

Olav Wallenius Hæreid, Ståle Skogen

## **Livskvalitet og overlevelse etter TAVI**

Langtidsoppfølging av de 150 første pasientene som ble behandlet med TAVI ved St. Olavs hospital

Hovedoppgave i medisin

Veileder: Espen Holte, Bjørnar Grenne

Januar 2021



Olav Wallenius Hæreid, Ståle Skogen

## **Livskvalitet og overlevelse etter TAVI**

Langtidsoppfølging av de 150 første pasientene som ble behandlet med TAVI ved St. Olavs hospital

Hovedoppgave i medisin  
Veileder: Espen Holte, Bjørnar Grenne  
Januar 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for medisin og helsevitenskap  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk



Kunnskap for en bedre verden



## **Takk**

Vi vil takke våre veiledere Espen Holte (overlege PhD, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital og Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk og Centre for Innovative Ultrasound Solutions, NTNU, Trondheim) og Bjørnar Grenne (overlege PhD, Klinikk for hjertemedisin, St. Olavs hospital, Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk og Centre for Innovative Ultrasound Solutions, NTNU, Trondheim) for tett oppfølging gjennom hele hovedoppgaven. I tillegg vil vi takke Dorthe Stensvold (Cardiac Exercise Research Group, NTNU, Trondheim) for data til kontrollgruppe og Berit Marianne Bjelkåsen (Enhet for anvendt klinisk forskning, NTNU, Trondheim) for bidrag til utforming og elektronisk lesing av spørreskjema.

# Sammendrag

**Bakgrunn:** Aortastenose er den vanligste behandlingskrevende hjerteklaffsykdommen. Tradisjonelt har man behandlet pasientene med åpen hjertekirurgi. Senere har TAVI (kateterbasert aortaklaffimplantasjon) blitt et behandlingsalternativ til utvalgte pasienter med høy kirurgisk risiko. I 2009 startet TAVI-programmet ved St. Olavs hospital, i første omgang som et tilbud til inoperable pasienter.

**Materiale og metode:** I denne studien undersøkte vi overlevelse og livskvalitet hos de første 150 TAVI-opererte pasientene ved St. Olavs hospital, 5-11 år etter gjennomgått operasjon. Overlevelsedata ble hentet fra Folkeregisteret. Livskvaliteten ble beregnet ut fra to ulike spørreskjema som pasientene fikk tilsendt. Spørreskjemaene kartlegger opplevd fysisk og mental helse. Det ene spørreskjemaet er et validert skjema brukt i Helseundersøkelsen i Trøndelag (HUNT), og det andre er SF-12, et skjema som kartlegger helse over 8 kategorier. 49 pasienter var fortsatt i live i oktober 2020. Av disse var det 25 som returnerte skjemaene de fikk tilsendt. Vi sammenlignet data med en kontrollgruppe fra Generasjon 100 som besto av 50 pasienter på 82 år. I tillegg sammenlignet vi Physical Component Score (PCS) og Mental Component Score (MCS) med en generell befolkningsgruppe som vi fikk tilgang til via SF-12 spørreskjemaet.

**Resultater:** Overlevelsen for pasienter behandlet med TAVI var 49% etter 5 år og 35% etter 7 år. Pasientene som fylte ut spørreskjemaene rapporterte opplevd forbedring i livskvalitet (68%) og fysisk form (72%). Data fra SF-12 viste at pasientene hadde PCS på 33% og MCS på 52%. PCS var noe lavere enn kontrollgruppen fra Generasjon 100, mens MCS var tilsvarende kontrollgruppen. 18 (75%) pasienter hadde en MCS som var like god eller bedre enn den generelle befolkningen SF-12 har blitt utprøvd på.

**Konklusjon:** Denne studien tyder på at overlevelsen hos de 150 første pasientene behandlet med TAVI for alvorlig aortastenose ved St. Olavs hospital var minst like god som det man ser i internasjonale studier. Studien indikerer også at flertallet av TAVI-pasientene har hatt god mental helse etter inngrepet, og at de opplevde positiv effekt av inngrepet med hensyn på fysisk form og livskvalitet. Tross relativt lav svarandel i denne studien støtter resultatene opp om at TAVI er en meningsfull behandling for pasienter med alvorlig aortastenose og høy kirurgisk risiko.

# Innhold

<b>Forkortelser .....</b>	<b>5</b>
<b>Introduksjon .....</b>	<b>6</b>
Aortastenose .....	6
TAVI.....	7
Livskvalitet .....	8
Formål med oppgaven .....	9
<b>Materiale og metode .....</b>	<b>10</b>
Pasientpopulasjon og kontrollgruppe .....	10
Søknader og godkjenninger .....	10
Innhenting av data.....	11
Spørreskjema .....	12
Statistikk .....	13
<b>Resultater .....</b>	<b>14</b>
Pasientpopulasjon .....	14
Overlevelse etter TAVI.....	16
Spørreskjema .....	17
Opplevd endring i livskvalitet og fysisk form etter TAVI .....	18
Livskvalitet 5-9 år etter TAVI .....	20
<b>Diskusjon .....</b>	<b>21</b>
Svakheter med studien .....	23
<b>Konklusjon .....</b>	<b>24</b>
<b>Referanser .....</b>	<b>25</b>

# Forkortelser

BMI: “*Body mass index*”. Kroppsmasseindeks.

CERG: “*Cardiac exercise research group*”. En forskningsgruppe ved St. Olavs Hospital som ser på effekten av trening som medisin for å behandle hjerte- og livsstilsrelaterte sykdommer.

Gen 100: Generasjon 100. Generasjon 100 er en studie som ser på hvordan trening påvirker helse og overlevelse blant eldre mennesker (over 70 år).

HUNT: Helseundersøkelsen i Trøndelag. Tidligere Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag.

MCS: “*Mental component score*”

PCS: “*Physical component score*”

SAVR: Surgical aortic valve replacement. Kirurgisk aortaklaffimplantasjon

SF-8: Short form 8. Et spørreskjema der man ser på helse og livskvalitet, basert på 8 forskjellige domener.

SF-12: “*Short form 12*”. Det er en kortversjon av SF-36 med 12 spørsmål fordelt på 8 domener.

SF-12v2: “*SF-12 (version 2)*”. Det er en kortversjon av SF-36 med 12 spørsmål fordelt på 8 domener.

SF-36: “*Short form 36*”. Et spørreskjema der man ser på helse og livskvalitet, basert på 36 spørsmål fordelt på 8 domener.

SPSS: “*Statistical Package for the Social Sciences*”, endret navn til “*Predictive Analytics SoftWare*” i 2009. Det er en programvarepakke for statistiske beregninger

TAVI: Kateterbasert aortaklaffimplantasjon (“*Transcatheter aortic valve implantation*”)

WHO: Verdens helseorganisasjon (“*World Health Organisation*”)



# Introduksjon

## Aortastenose

Aortastenose er definert som en forsnævring av hjertets aortaklaff. Tilstanden har ofte en lang asymptomatisk fase, men etter hvert kan det utvikle seg symptomer, typisk ved anstrengelse. Symptomene kan være tungpust, synkope eller angina pectoris, og etter hvert hjertesvikt<sup>1</sup>. Tilstanden er den vanligste hjerteklaffefeilen i den vestlige verden<sup>2</sup>, med en prevalens på 13% hos personer over 75 år<sup>3</sup>. En studie ved universitetssykehuset i Tromsø viste en prevalens på 4% blant norske 70-79 åringer og 10% blant norske 80-89 åringer<sup>4</sup>. Tilstanden er like hyppig blant menn og kvinner<sup>3, 4</sup>. Aortaklaffen består vanligvis av tre blader/seil som åpner seg når venstre hjertekammer trekkes sammen, og lukkes når venstre hjertekammer fylles. Denne funksjonen er essensiell for at hjertet kan pumpe blod effektivt ut i det systemiske kretsløpet, fordi den hindrer tilbakestrømning av blod til venstre hjertekammer.

Den vanligste formen for aortastenose er ervervet og rammer hovedsakelig personer over 70 år, og den skyldes i stor grad kalsifisering av bladene. Klaffeseilene blir forkalket og åpningen ut til aorta blir trangere. En forkalket og trang aortaklaff gir økt motstand for venstre ventrikkel og det kreves dermed mer kraft fra venstre hjertekammer sin muskulatur for å pumpe blodet ut i det systemiske kretsløpet. Ved en normal størrelse på aortaklaffen bruker hjertet bare ca. 1 prosent av arbeidet (“work output”) til å skape kinetisk energi til blodstrømmen, men ved alvorlig aortastenose brukes opptil 50 % av hjertets arbeid (“work-output”) for å overvinne motstanden og oppretthold nødvendig minuttvolum<sup>5</sup>. Patofysiologien bak kalsifisering har mange fellestrekk med aterosklerose, men er ikke godt kartlagt<sup>2</sup>. Fra tidligere var giktfeber en vanlig årsak, men dette ses sjelden nå<sup>6</sup>. Aortastenose kan også skyldes en medfødt misdannelse der klaffen har to, og ikke tre blader. Tilstanden betegnes som bikuspid aortaklaff og er den vanligste medfødte misdannelsen i hjertet, med en forekomst på 1-2 prosent av befolkningen<sup>7</sup>.

For å klassifisere aortastenose kan man bruke Doppler ultralyd som måler blodstrømhastigheten over klaffen. Aortastenose kjennetegnes ved at denne hastigheten er  $\geq 2$  m/s over klaffen<sup>8</sup>. Hastigheten øker jo mindre åprningsarealet i klaffen blir, fordi det kreves en større hastighet for å få samme mengde blod gjennom klaffen. Når blodstrømhastigheten overstiger 4 m/s defineres det som alvorlig aortastenose og veldig alvorlig ved hastighet  $\geq 5$

m/s<sup>9</sup>. Når klaffens areal blir mindre, kreves mer trykk for å opprettholde hjertets minuttvolum (mengden blod hjertet pumper hvert minutt). Dette kan forklares ut fra Poiseuilles lov som sier at væskestrømmen gjennom et rør avhenger av flere faktorer som trykkgradienten over røret, rørets diameter, lengden på røret og væskens viskositet. Dette gir formelen  $Q_v = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$ , hvor  $Q_v$  er væskestrømmen,  $\Delta P$  er trykkgradienten,  $r$  er rørets radius,  $\eta$  er væskens viskositet og  $l$  er lengden av røret<sup>10</sup>. Kroppens sirkulatoriske system kan betraktes som et slikt rør. Hvis man går ut fra at blodets viskositet og lengden av røret (aortaklaffen) er den samme før og etter utvikling av aortastenose, står man igjen med faktorene trykk og diameter. Som beskrevet over er klaffens diameter redusert, og følgelig må trykket øke. Det økte trykket gjør at hjertet må pumpe mot større motstand som igjen fører til patologisk remodellering av hjertemuskelcellene. Denne remodelleringen kan på sikt redusere hjertets pumpefunksjon og føre til hjertesvikt<sup>11</sup>.

Den eneste metoden som finnes for helbredelse av alvorlig aortastenose er innsetting av ny aortaventil. Ved innsetting av ny klaff opphever man motstanden ved å øke diameteren i den nye klaffen, dermed kreves det et lavere trykk for å opprettholde blodstrømmen, og belastningen på hjertet reduseres. Det finnes flere typer kunstige aortaklaffer, både mekaniske og biologiske. Hvilken type man bruker avhenger i hovedsak av alder og komorbiditet på pasienten, siden de biologiske klaffene har begrenset levetid. Derfor brukes disse klaffene hovedsakelig hos eldre pasienter<sup>12</sup>. Det har vært vanlig å vente med inngrepet til pasientene får symptomer. For å avgjøre korrekt tidspunkt for operasjon følges pasienter som har påvist aortastenose med polikliniske ultralydkontroller.

## TAVI

Tradisjonelt har man brukt åpen hjertekirurgi ved innsetting av aortaventil. I løpet av de siste 10 år har i tillegg kateterbasert aortaklaffimplantasjon (TAVI) etablert seg som et alternativ til kirurgisk implantasjon. Den første TAVI-implantasjonen i Norge ble utført tidlig i 2008, og i 2009 ble det etablert et TAVI-program ved St. Olavs hospital<sup>13</sup>. Det benyttes ulike tilganger, hovedsakelig transfemoralt eller transapikalt. Transfemoral TAVI har i tidligere studier vist bedre resultat enn transapikal TAVI<sup>14-16</sup>. Ved transfemoral TAVI går man inn via arteria femoralis i lysken og fører et kateter med den nye klaffen i retrograd retning via arteria abdominalis til aortabuen og videre til aortaklaffen. Det er i prinsippet to måter å feste klaffen

på. Den første er ved at den nye klaffen er festet til et stent som utvides ved at man blåser opp en ballong. Det finnes også klaffer som utvider seg selv uten bruk av ballong<sup>13</sup>. Prosedyren utføres av samarbeidende kardiologer og thoraxkirurger. En hovedoppgave fra NTNU i 2017 undersøkte komplikasjoner og mortalitet hos de første 150 TAVI opererte pasientene ved St. Olavs hospital. Hovedfunnene var at alvorlige komplikasjoner var sjeldne, og overlevelsen etter 3 år var god (75%)<sup>17</sup>.

## Livskvalitet

Pasientene som får TAVI er gamle, komorbide pasienter. De har ofte et begrenset antall leveår igjen, og god livskvalitet vil hos mange være viktigere enn hvor mange år de har igjen å leve. WHO definerer livskvalitet som individets oppfatning av sin posisjon i livet, sett i lys av kulturen og verdisystemene de lever med, og i relasjon til mål, forventninger, normer og bekymringer. Det er et vidt begrep som påvirkes av personens fysiske og mentale helse, personlige tro, sosiale relasjoner og deres forhold til miljøet rundt seg<sup>18</sup>. Det er viktig å presisere at selv om det er en sammenheng mellom livskvalitet og helse kan man ikke bruke disse begrepene om hverandre. I en metaanalyse fra 1999 så man at mennesker i stor grad vektlegger mentale faktorer når det handler om livskvalitet, og at fysisk funksjon blir mer vektlagt når man kartlegger helse<sup>19</sup>. Etter at TAVI ble etablert som et behandlingsalternativ ved aortastenose har flere studier vist at majoriteten av pasientene opplever bedret livskvalitet etter at TAVI er gjennomført<sup>20-22</sup>.

Begrepet skrøpeligheit (engelsk "frailty") blir ofte nevnt i forskningslitteraturen. Det er ofte aktuelt å vurdere om grad av skrøpeligheit har betydning for om en operasjon eller prosedyre trygt kan gjennomføres. Økende alder gir redusert reservekapasitet i kroppens organer. Kombinert med et redusert immunforsvar gir dette flere medikamentbivirkninger og redusert motstandskraft mot sykdom<sup>23</sup>. En studie kartla skrøpeligheten til 190 pasienter som gjennomgikk TAVI mellom 2012 og 2015. Man så at pasientene med økt skrøpeligheit i større grad måtte på rehabiliteringsinstitusjoner etter inngrepet. Tross dette fant man ingen sammenheng mellom økt skrøpeligheit og hvorvidt det var trygt eller utrygt å gjennomgå TAVI<sup>24</sup>.

For tiden pågår det flere studier der man undersøker om TAVI også skal tilbys yngre pasienter med lavere risiko, men dette er et omdiskutert tema<sup>13</sup>. For yngre pasienter spiller

flere faktorer enn livskvalitet en viktigere rolle enn det gjør hos eldre, blant annet overlevelse, komplikasjoner og varighet av hjerteklaffprotesen. Det mangler fortsatt langtidsresultater og oppfølgingsdata av yngre pasienter, og slike data er nødvendige før man tilbyr TAVI til pasienter med lavere alder og risiko.

## Formål med oppgaven

Oppgavens formål var å undersøke hvordan det har gått med de første 150 pasientene som ble behandlet med TAVI ved St. Olavs Hospital, med tanke på langtidsoppfølging av overlevelse og livskvalitet. Vi skulle også undersøke om pasientene opplevde en endring i fysisk form og livskvalitet etter TAVI. En populasjon fra Gen 100, der man undersøkte fysisk form og livskvalitet, ble brukt som kontrollgruppe. Hypotesen vår var at pasienter med alvorlig aortastenose har god livskvalitet etter TAVI.

# Materiale og metode

## Pasientpopulasjon og kontrollgruppe

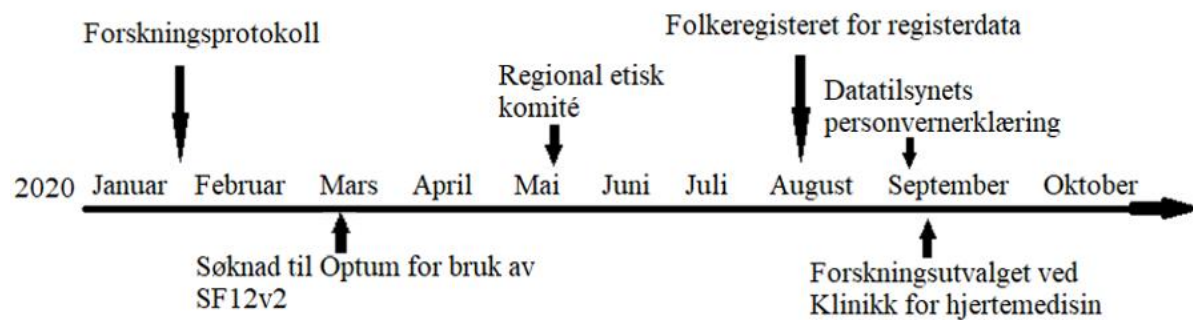
I denne studien undersøkte vi overlevelse og livskvalitet hos de første 150 TAVI-opererte pasientene i Midt-Norge, 5-11 år etter gjennomgått operasjon. Pasientgruppen er eldre pasienter som ble behandlet for alvorlig aortastenose. Pasientene ble operert på St. Olavs hospital i tidsrommet 2009-2015, og har inngått i en tidligere hovedoppgave ved NTNU. De pasientene som fortsatt levde fikk tilbud om å delta i denne studien.

Kontrollgruppe ble hentet fra Gen 100. Gen 100 er en studie der man har kartlagt livskvalitet og fysisk kapasitet hos 1500 kvinner og menn i 70-årene, og er verdens største av sitt slag. Studien har fulgt opp disse pasientene over en 5-års periode, og man har sett på både overlevelse og hvorvidt trening av ulik intensitet har effekt for livskvalitet og helse<sup>25</sup>. Kontrollgruppen i studien vår var hentet fra kontrollgruppen i Gen 100, og ble matchet for alder, kjønn og komorbiditet. Kontrollgruppen bestod av 50 pasienter hvor alle var 82 år.

## Søknader og godkjenninger

Søknad om å gjennomføre studien ble godkjent hos Regional etisk komité, Folkeregisteret, Personvernombud ved St. Olavs Hospital og Forskningsutvalget ved Klinikk for hjertemedisin ved St. Olavs Hospital. For å få tilgang på et validert spørreskjema (SF-12v2) for prosjektet, sendte vi en søknad til Optum. Søknaden ble innvilget, og vi fikk tilgang til SF-12v2.

**Figur 1. Tidslinje over søknadsprosesser**



*Figur 1. En skjematisk fremstilling av søknadsprosesser som har inngått i prosjektet.*

Etter innlevering av forskningsprotokoll ble det opprettet et samarbeid med CERG. Samarbeidet ble opprettet for å imøtekomme vilkår for godkjenning av prosjektet, og ble godkjent av NTNU.

## Innhenting av data

Folkeregisteropplysninger ble utlevert via Evry, en kommersiell aktør, på vegne av Folkeregisteret. Vi fikk opplysninger om registerstatus og adresse. Etter å ha mottatt en oversikt over gjenlevende pasienter, ble det sendt ut brev til pasientene. Brevet inneholdt informasjon om prosjektet, samtykkeskjema, to ferdigfrankerte svarkonvolutter og spørreskjema med deltakernummer. Skjemaene ble nummerert slik at det ikke var mulig å identifisere pasienter ut fra arket. Numrene var koblet til pasient id i et eget dokument lagret på sikkert filområde ved St. Olavs. Det var kun studenter og veiledere i dette prosjektet som hadde tilgang til dokumentet.

Vi har også tilgang på en anonymisert datafil med baseline data fra den forrige hovedoppgaven pasientene har inngått i, deriblant data for alder, BMI, komorbiditet og logistisk EuroSCORE ved operasjonstidspunktet. Logistisk EuroSCORE ble tidligere brukt for å vurdere sannsynligheten for mortalitet i forbindelse med kirurgiske inngrep. Den har senere blitt erstattet med EuroSCORE II.

## Spørreskjema

Spørreskjemaet som ble sendt ut til pasientene var satt sammen av to spørreskjema om livskvalitet. Det ene var SF-12v2, og det andre var et validert spørreskjema brukt i HUNT. Gen 100 benyttet det samme spørreskjemaet fra HUNT og SF-8. Vi tok utgangspunkt i spørreskjemaet fra HUNT og fjernet noen spørsmål for å unngå for mye arbeid for den enkelte deltaker i studien. I tillegg ble det lagt til et spørsmål som går på om pasientene opplevde endring i fysisk form og livskvalitet etter operasjonen. Spørsmålet ble lagt til fordi vi manglet livskvalitetsdata fra før og etter operasjonen som vi kunne bruke til sammenligning. Spørsmålet har følgende ordlyd: “Hvordan opplevde du at den fysiske formen og livskvaliteten din var i tiden etter TAVI sammenlignet med før inngrepet?”.

SF-8 er en kortversjon av skjemaet SF-36. Både SF-36 og SF-8 undersøker helse over 8 kategorier: “Physical Functioning”, “Role Functioning”, “Bodily Pain”, “Vitality”, “Social Functioning”, “Role Emotional”, “Mental Health”. Det beregnes også to andre scorere: “Physical Component Score” (PCS) og “Mental Component Score” (MCS). PCS og MCS er markører på selvrapportert fysisk og mental kapasitet. SF-36 har 36 spørsmål fordelt på de 8 kategoriene, mens SF-8 har ett spørsmål til hver kategori. Det beregnes dermed totalt 10 scorere som går fra 0 til 100, der 100 er høyeste oppnåelige score. SF-36 gir en grundigere kartlegging av helse enn SF-8. SF-8 er adekvat til screening i en større populasjon slik som Gen-100 med over 1500 deltakere<sup>26</sup>.

De nevnte scorene beregnes i en egen programvare som krever lisens. Programvaren gir også tilbakemelding på om PCS og MCS scorene er bedre, like god eller lavere enn en generell befolkning som SF-undersøkelsene har blitt testet på. Denne generelle befolkningen består av et representativt utvalg av den amerikanske befolkningen og inkluderer både friske og syke. Populasjonen oppgis å være friskere enn en syk populasjon<sup>27</sup>, og er ikke justert for alder, kjønn eller komorbiditet. Vi har valgt å sammenligne med denne befolkningen fordi gjennomsnittet av den nevnte befolkningen ligger til grunn for fortolkning av SF-12 scorene. Gjennomsnittet i den amerikanske befolkningen tilsvarer en score på  $50 \pm 10$  for hver av de 10 kategoriene<sup>27</sup>.

Vårt prosjekt har langt færre deltakere enn Gen-100, og SF-8 er derfor et dårligere valg for oppgaven. SF-36 ville gitt en god kartlegging av livskvalitet, men tar lengre tid og er mer

krevende å svare på enn SF-8. I denne oppgaven valgte vi SF-12 som har 12 spørsmål fordelt på de samme 8 kategoriene som SF-8 og SF-36. SF-12 er bedre enn SF-8 når man undersøker mindre populasjoner i tillegg til at det er mindre tidkrevende for pasientene enn SF-36<sup>28</sup>. På grunn av måten scoren beregnes på, er resultater fra SF-8, SF-12 og SF-36 sammenlignbare på tvers av skjemaene<sup>29</sup>, og vi kan dermed sammenligne resultater fra vår studie med Gen-100, i tillegg til andre internasjonale studier.

På grunn av opphavsrett til SF-12 har vi ikke tillatelse til å legge ved kopi av skjemaet i denne oppgaven.

## Statistikk

Analyser ble utført i SPSS versjon 27.0.0.0. Kaplan-Meier-analyse ble brukt for å lage overlevelseskurver. Log-rank test ble brukt for å teste om det var en signifikant forskjell mellom overlevelseskurver basert på benyttet TAVI-tilgang. Variabler er angitt som gjennomsnitt med standardavvik for normalfordelte data og median med interkvartiler for ikke-normalfordelte data. Livskvalitetsdata ble fremstilt i Chart Builder og det ble beregnet gjennomsnitt med standardavvik og 95% konfidensintervall. Skewness, Kurtosis og Shapiro-Wilk test ble brukt for å teste om data for overlevelse, alder og logistisk EuroSCORE var normalfordelt. De samme testene ble også benyttet på data for alder og BMI for gjenlevende pasienter. Histogram ble brukt for å fremstille aldersfordeling på pasientene som var i live.



# Resultater

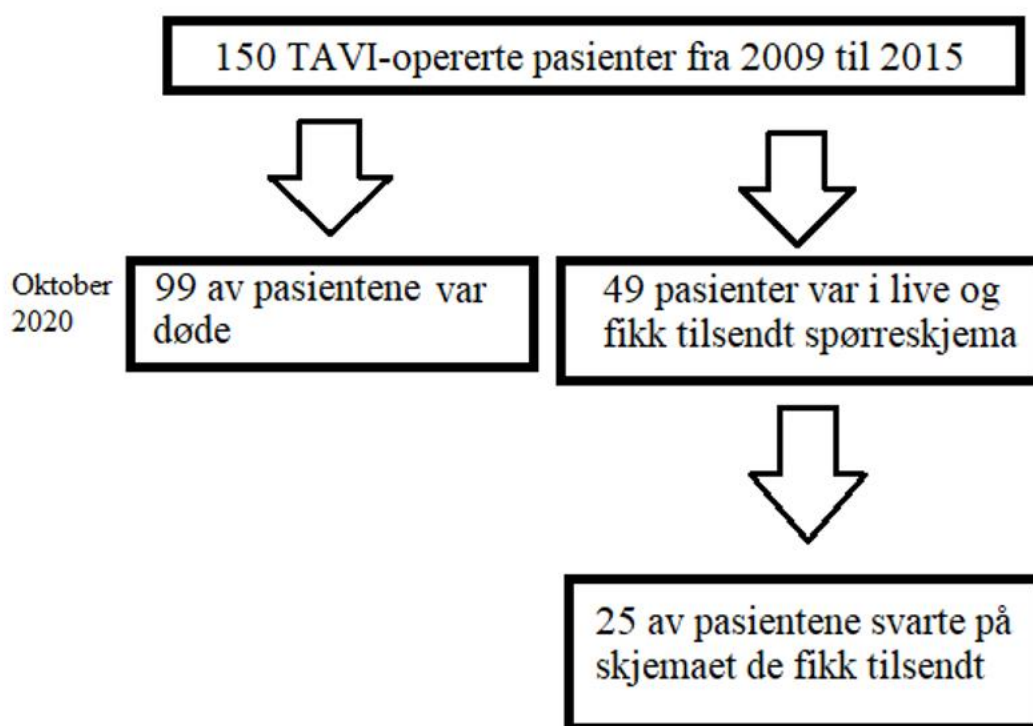
## Pasientpopulasjon

150 pasienter ble TAVI-operert fra november 2009 til oktober 2015. Median alder var 82 år med interkvartilområde 7. Pasientene var mellom 61 og 90 år da TAVI ble utført. De hadde en median logistisk EuroSCORE på 18% med interkvartilområde på 19%.

Overlevelsesanalysene er på bakgrunn av data fra 148 av 150 pasientene. De to siste ble ikke funnet av Folkeregisteret. 49 av 148 (33%) pasienter var i live ved undersøkelsestidspunktet og fikk tilsendt spørreskjema. Resultatene baserer seg på utfylte spørreskjema fra 25 pasienter. I tillegg har vi brukt en kontrollgruppe fra Gen 100 til sammenligning.

Kontrollgruppen fra Gen 100 bestod av 50 pasienter der alle var 82 år.

**Figur 2. Flytskjema over inklusjonsprosessen**



**Figur 2.** En skjematisk oversikt over hvordan vi endte opp med 25 utfylte spørreskjema. To av de opprinnelige 150 pasientene ble ikke funnet av Folkeregisteret, og ble ikke inkludert.

**Tabell 1. Komorbiditet blant de 150 første pasientene behandlet med TAVI ved St. Olavs hospital.**

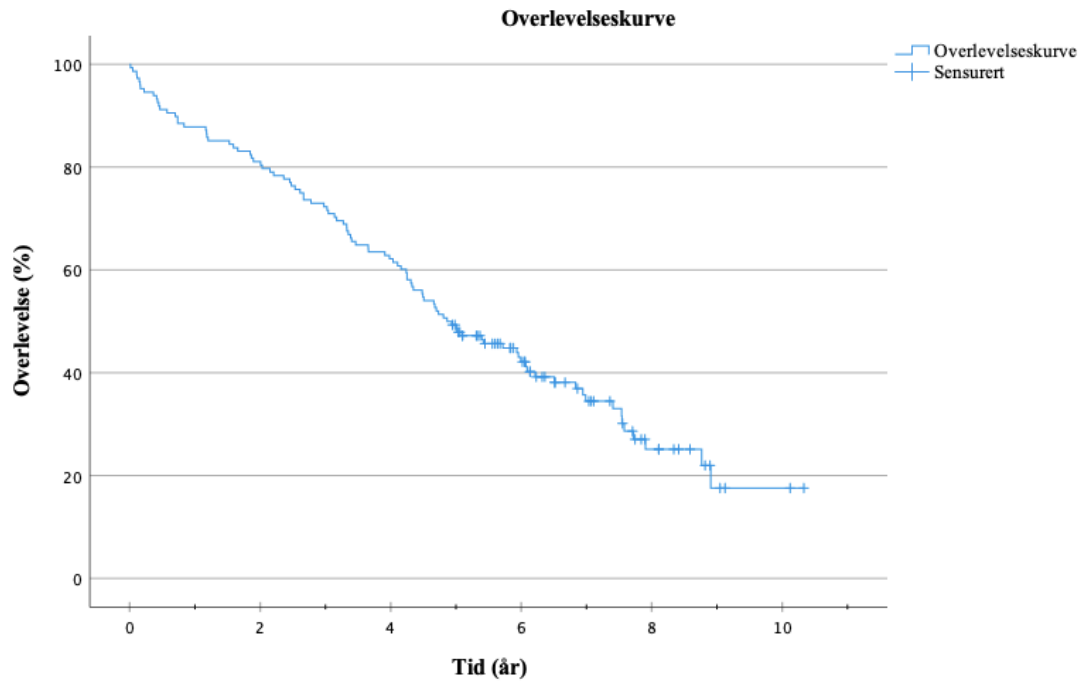
<b>Variabel</b>	<b>Antall</b>
Alder, år (interkvartil)	82 (7)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (interkvartil)	26 (6)
Logistisk EuroSCORE, % (interkvartil)	18 (19)
<b>Kjønn</b>	
Kvinner, n (%)	82 (55%)
Menn, n (%)	68 (45%)
<b>TAVI-tilgang</b>	
Transapikal TAVI, n (%)	55 (37%)
Transfemoral TAVI, n (%)	91 (61%)
Transaortal TAVI, n (%)	4 (3%)
<b>Komorbiditet</b>	
Tidligere koronar bypass, n (%)	46 (31%)
Tidligere aortaklaffekirurgi, n (%)	10 (7%)
Tidligere PCI, n (%)	20 (13%)
PCI før TAVI, n (%)	27 (18%)
Pacemaker, n (%)	12 (8%)
Hjerteinfarkt, n (%)	46 (31%)
Atrieflimmer, n (%)	50 (33%)
Tidligere endokarditt, n (%)	4 (3%)
Hypertensjon, n (%)	118 (79%)
Slag, TIA, amaurosis fugax, n (%)	37 (25%)
Perifer karsykdom, n (%)	26 (17%)
Diabetes, n (%)	40 (27%)
Kronisk lungesykdom, n (%)	78 (52%)
Kronisk nyresykdom uten dialyse, n (%)	67 (45%)
Dialyse, n (%)	3 (2%)

**Tabell 1.** Bakgrunnsvariabler og komorbiditet på operasjonstidspunktet blant pasienter behandlet ved St. Olavs Hospital. Beregninger er gjort fra datafil fra en tidligere hovedoppgave ved NTNU. Forkortelser: PCI: Perkutan koronar intervensjon, TIA: Transitorisk iskemisk anfall.

## Overlevelse etter TAVI

Beregningene er på bakgrunn av data på 148 av 150 pasienter. 49 av 148 (33%) pasienter var i live ved undersøkelsestidspunktet. Median overlevelse var 4,9 år med interkvartilbredde på 3,7 år.

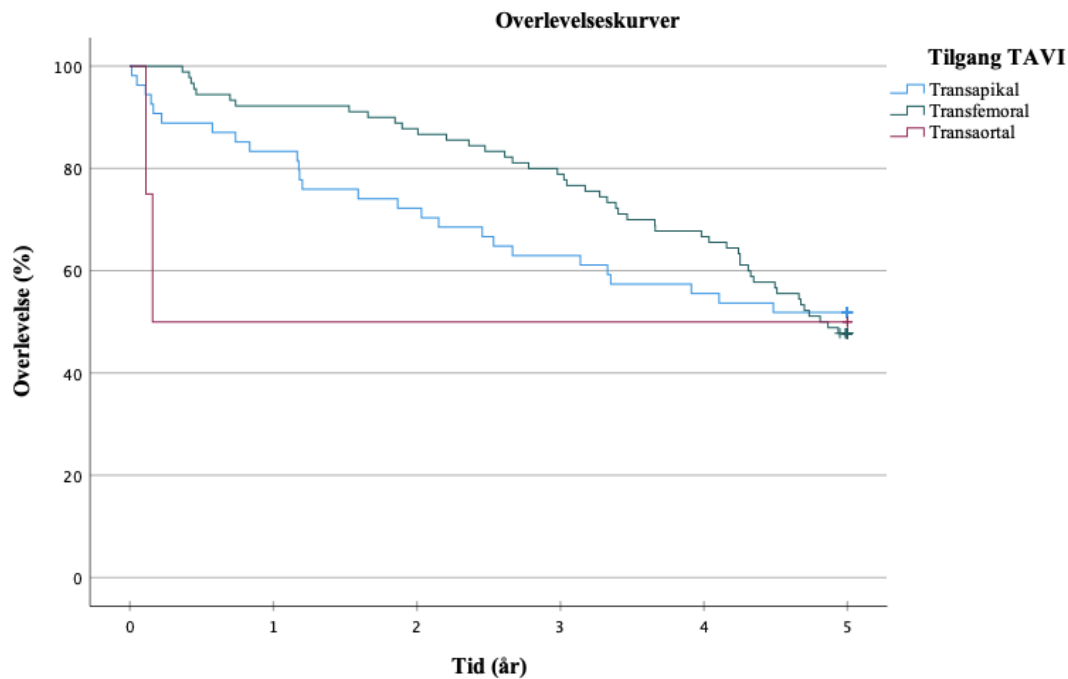
**Figur 3. Overlevelseskurve**



**Figur 3.** Overlevelseskurve med data fra 148 pasienter med gjennomgått TAVI ved St. Olavs Hospital.

Kaplan-Meier kurven viser at 49% av pasientene levde etter 5 år. Videre viser kurven henholdsvis 44% og 35% overlevelse etter 6 og 7 år. Vi ser en del sensurerte data etter 5 år.

**Figur 4. 5 års overlevelse og TAVI-tilgang**

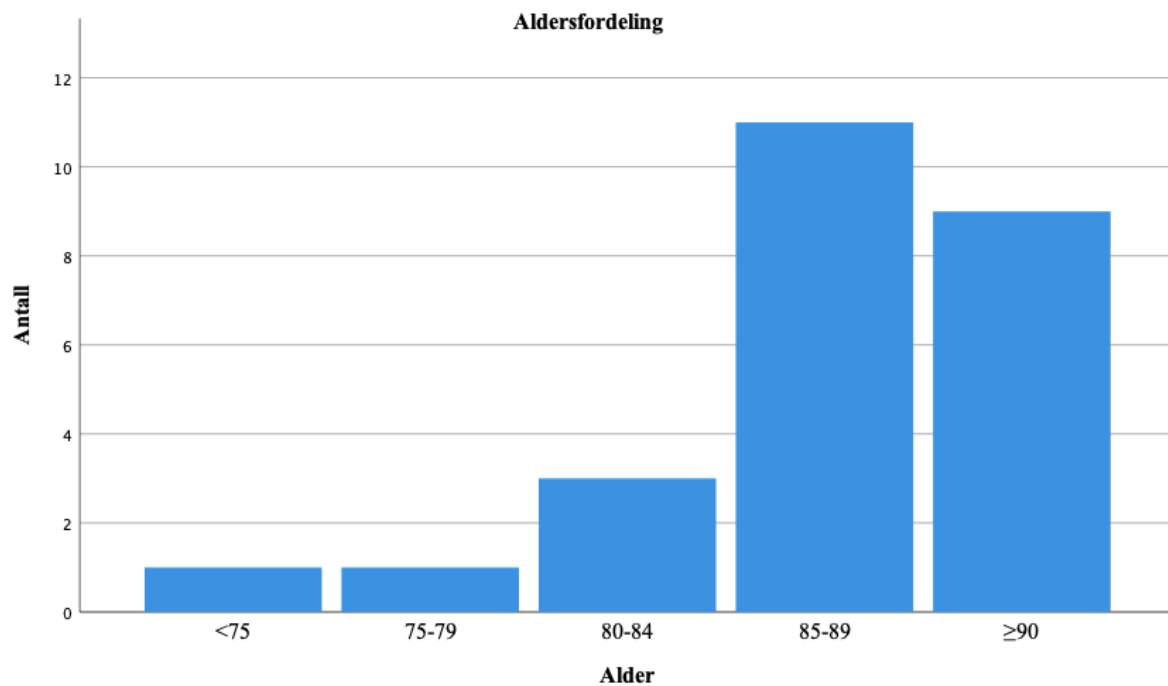


**Figur 4.** Overlevelseskurver for 148 pasienter basert på hvilken TAVI-tilgang som ble benyttet. Korsene i figuren indikerer sensurerte data. Log-rank test viser ingen signifikant forskjell mellom noen av gruppene med  $p$ -verdier  $>0,05$ .

## Spørreskjema

25 av 48 pasienter som var i live, besvarte spørreundersøkelsen om livskvalitet, hvorav 60% var kvinner og 40% var menn. På svartidspunktet hadde de en median alder på 88 år med interkvartilbredde på 3,5 år. Yngste deltaker var 74 år og den eldste 92 år. Gjennomsnittlig BMI var  $26 \pm 4$  kg/m<sup>2</sup>.

**Figur 5. Aldersfordeling på pasientene som besvarte spørreundersøkelsen**

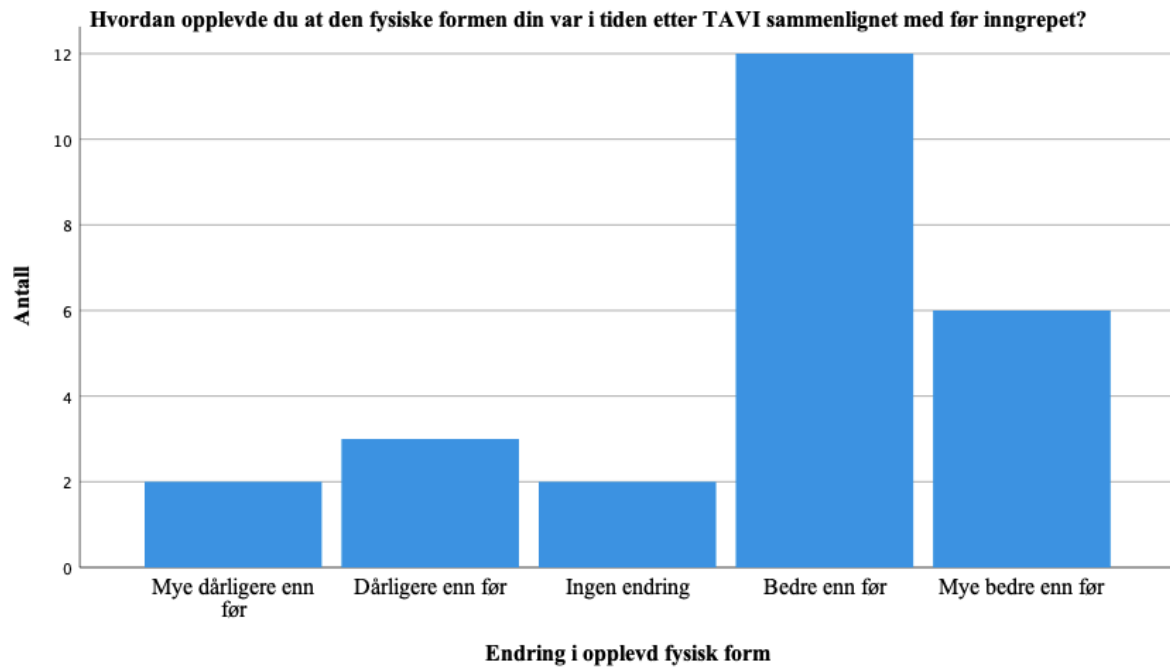


*Figur 5. Aldersfordeling på pasientene på tidspunktet de besvarte spørreundersøkelsen.*

## Opplevd endring i livskvalitet og fysisk form etter TAVI

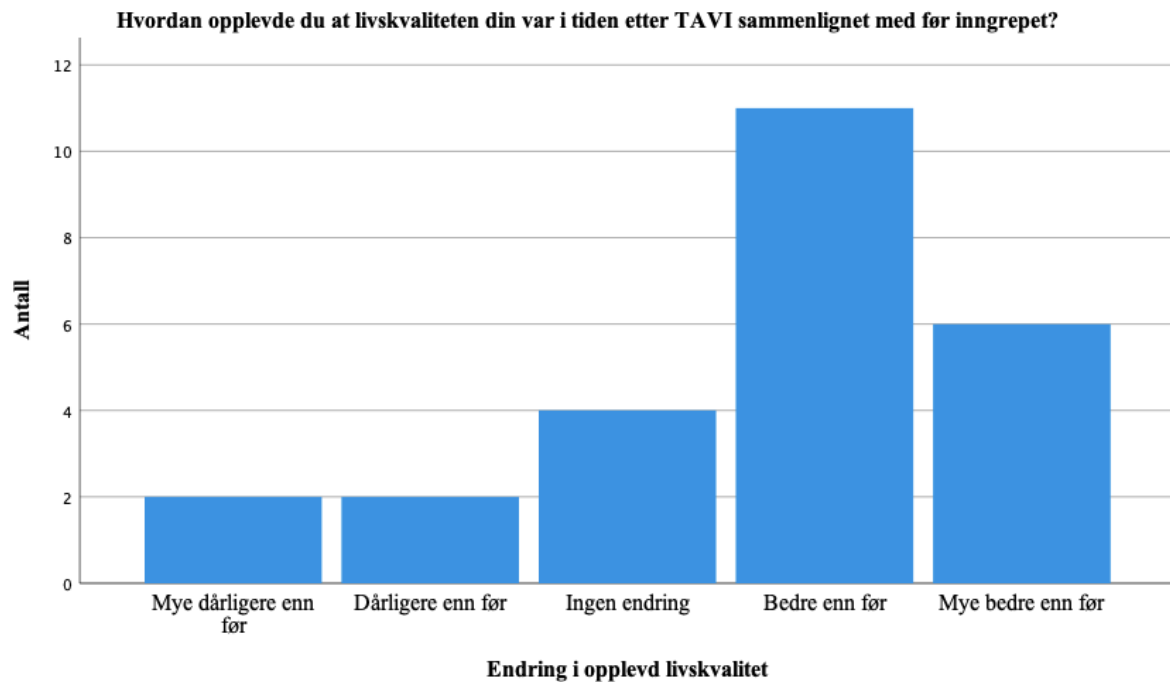
Deltakerne ble spurt hvordan de syntes sin livskvalitet og fysiske form var etter TAVI sammenlignet med før inngrepet. 18 (72%) av pasientene svarte at deres opplevde endring i fysisk kapasitet var bedre (48%) eller mye bedre (24%) etter gjennomgått TAVI. For opplevd endring i livskvalitet svarte 17 (68%) at livskvaliteten var bedre (44% bedre og 24% mye bedre).

**Figur 6. Opplevd fysisk form etter TAVI**



*Figur 6. Pasientene ble spurt hvordan de opplevde sin fysiske form i tiden rett etter TAVI.*

**Figur 7. Opplevd livskvalitet etter TAVI**

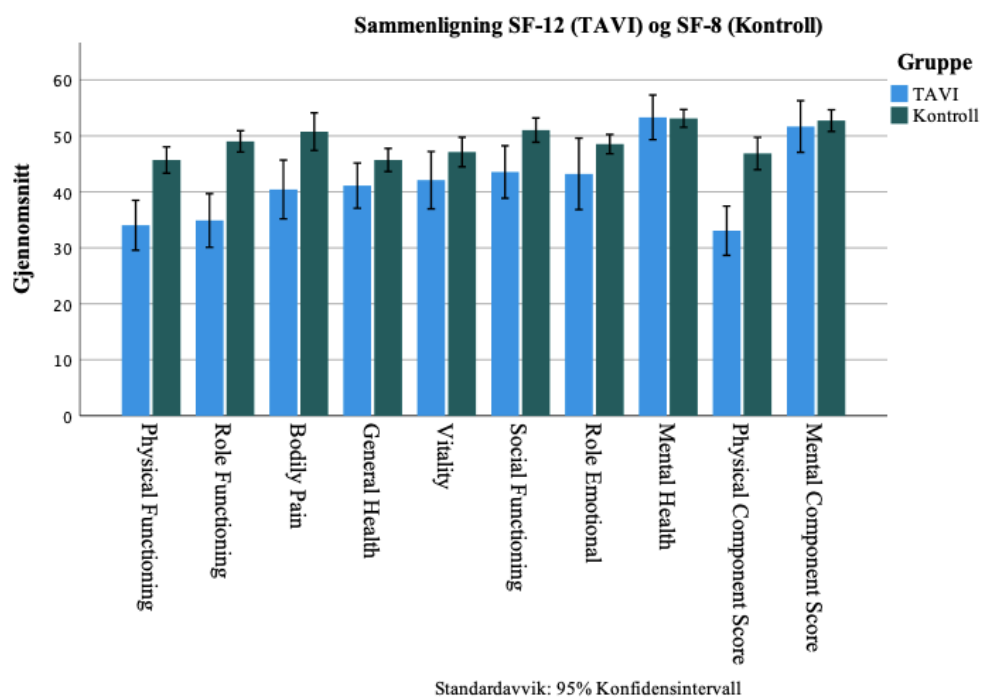


*Figur 7. Deltakerne ble spurt hvordan de opplevde sin livskvalitet i tiden rett etter TAVI.*

## Livskvalitet 5-9 år etter TAVI

24 av 25 pasienter besvarte nok spørsmål i SF-12v2 til at det ble beregnet scorere. Data fra SF-12v2 viste at 21 pasienter (88%) hadde lavere Physical Component Score (PCS) sammenlignet med en generell befolkning som ikke var justert for alder eller kjønn (18 mye lavere, 3 lavere). Tre pasienter (13%) hadde samme eller bedre PCS. 6 pasienter (25%) hadde lavere Mental Component Score (MCS) enn en generell befolkning (4 mye lavere, 2 lavere). 18 av pasientene (75%) hadde like god eller bedre MCS enn en generell befolkning.

**Figur 8. Sammenligning av livskvalitetsdata**



**Figur 8.** Sammenligning av verdier fra SF-12v2 fra TAVI-pasientene og SF-8 fra kontrollgruppa (Gen 100). Maksimal score er 100 for hver av kategoriene.

Figur 8 viser at TAVI-pasientene scoret dårligere enn kontrollgruppen fra Gen 100 på de fysiske kategoriene fra SF-spørreskjemaene, og like godt på de mentale kategoriene. Tabellen viser også mindre kroppslige smerter hos TAVI-gruppen. Kontrollgruppen fra Gen 100 er for øvrig forskjellig fra den generelle befolkningen det refereres til i avsnittet over.

## Diskusjon

I denne studien har vi sett på overlevelse og livskvalitet hos de 150 første TAVI-opererte pasientene ved St. Olavs Hospital. Overlevelsen var 49% etter 5 år, og 35% etter 7 år. Flertallet av pasientene svarte at de opplevde forbedring i livskvalitet (68%) og fysisk form (72%) etter gjennomgått TAVI. Sammenlignet med kontrollgruppen fra Gen 100 ser man at TAVI-pasientene scoret lavere på de fysiske kategoriene, men like bra på de mentale kategoriene. Hovedfunnene på overlevelse og endring i opplevd livskvalitet samsvarer med det man finner internasjonalt<sup>30, 31</sup>.

Da TAVI ble innført som et behandlingsalternativ til åpen operasjon i 2008, var det i begynnelsen eldre pasienter som var inoperable grunnet økt komorbiditet og høy alder som fikk tilbud om TAVI i stedet for åpen operasjon. Det var dermed de sykeste pasientene med høy operasjonsrisiko som gjennomgikk TAVI i begynnelsen. Etter noen år begynte en gradvis å tilby TAVI til eldre pasienter, som var operable, men med fortsatt høy operasjonsrisiko. Mortaliteten etter henholdsvis 30 dager og 1 år var høyere hos pasientene som gjennomgikk TAVI i 2008-2013, sammenlignet med de som gjennomgikk inngrepet i 2014-2017<sup>32</sup>. Endring i pasientpopulasjonen med mindre komorbiditet og lavere gjennomsnittsalder er den viktigste årsaken til redusert mortalitet. I tillegg ser det ut som mer erfarne operatører og bedre utstyr, deriblant klaffer med mindre ytre diameter som tillot femoral tilgang, også har spilt en rolle<sup>32</sup>.

Overlevelsesdata fra pasienter som har fått TAVI ved St. Olavs hospital indikerer at pasientene har minst like god overlevelse som det man ser i internasjonale studier. En stor studie fra 2015 viste overlevelse etter 5 år på 33%. Studien inkluderte pasientdata fra 25 ulike sykehus fra Canada, Tyskland og USA<sup>31</sup>. Pasientpopulasjonen er sammenlignbar med pasientene operert ved St. Olavs hospital, siden da begge hadde høy operasjonsrisiko. Pasientene i den internasjonale studien ble randomisert til enten TAVI eller SAVR (kirurgisk aortaklaffimplantasjon). Pasientene i den internasjonale studien hadde noe høyere gjennomsnittsalder (84 år) ved operasjonstidspunktet. Dette kan være en del av forklaringen på hvorfor de hadde lavere overlevelse enn pasientgruppen vi har undersøkt. Andre studier har vist tilsvarende overlevelse: 35% i live etter 5 år<sup>33</sup>, 31% i live etter 6 år<sup>20</sup>, 23% i live etter 7 år<sup>22</sup>.



Log-rank test viste ingen signifikante forskjeller mellom de ulike TAVI-tilgangene for 5-års overlevelse blant TAVI-pasientene ved St. Olavs hospital. En tidligere hovedoppgave ved NTNU viste for de samme TAVI-pasientene at de som ble behandlet med transfemoral tilgang hadde en signifikant bedre 3-års overlevelse sammenlignet med transapikal tilgang<sup>17</sup>. Internasjonalt har noen studier vist bedre overlevelse for transfemoral tilgang<sup>15, 16</sup>, mens andre ikke har påvist signifikant forskjell på overlevelse<sup>34</sup>. Internasjonale studiene har likevel vist at transfemoral tilgang er assosiert med bedre utfall i form av mindre komplikasjoner<sup>15</sup>.

Ifølge tall fra SSB lever 66 781 per 100 000 innbyggere i Norge ved 81 år, og 48 972 per 100 000 lever ved 86 år<sup>35</sup>. Dette gir en 5-års overlevelse på 73%. Det er 24% høyere enn hos pasientene i vår studie. Til sammenligning har ubehandlet alvorlig aortastenose en vesentlig dårligere prognose hvor det er estimert at 90% er døde i løpet av få år<sup>8</sup>. En studie viste 1-års mortalitet på 54,7%<sup>36</sup>, og en annen viste 3 års overlevelse på 21%<sup>37</sup>.

Majoriteten av pasientene svarte at de opplevde forbedring i livskvalitet (68%) og fysisk form (72%) etter gjennomgått TAVI. Andre studier som har sett på endring i livskvalitet etter TAVI fant lignende resultater<sup>38, 39</sup>. I den ene studien så man i tillegg på endring i livskvalitet opp mot ulike komplikasjoner det første året etter TAVI. Pasientene i denne gruppen hadde alvorlig aortastenose, med blodstrømhastighet på over 4,0 m/s. Man fant at flertallet av pasientene opplevde bedring av livskvalitet, og at den var størst hos pasientene som ikke hadde noen betydelige komplikasjoner. På den andre siden så man betydelig redusert livskvalitet hos pasientene som fikk store blødninger, alvorlig hjerneslag, akutt nyresvikt eller paravalvulær lekkasje i løpet av det første året etter inngrepet<sup>38</sup>. Livskvalitetsskjemaet som ble sendt ut i den store studien ble fylt ut av 2147 (63%) av pasientene, og spørreskjemaene vi sendte ut ble besvart av 25 personer (52%). Pasientene uten komplikasjoner fylte ut spørreskjemaet i noe større grad enn pasientene med komplikasjoner, men forskjellene var små (65% mot 60%)<sup>38</sup>. Det kan tenkes at det var de friskeste pasientene som i størst grad svarte på spørreskjemaene i studien vår også, og at dette resulterer i noe bedre resultater enn man hadde fått hvis alle pasientene hadde svart.

Resultatene fra SF-12 spørreskjemaet viste at de fleste TAVI pasientene hadde en lavere Physical Component Score (PCS) enn kontrollgruppen fra Gen 100. Dette er som forventet, siden pasientene i studien er eldre, komorbide pasienter. TAVI pasientene hadde derimot statistisk signifikant lavere score på kroppssmerte enn kontrollgruppen. På de mentale

kategoriene scoret TAVI pasientene like høyt som kontrollgruppen, og de fleste TAVI-pasientene scoret like høyt som en gjennomsnittlig befolkning på MCS. Det tyder på at TAVI pasientene har god mental helse til tross for relativt dårlig fysisk kapasitet og høy alder.

I en internasjonal studie som har undersøkt livskvalitet hos 3700 pasienter med gjennomgått TAVI fant man gjennomsnittlig PCS og MCS som samsvarer med resultatene i vår studie, deriblant at MCS er høyere enn PCS<sup>38</sup>. En noe lav PCS var som forventet, siden pasientene i studien var eldre, komorbide pasienter. De samsvarende funnene er med på å støtte opp om at TAVI-pasienter har god mental helse.

## Svakheter med studien

Livskvalitetsdata baserer seg på svar fra 25 av de opprinnelige 150 pasientene og vi kan derfor ikke trekke sikre konklusjoner på gruppenivå. Vi mangler data på halvparten av pasientene som var i live ved tidspunktet for studien. Dette var ikke uventet, da pasientene er eldre, komorbide pasienter. I tillegg ga REK godkjenning til kun en skriftlig påminnelse til pasientene om å fylle ut spørreskjemaene. Dette ble gjort via tekstmelding, og det var ikke mulig å finne mobilnummeret til alle pasientene. Pasientene som fikk TAVI var ikke randomisert. Kontrollgruppen fra Gen100 er yngre enn TAVI-gruppen, og ikke matchet mot komorbiditet.

Delen om opplevd endring i livskvalitet og fysisk form er retrospektiv og utsatt for hukommelseskjevhet (recall bias). Det hadde vært bedre å stille pasientene de samme spørsmålene kortere tid etter inngrepet. Det ideelle ville vært å gjennomføre SF-undersøkelser før og etter inngrep, samt ved jevne mellomrom i årene etter inngrepet.

## Konklusjon

Denne studien tyder på at overlevelsen hos de 150 første pasientene som ble behandlet med TAVI for alvorlig aortastenose ved St. Olavs hospital var minst like god som det man ser i internasjonale studier. Studien indikerer også at flertallet av TAVI-pasientene har hatt god mental helse etter inngrepet, og at de opplevde positiv effekt av inngrepet med hensyn på fysisk form og livskvalitet. Til tross for relativt lav svarandel i denne studien støtter resultatene opp om at TAVI er en meningsfull behandling for pasienter med alvorlig aortastenose og høy kirurgisk risiko.

# Referanser

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
2. Carità P, Coppola G, Novo G, Caccamo G, Guglielmo M, Balasus F, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(6):489-98.
3. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
4. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
5. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13 ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.
6. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):439-41.
7. Mordi I, Tzemos N. Bicuspid aortic valve disease: a comprehensive review. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012:196037.
8. Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
9. Otto CM, Baumgartner H. Updated 2017 European and American guidelines for prosthesis type and implantation mode in severe aortic stenosis. *Heart*. 2018;104(9):710-3.
10. Pfitzner J. Poiseuille and his law. *Anaesthesia*. 1976;31(2):273-5.
11. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569-82.
12. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(8):143-8.
13. Busund R. TAVI - Fra utprøvende behandling til rutineinngrep [Internett]. *Kirurgen.no*; 2016 [oppdatert 24. april 2016; hentet 13. januar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://kirurgen.no/fagstoff/thoraxkirurgi/tavi-fra-utprovende-behandling-til-rutineinngrep/>.
14. Ando T, Takagi H, Grines CL. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: a meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(3):484-92.

15. Kumar N, Khera R, Fonarow GC, Bhatt DL. Comparison of Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122(9):1520-6.
16. Reents W, Barth S, Griese DP, Winkler S, Babin-Ebell J, Kerber S, et al. Transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019;55(4):744-50.
17. Grue JF. TAVI ved St. Olavs hospital: Erfaringer fra de første 150 pasientene [Hovedoppgave]. Trondheim: NTNU; 2017.
18. WHO. WHOQOL: Measuring Quality of Life [Internett]. WHO; [hentet 12. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/tools/whoqol>.
19. Smith KW, Avis NE, Assmann SF. Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: A meta-analysis. *Quality of Life Research.* 1999;8(5):447-59.
20. Bouleti C, Himbert D, Iung B, Alos B, Kerneis C, Ghodbane W, et al. Long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2015;101(12):936-42.
21. Ciuca C, Fortuna D, Ferrari S, Salizzoni S, Grisoglio E, Punta G, et al. [Cognitive and quality of life trajectory after either surgical or transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016;17(12 Suppl 1):15s-21.
22. Murray MK, Hofmann E, De Rosa R, Mas-Peiro S, Seppelt P, Walther T, et al. Life beyond 5 Years after TAVI: Patients' Perceived Health Status and Long-Term Outcome after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Interv Cardiol.* 2019;2019:4292987.
23. Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):1-15.
24. Huded CP, Huded JM, Friedman JL, Benck LR, Lindquist LA, Holly TA, et al. Frailty Status and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2016;117(12):1966-71.
25. CERG. Generation 100: Does exercise make older adults live longer? [Internett]. Trondheim: CERG; 2020 [oppdatert 2020; hentet 24. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ntnu.edu/cerg/generation100>.
26. Optum. Deciding which short form survey to use [Internett]. Minnesota: Optum; [hentet 3. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.optum.com/content/dam/optum/resources/Manual%20Excerpts/Which-Survey-To-Use.pdf>.

27. Maurish ME. User's manual for the SF-12v2 Health Survey. 3 ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2012.
28. Jenkinson C, Layte R. Development and testing of the UK SF-12 (short form health survey). *J Health Serv Res Policy*. 1997;2(1):14-8.
29. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med*. 1997;19(2):179-86.
30. Ando T, Takagi H, Briasoulis A, Grines CL, Afonso L. Comparison of Health Related Quality of Life in Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2019;28(8):1235-45.
31. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, 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(9986):2477-84.
32. Wilhelmsen HW, Busund R, Steigen T. Transkateter aortaventilimplantasjon fra banebrytende intervensjon til strømlinjeformet prosedyre. *Hjerteforum*. 2018;31(1):9.
33. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, et al. 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):413-9.
34. Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbinger T, Heimeshoff M, Pilz L, et al. Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1).
35. Statistisk sentralbyrå. Døde [Internett]. Oslo: Statistisk sentralbyrå; 2020 [oppdatert 11. mars 2020; hentet 20. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.
36. Tang L, Gössl M, Ahmed A, Garberich R, Bradley SM, Niikura H, et al. Contemporary Reasons and Clinical Outcomes for Patients With Severe, Symptomatic Aortic Stenosis Not Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2018;11(12):e007220.
37. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmehl HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation*. 1982;66(5):1105-10.
38. Arnold SV, Zhang Y, Baron SJ, McAndrew TC, Alu MC, Kodali SK, et al. Impact of Short-Term Complications on Mortality and Quality of Life After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(4):362-9.

39. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, Nothroff J, Harnath A, Schikora M, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):257-64.

