500) dager. Totalt ble 150 pasienter behandlet med TAVI.

**Tabell 5. Utvikling i funksjon av transkateter-aortaklaffer hos 107 pasienter.**

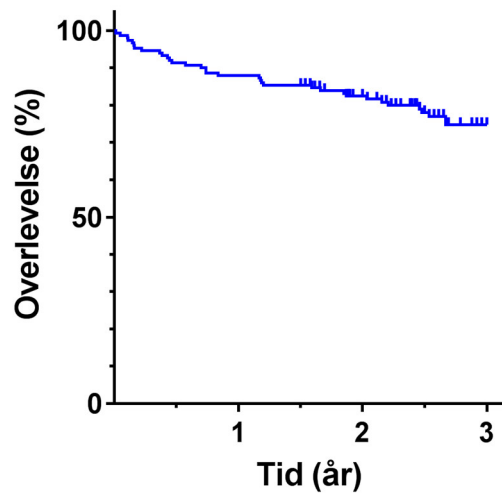
	Første kontroll	Siste kontroll	Første vs. siste, p
	Gjennomsnitt ± standardavvik eller antall (%)		
Middelgradient (mmHg)	10 ± 5	10 ± 5	0,206
Paravalvulær lekkasje			
Ingen	37 (35%)	40 (37%)	} 0,224
Liten	54 (50%)	55 (51%)	
Liten til moderat	8 (7%)	6 (6%)	
Moderat	7 (7%)	5 (5%)	
Moderat til stor	1 (1%)	1 (1%)	
Stor	0	0	

Median (1. – 3. kvartil) tid fra inngrep til første kontroll: 49 (37 – 84) dager. Tid fra inngrep til siste kontroll: 392 (302 – 500) dager. Tid mellom første og siste kontroll: 322 (217 – 430) dager.

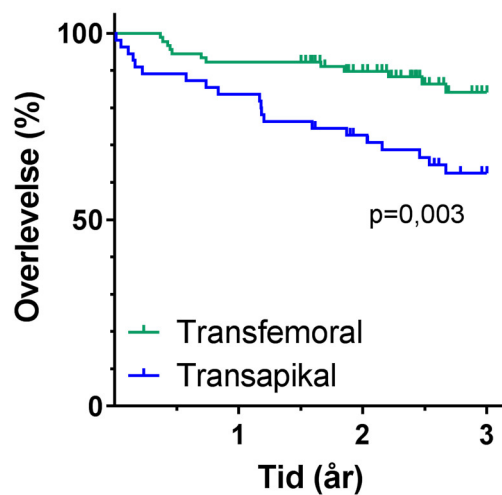
### Overlevelse

Oppfølgingen ble avsluttet 27.04.2017. Median oppfølgingstid av pasienter som fortsatt var i live var 1073 (804 – 1567) dager, rett under 3 år (1095 dager). 30-dagersoverlevelse var 99%. 1-årsoverlevelse var 88%. Ut fra Kaplan-Meier-analysen var 2- og 3-årsoverlevelse henholdsvis 82% og 75%. Overlevelseskurven for alle pasientene er vist i figur 6.

Ujustert overlevelsesanalyse viste at pasienter behandlet med transapikal tilgang hadde redusert overlevelse i forhold til de som behandlet transfemoralt, med 3-årsoverlevelse på henholdsvis 61% og 84% (p=0,003). Figur 7 viser overlevelseskurver for disse pasientgruppene.



**Figur 6.** 3-årsoverlevelse hos de 150 første pasientene behandlet med TAVI ved St. Olavs hospital.



**Figur 7.** Sammenligning av overlevelse hos pasienter behandlet med transfemoral (n=91) og transapikal (n=55) TAVI ved St. Olavs hospital.



## Diskusjon

I denne oppgaven er det presentert resultater etter TAVI hos de 150 første pasientene som fikk denne behandlingen ved St. Olavs hospital. Overlevelsen var god med 3-årsoverlevelse på 75%. Alvorlige komplikasjoner var relativt sjeldne. Det var stort sett lik forekomst av komplikasjoner hos pasientene som ble behandlet transfemoralt og transapikalt, til tross for høyere komorbiditet hos pasientene med transapikal tilgang. Klaffefunksjonen var god etter inngrepet, og holdt seg stabil i observasjonsperioden.

### 2D TEE- vs. CT-mål av aortaannulus

Annulusmålinger med 2D TEE samsvarte godt med CT-mål. Avvik på mer enn  $\pm 2,5$  mm kan gi mistanke om feilmålinger. TEE- og CT-målene av annulus i dette materialet var gjort av henholdsvis 3 kardiologer og 3 radiologer, med bedre samsvar enn det andre studier viser<sup>15,16</sup>. En viktig faktor for det gode samsvaret er at flere års erfaring har ført til at kardiologene gjør målinger som samsvarer med CT-mål. Målingene som ble sammenlignet var gjort fra og med 2014, mens TAVI-programmet ble startet i 2009.

### Komplikasjoner

Forekomsten av komplikasjoner er samsvarende med det som rapporteres i andre studier<sup>9,17,18</sup>. Alvorlige komplikasjoner som blødning (5%), hjerteinfarkt (2%) og slag (3%) var relativt sjeldne. Fordelingen av komplikasjoner var omtrent likt fordelt mellom pasienter behandlet transfemoralt og transapikalt, med unntak av akutte nyreskader og pneumoni, som var mer vanlig etter transapikale prosedyrer. Totalforekomsten av pneumoni på 21% var høy, men tallene er noe usikre siden de er basert på antall pasienter som ble behandlet for mistenkt pneumoni, ikke på mikrobiologisk diagnostikk.

### Permanent pacemaker og paravalvulær lekkasje

Behovet for permanent pacemaker var som forventet ved bruk av både Edwards- (9%) og Medtronic-klaffer (32%). Når det gjelder paravalvulære lekkasjer kom også Medtronic-klaffer dårligst ut. Selv om det ikke var signifikante forskjeller mellom de nye og gamle klaffene, var det en tendens til at forekomsten av paravalvulære lekkasjer av moderat grad ble redusert med nyere utgaver av Sapien. Med Sapien 3 var det ingen moderate lekkasjer, dette kan tyde på at teknologien er blitt bedre. Dette finner en i andre studier, som rapporterer lekkasje av moderat grad hos rundt 2%<sup>19,20</sup>. Holdbarheten av klaffene sett under ett var på høyde med det som rapporteres i litteraturen<sup>21</sup>.

## **Utvikling i venstre ventrikkel-funksjon**

TAVI reduserer afterload betraktelig. Det var bedring i EF i dette materialet, men ikke i langakseforkortning (MAPSE). Dette samsvarer med funnene til Zhao og kolleger<sup>22</sup>. At ikke MAPSE ble forbedret kan skyldes at pasienter med alvorlig aortastenose har subendokardiell fibrose, som fører til nedsatt langaksefunksjon. EF, som er mer avhengig av de tverrgående fibrene midt i myokard, kan følgelig øke sin kontraksjon mer på grunn av redusert motstand<sup>23</sup>. Bedringen i EF er ikke synonymt med bedre kontraktilitet, men siden motstanden synker vil kontraksjonsbevegelsen og slagvolumet øke.

## **Overlevelse**

Overlevelsen var god, både etter 30 dager og senere i forløpet. 30-dagersoverlevelsen var på 99% og 3-årsoverlevelsen var 75%. Overlevelse etter 30 dager og 3 år hos inoperable og operable høyrisikopasienter er rapportert til henholdsvis 95% og 97%, og 45% og 56%<sup>24,25</sup>. Pasientene ved St. Olav hadde overveiende høy risikoprofil, spesielt pasienter behandlet transapikalt. Dette er nok en del av forklaringen på lavere overlevelse ved transapikal tilgang.

## **Svakheter ved studien**

Dette var en retrospektiv kohortstudie, og forekomst av komplikasjoner kan være underrapportert. De ekkokardiografiske kontrollundersøkelsene ble gjort ved forskjellige sykehus, og data kan være påvirket av ustandardiserte undersøkelsesprotokoller. Tolkningen av resultatene vedrørende utvikling i pasientenes ekkokardiografiske status må gjøres med forsiktighet, fordi død og alvorlig sykdom etter TAVI kan ha ført til seleksjonsbias.

Siden studien ikke var randomisert er ikke komplikasjonsfrekvensen og overlevelsen sett hos pasienter behandlet transfemoralt og transapikalt direkte sammenlignbar, og analyser med justering for flere risikofaktorer ville krevd et langt større pasientmateriale.

## **Konklusjon**

TAVI-programmet ved St. Olav har vært vellykket. Pasientvolumet er økende, og TAVI er blitt en veletablert behandlingsmetode for inoperable pasientene med symptomatisk aortastenose. Forekomsten av komplikasjoner var i samsvar med internasjonale studier. Paravalvulære lekkasjer og behov for permanent pacemaker var minst uttalt med ballongekspanderte klaffer. Klaffefunksjonen holdt seg stabil i observasjonsperioden. Det tilkom bedring i ejeksjonsfraksjon, men ikke i langakseforkortning av venstre ventrikkel. Overlevelsen var høy med 3-årsoverlevelse rundt 75%, det kan tyde på at pasientseleksjonen har vært god og at flertallet av pasientene har hatt nytte av behandlingen.



## Referanser

1. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1002-12.
2. Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. *BMJ* 2016;354.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, 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). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S1-44.
4. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.
5. Saji M, Lim DS. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Lower Surgical Risk Patients: Review of Major Trials and Future Perspectives. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:103.
6. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2485-91.
7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20.
8. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31.
9. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-84.
10. Rodes-Cabau J, Pibarot P, Suri RM, et al. Impact of aortic annulus size on valve hemodynamics and clinical outcomes after transcatheter and surgical aortic valve replacement: insights from the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:701-11.
11. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama* 2014;311:1503-14.
12. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003;24:881-2.
13. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9-13.

14. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:S45-60.
15. Dashkevich A, Blanke P, Siepe M, et al. Preoperative assessment of aortic annulus dimensions: comparison of noninvasive and intraoperative measurement. *Ann Thorac Surg* 2011;91:709-14.
16. Kempfert J, Van Linden A, Lehmkuhl L, et al. Aortic annulus sizing: echocardiographic versus computed tomography derived measurements in comparison with direct surgical sizing. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:627-33.
17. Genereux P, Cohen DJ, Williams MR, et al. Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1100-9.
18. van der Boon RM, Marcheix B, Tchetché D, et al. Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a multicenter collaborative study. *Ann Thorac Surg* 2014;97:22-8.
19. Wendt D, Al-Rashid F, Kahlert P, et al. Low Incidence of Paravalvular Leakage With the Balloon-Expandable Sapien 3 Transcatheter Heart Valve. *Ann Thorac Surg* 2015;100:819-25;discussion 25-6.
20. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, et al. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2016;134:130-40.
21. Genereux P, Head SJ, Hahn R, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1125-36.
22. 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;12:35-9.
23. Weidemann F, Herrmann S, Stork S, et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2009;120:577-84.
24. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation* 2014;130:1483-92.
25. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686-95.



