

Ábendingar og árangur ósæðarlokuísetningar með þræðingartækni (TAVI) á Íslandi

Katrín Júniana Lárusdóttir¹

Hjalti Guðmundsson²

Árni Johnsen³

Martin Ingi Sigurðsson^{1,4}

Tómas Guðbjartsson^{1,3}

Ingibjörg Jóna Guðmundsdóttir^{1,2}

Katrín Júniana er læknanemi, aðrir höfundar eru læknar

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²hjartalækningadeild, ³hjarta- og lungnaskurðeild, ⁴svæfinga- og gjörgæsludeild Landspítala

Fyrirspurnum svarar Ingibjörg J. Guðmundsdóttir, ig@landspitali.is

Inngangur

Ósæðarlokuþrengsl eru algengasti hjartalokusjúkdómurinn á Vesturlöndum og þriðji algengasti hjarta- og æðasjúkdómurinn á eftir háþrýstingi og kransæðasjúkdómi.¹ Á Íslandi er algengi ósæðarlokuþrengsla samkvæmt hjartaómun 4,3% hjá einstaklingum yfir sjötugt en samhliða hækkandi aldri þjóðar má gera ráð fyrir að fjöldi þessara sjúklinga tvöfaldist á næstu 20 árum.² Meðal helstu einkenna eru mæði og önnur einkenni hjartabilunar, yfirlið og hjartaöng.³ Væg þrengsl valda yfirleitt óverulegum einkennum en þegar flæði skerðist yfir lokuna koma einkenni fram og versna oft hratt. Talið er að án meðferðar sé dánartíðni ósæðarlokuþrengsla allt að 50% innan árs eftir að einkenni koma fram.⁴ Hefðbundin meðferð við alvarlegum ósæðarlokuþrengslum hefur um áratuga skeið verið opin ósæðarlokuskiptaaðgerð (*surgical aortic valve replacement*, SAVR). Fjöldi rannsókna hefur sýnt góðan árangur aðgerðanna, meðal annars eins árs lifun yfir 90%.⁵ Engu að síður eru ósæðarlokuskipti stór skurðaðgerð þar sem tíðni fylgikvilla er talsverð. Dánartíðni innan 30 daga eftir ósæðarlokuskipti á Íslandi er 5,4% í nýlegri rannsókn, og er hún enn hærrí hjá eldri sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma.⁶ Í evrópskri rannsókn frá 2005 voru 33% aldriðra með alvarleg ósæðarlokuþrengsl ekki taldir skurðtækir vegna áhættu við aðgerð og því ekki teknir í ósæðarlokuskipti.⁷

Árið 2002 var framkvæmd í tilraunaskyni ný aðgerð við ósæðar-

ÁGRIP

INNGANGUR

Ósæðarlokuþrengsl eru algengasti lokusjúkdómurinn á Vesturlöndum. Hefðbundin meðferð við alvarlegum þrengslum hefur verið opin ósæðarlokuskipti en síðastliðin ár hefur ósæðarlokuísetning með þræðingartækni (TAVI) rutt sér til rúms hér á landi sem erlendis. Markmið rannsóknarinnar var að kanna árangur TAVI-aðgerða á Íslandi með áherslu á ábendingar, fylgikvilla og lifun.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Rannsóknin var afturskyggn og tók til allra TAVI-aðgerða sem framkvæmdar hafa verið á Íslandi frá janúar 2012 til loka júní 2020. Skráðir voru bakgrunnspættir sjúklinga, afdrif og fylgikvillar en einnig heildar lifun sem borin var saman við íslenskt viðmiðunarpýði af sama kyni og aldri. Meðal eftirfylgd var 2,4 ár.

NIÐURSTÖÐUR

Alls voru framkvæmdar 189 aðgerðir (meðalaldur 83 ± 6 ár, 41,8% konur), allar með sjálfþenjandi lífrænni gerviloku. Flestir sjúklingar (81,5%) höfðu alvarleg hjartabilunareinkenni (NYHA-flokkar III-IV) og miðgildi EuroSCORE-II var 4,9 (bil 0,9-32). Á hjartaóm skoðun fyrir aðgerð var hámarks þrýstingsfallandi að meðaltali 78 mmHg og lokuflatarmál 0,67 cm². Rúmlega fjórðungur (26,5%) sjúklinga þurfti ísetningu varanlegs gangráðs í kjölfar TAVI-aðgerðar. Aðrir fylgikvillar voru oftast æðatengdir (13,8%), en hjartaþröng greindist í 3,2% tilfella og heilablóðfall í 2,6%. Mikill randstæður leki við gerviloku sást hjá 0,5% sjúklinga. Dánartíðni innan 30 daga frá aðgerð var 1,6% (n=3) og lifun einu ári frá aðgerðadegi 93,5% (95% ÖB: 89,8-97,3). Heildar lifun var sambærileg lifun viðmiðunarpýðis af sama kyni og sama aldri (p=0,23).

ÁLYKTANIR

Árangur TAVI-aðgerða hér á landi er mjög góður, ekki síst þegar litið er til lágrar 30 daga dánartíðni og heildar lifunar sem var sambærileg og hjá viðmiðunarpýði. Auk þess var tíðni alvarlegra fylgikvilla lág.

lokuprengslum, svokölluð ósæðarlokuísetning með þræðingartækni, eða TAVI-aðgerð (*transcatheter aortic valve implantation*). Í þessum aðgerðum er lokunni komið fyrir með þræðingartækni, oftast í gegnum lærisslagæð. TAVI-lokur voru síðan þróaðar frekar og upp úr 2007 hófst markaðssetning á þeim en þá einkum í tengslum við alþjóðlegar rannsóknir. Í kringum árið 2012 var markaðssetning orðin almennari og hefur þróun TAVI-aðgerða verið hröð á seinustu árum og mikil aukning í fjölda aðgerða.⁸ Í fyrstu var TAVI-aðgerð aðeins gerð á sjúklingum með frábendingu fyrir opinni ósæðarlokuskiptaaðgerð; til dæmis vegna háls aldurs, annarra sjúkdóma eða sögu um fyrri hjartaaðgerð.^{9,10} Þetta var gert eftir að PARTNER-rannsóknin sýndi fram á betri árangur TAVI-aðgerðar í samanburði við lyfjameðferð eingöngu hjá þessum sjúklingahópi. Rannsóknir hafa síðan beinst að fleiri sjúklingahópum en þeim sem eru í mikilli áhættu við opna aðgerð og taldir óskurðtækir⁹⁻¹¹ yfir í sjúklinga í meðal áhættu¹² og á síðustu árum einnig þá sem teljast í lítilli áhættu.¹³⁻¹⁵ Þar sem TAVI-aðgerðir eru tiltölulega nýjar af nálinni eru langtímarannsóknir á árangri þeirra fáar en þær sem birst hafa benda til þess að árangur af þeim sé sambærilegur við opna aðgerð eftir 5 ár.¹⁶

Á Íslandi var fyrsta TAVI-aðgerðin gerð í janúar 2012 en síðastliðin ár hafa 30-40 aðgerðir verið gerðar árlega.¹⁷ Árangur þessara aðgerða hefur ekki verið kannaður áður hér á landi og markmið rannsóknarinnar að bæta úr því með áherslu á ábendingar, fylgikvilla og lifun.

Efniviður og aðferðir

Áður en vinna við rannsóknina hófst lágu fyrir öll tilskilin leyfi frá vísindasiðanefnd (VSN 10-009-V8-S1) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala.

Rannsóknin var afturskyggn og náði yfir alla sjúklinga (n=189) sem gengust undir TAVI-aðgerð á Íslandi frá því fyrsta aðgerðin var gerð í janúar 2012 til loka júní 2020. Listi yfir sjúklinga fékkst úr tveimur aðskildum skráum og voru þær bornar saman. Annars vegar var um að ræða sjúklingabókhalda Landspítala þar sem leitað var eftir aðgerðanúmeri fyrir ósæðarlokuísetningu með þræðingartækni (FMSD22). Hins vegar var leitað eftir aðgerðum í gagnagrunni hjartaþræðingadeildar Landspítala, sem er tengdur sænska SwedeHeart-gagnagrunninum og inniheldur meðal annars upplýsingar um allar TAVI-aðgerðir á Íslandi og í Svíþjóð.

Klínískar upplýsingar um sjúklinga fengust úr sjúkraskráum, aðgerðarlýsingum og SwedeHeart-gagnagrunninum. Skráðar voru upplýsingar um aldur, kyn og líkamsþyngdarstuðul (LBS), og einnig einkenni hjartabilunar eins og mæði sem metin var samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association). Hrumleiki (*frailty*) var metinn af hjartalækni út frá því hvort sjúklingur væri sjálfbjarga með athafnir daglegs lífs og hvort hreyfifærni væri skert. Göngupróf og öndunarmælingar voru framkvæmdar af sjúkrapjálfa og meðal annars reiknaður svokallaður FEV₁/FVC-stuðull. Staðlað EuroSCORE-II¹⁸ var reiknað fyrir alla sjúklinga en auk þess skráðar upplýsingar um áhættuþætti hjartasjúkdóma og fyrra heilsufar eins og háþrýsting, sykursýki, kransæðasjúkdóm, gáttatif og nýrnabilun. Einnig var skráð

hvort sjúklingur hefði útæðasjúkdóm, langvinnan lungnasjúkdóm og sögu um heilablóðfall eða postulínsósæð, en einnig hvort fyrri saga væri um opna hjartaaðgerð, kransæðavíkkun, belgvíkkun á lokunni eða ísetningu varanlegs gangráðs.

Úr tölvusneiðmyndum teknum fyrir aðgerð var skráð þvermál og flatarmál ósæðarlokubaug (*annulus*) og hvort ósæðarlokan væri tví- eða þríblöðku. Hjartaómskoðun var alltaf gerð fyrir aðgerð og mánuði eftir aðgerð þar sem skráður var hámarks- og meðal-þrýstingsfallandi (*gradient*) yfir ósæðarlokuna í mmHg. Einnig var skráð útfallsbrot (*ejection fraction*) vinstri slegils sem flokkað var >50% (eðlilegt), 40-49% (lækkað), 30-39% (skert) eða <30% (alvarlega skert), og hvort ósæðarlokuleki eða míturlokuleki væri til staðar. Lokuleki var kvarðaður í þriggja flokka kerfi; I, II eða III, þar sem I var smávægilegur eða lítill leki, II var meðal leki og III var alvarlegur leki. Randstæður lokuleki (*paravalvular leak*) eftir ísetningu var kvarðaður á sama hátt. Að lokum voru skráðar niðurstöður Nt-proBNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide*) í sermi fyrir aðgerð.

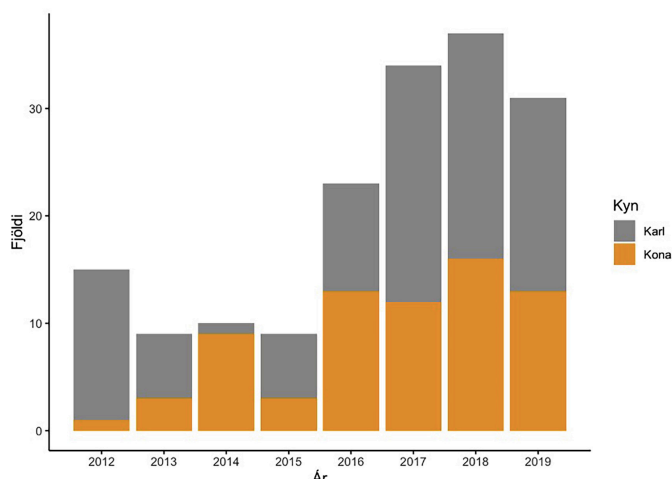
Síðastliðin ár hefur framkvæmd TAVI-aðgerða verið einfölduð talsvert á Landspítala. Í fyrstu 50 tilfellunum voru sjúklingarnir svæfðir en frá því í maí 2016 hefur eingöngu verið beitt slævingu. Aðgerðin er framkvæmd af tveimur hjartalæknum með aðstoð hjartaþræðingarteymis, svæfingalækis og svæfingahjúkrunarfræðings. Í öllum tilvikum var lokan þrædd í gegnum ástungu á lærisslagæð, nema í eitt skipti í vinstri viðbeinsslagæð (*subclavian artery*). Stífur vír er síðan lagður frá lærisslagæð inn í vinstri slegil og samanþjöppuð lokan í hulstri, dregin eftir vírnum og komið fyrir á sínum stað í ósæðarlokubaug. Þegar hulstrið er dregið til baka opnast lokan og þenst út inn í ósæðarloku sjúklings. Lokublöðin, sem eru saumuð á málmnet lokunnar, eru gerð úr gollurshúsi svína. Gervilokan situr heldur ofar en upprunaleg loka sjúklingsins (*supravalvular-lega*). Í öllum tilvikum voru notaðar sjálfþenjandi gervilokur frá Medtronic®, fyrst Corevalve® (n=52), en síðan nýrri gerðir eins og Evolute R® (n=83) og Evolut PRO® (n=54).

Afdrif sjúklinga og fylgikvillar innan 30 daga frá aðgerð voru metin, sem og eins árs og langtíma heildarlífur (*all-cause survival*). Við skilgreiningu á fylgikvillum var miðað við klíniska endapunkta VARC-2 (Valve Academic Research Consortium-2).¹⁹ Ef slævingu var beitt var skráð hvort svæfa þurfti sjúkling í miðri aðgerð, sem og ef breyta þurfti TAVI-aðgerð í opna hjartaaðgerð. Skráðir voru æðatengdir fylgikvillar, blæðingar, hjartaþröng (*tamponade*), hjartadrep, heilablóðfall (*stroke*), bráður nýrnaskaði og varanlegar gangráðsíssetningar. Æðatengdir fylgikvillar voru flokkaðir sem meiriháttar eða minniháttar og blæðing sem lífshættuleg (hjartaþröng eða æðatengd), meiriháttar eða minniháttar samkvæmt skilgreiningum VARC-2. Heilablóðþurrð var flokkuð í skammvinna heilablóðþurrð (TIA), ef einkenni hurfu innan 24 klukkustunda, eða heilablóðfall, ef einkenni voru viðvarandi.

Kreatínín-gildi fyrir og eftir aðgerð voru einnig skráð og bráður nýrnaskaði var skilgreindur út frá Acute Kidney Injury Network (AKIN) flokkuninni.¹⁹ Til viðbótar var blóðrauði fyrir og eftir aðgerð skráður og hversu margar einingar af rauðkornaþykki voru gefnar í tengslum við inngripid.

Til langtímafylgikvilla töldust hjarta-

Alls gengust 189 undir TAVI-aðgerð á tímabilinu, 110 karlar og 79 konur. Meðalaldur sjúklinga var 83 ± 6 ár. Að meðaltali voru gerðar 24 aðgerðir á ári á tímabilinu 2012 til 2019, en fyrstu 7 mánuði ársins 2020 var gerð 21 aðgerð.



Mynd 1. Árlegur fjöldi sjúklinga sem fór í TAVI-aðgerð á Landspítala 2012-2019. Sjúklingar sem gengust undir aðgerðina á fyrri hluta ársins 2020 (n=21) eru ekki sýndir á myndinni.

Tafla I. Bakgrunnspættir sjúklinga. Gefinn er upp fjöldi (%), meðaltal ± staðalfrávik eða miðgildi (bil).

	(n=189)
Aldur	83 ± 6
Kvenkyn	79 (41,8)
Líkamsþyngdarstuðull [kg/m ²]	28 ± 11
NYHA flokkun ^a	
I	5 (2,6)
II	18 (9,5)
III	122 (64,6)
IV	32 (16,9)
EuroSCORE II ^b	4,9 (0,9 - 32)
Kransæðasjúkdómur til staðar	97 (51,3)
Fyrri opin hjartaaðgerð	41 (21,7)
Fyrri kransæðavíkkun	63 (33,3)
Saga um heilablóðfall	21 (11,1)
Útæðasjúkdómur	25 (13,2)
Postulínsósæð ^c	2 (1,1)
Háþrýstingur	115 (60,8)
Gáttaflökt	51 (27,0)
Varanlegur gangráður	44 (23,3)
Saga um krónískan lungnasjúkdóm	24 (12,7)
FEV ₁ /FVC < 0,70 ^d	46 (24,3)
Sykursýki	37 (19,6)
Langvinn nýrnabilun	43 (23,2)
Hrumleiki til staðar ^e	42 (22,2)
Göngupróf (m/6min) ^f	310 ± 110
Blóðrauði (g/L)	129 ± 16
Se-kreatínín (µmol/L)	114 ± 50
Se-Nt-proBNP ^g (ng/L)	1100 (33-18000)

^aUpplýsingar um NYHA-flokk vantaði hjá 12 sjúklingum. ^bUpplýsingar um EuroSCORE II vantaði hjá 53 sjúklingum. ^cUpplýsingar um postulínsósæð vantaði hjá 15 sjúklingum. ^dLungnateppa á öndunarmælingum var skilgreind sem FEV₁ /FVC undir 70%. Niðurstöður öndunarmælinga vantaði hjá 21 sjúklingi. ^eUpplýsingar um hrumleika vantaði hjá 12 sjúklingum. ^fNiðurstöður úr gönguprófi vantaði hjá 71 sjúklingi. ^gUpplýsingar um Se-Nt-proBNP vantaði hjá 5 sjúklingum.

drep, heilablóðfall, æðatengdir fylgikvillar og fylgikvillar tengdir TAVI-loku, þar á meðal hjartapelsbólga (*endocarditis*), blóðsegarrek og vanstarfsemi gerviloku. Hluti breytanna var færður inn í SwedeHeart-gagnagrunninn í aðgerðinni en öðrum breytum var bætt við í þessari rannsókn.

Meðal eftirfylgnitími var 2,4 ár (bil 0-7,8) en samtals náði eftirfylgd 444 sjúklingaárum. Tölfræðiúrvinnsla var gerð í tölfræðiforritinu R, útgáfu 3.6.2 (R Foundation for Statistical Computing, 2016). Samfelldar normaldreifðar breytur eru gefnar upp sem meðaltöl með staðalfrávik eða miðgildi með bili. Flokkabreytur eru birtar sem fjöldi með tiltekið gildi. Heildarlífur var reiknuð með aðferð Kaplan-Meier og lífun íslensks viðmiðunarhóps af sama kyni og sama aldri metin með upplýsingum frá The Human Mortality Database.²⁰ Samanburður á lífunarkúrfum var gerður með log-rank prófi. Tölfræðileg marktækni miðaðist við p-gildi <0,05.

Niðurstöður

Alls gengust 189 sjúklingar undir TAVI-aðgerð á tímabilinu, 110 karlar (58,2%) og 79 konur (41,8%). Meðalaldur sjúklinga var 83 ± 6 ár (bil 67-93 ára). Að meðaltali voru gerðar 24 aðgerðir á ári (bil 9-37) á tímabilinu 2012 til 2019 (mynd 1), en fyrstu 7 mánuði ársins 2020 var gerð 21 aðgerð.

Tafla I sýnir lýðfræðilega þætti sjúklings, fyrri heilsufars sögu og aðra bakgrunnspætti. Samtals reyndust 81,5% sjúklinga í NYHA flokki III-IV og miðgildi EuroSCORE-II var 4,9 (bil 0,9-32). Rúmlega helmingur sjúklinga (51,3%) hafði sögu um kransæðasjúkdóm, 60,8% háþrýsting og um fjórðungur (27,0%) gáttaflökt. Útæðasjúkdómur var til staðar í 13,2% tilfella, tveir sjúklingar (1,1%) höfðu postulínsósæð, rúmlega fimmtungur (21,7%) hafði áður farið í opna hjartaaðgerð og þriðjungur (33,3%) í kransæðavíkkun. Tæplega fjórðungur sjúklinga (23,3%) var með ígræddan varanlegan gangráð fyrir aðgerð og tveir (1,6%) höfðu gengist undir belgvíkkun á ósæðarloku. Hlutfall sjúklinga sem höfðu langvinna lungnateppu samkvæmt öndunarmælingum (FEV₁/FVC <70%) var 24,3% en af þeim var aðeins helmingur með greindan langvinnan lungnasjúkdóm í sjúkraskrá. Sykursýki höfðu 19,6% sjúklinga og 23,2% nýrnabilun fyrir aðgerð. Hrumleiki metinn af hjartalækni var til staðar í 22,2% tilfella og að meðaltali gátu sjúklingar gengið 310 ± 110 metra (bil 0-590) á 6 mínútum. Nt-proBNP mældist með miðgildi 1100 ng/L (bil 33-18000).

Niðurstöður hjartaómskoðunar fyrir TAVI-aðgerð eru sýndar í töflu II. Alls höfðu 13 sjúklingar (6,9%) tvíblöðku ósæðarloku. Mælt lokufatarmál var að meðaltali 0,67 cm² og hámarks þrýstingsfallandi yfir ósæðarlokuna að meðaltali 78 ± 23 mmHg. Helmingur sjúklinga (51,9%) hafði eðlilegt útfallsbrot vinstra slegils (>50%) en 6,3% verulega skert útfallsbrot (<30%). Rúmlega helmingur (54,5%) sjúklinga var með vægan ósæðarlokuleka, 12,7% með meðal leka en einn sjúklingur (0,5%) alvarlegan leka. Stærð gerviloku var að meðaltali 29,5 mm (bil 23-34). Helmingur sjúklinga fékk 29 mm loku, um fimmtungur 26 mm loku og sama hlutfall 34 mm loku.

Niðurstöður hjartaómskoðunar mánuði eftir aðgerð má sjá í töflu III. Hámarks þrýstingsfallandi var að meðaltali 14 ± 7,3 mmHg. Samtals höfðu 61,4% sjúklinga eðlilegt útfallsbrot (>50%) og 2,6% verulega skert útfallsbrot (<30%). Vægur randstæður

Tafla II. Niðurstöður hjartaómskoðunar fyrir TAVI-aðgerð. Gefinn er upp fjöldi (%) eða meðaltal ± staðalfrávik.

	(n=189)
Tvíblöðku ósæðarloka ^a	13 (6,9)
Flatarmál ósæðarloku [cm ²]	0,67 ± 0,19
Hámarks þrýstingsfallandi [mmHg]	78 ± 23
Meðal þrýstingsfallandi [mmHg]	48 ± 15
Útfallsbrot	
> 50	98 (51,9)
40 - 49	66 (34,9)
30 - 39	13 (6,9)
< 30	12 (6,3)
Ósæðarlokuleki	
0	61 (32,3)
I	103 (54,5)
II	24 (12,7)
III	1 (0,5)
Míturlokuleki	
0	48 (25,4)
I	88 (46,6)
II	52 (27,5)
III	1 (0,5)

^aUpplýsingar um hvort ósæðarloka var tví- eða þríblöðku vantaði hjá 47 sjúklingum.

Tafla III. Niðurstöður hjartaómskoðunar mánuði eftir TAVI-aðgerð. Gefið er upp meðaltal ± staðalfrávik eða fjöldi (%).

	(n=189)
Hámarks þrýstingsfallandi [mmHg] ^a	14 ± 7,3
Meðal þrýstingsfallandi [mmHg]	9,0 ± 5,9
Útfallsbrot ^c	
> 50	116 (61,4)
40 - 49	18 (9,5)
30 - 39	8 (4,2)
< 30	5 (2,6)
Randstæður ósæðarlokuleki ^d	
0	38 (20,1)
I	142 (75,1)
II	5 (2,6)
III	1 (0,5)
Míturlokuleki ^e	
0	35 (18,5)
I	88 (47,8)
II	49 (26,6)
III	3 (1,6)

^aUpplýsingar um hámarks þrýstingsfallanda vantaði hjá 33 sjúklingum. ^bUpplýsingar um meðal þrýstingsfallanda vantaði hjá 130 sjúklingum. ^cUpplýsingar um útfallsbrot vantaði hjá 42 sjúklingum. ^dUpplýsingar um randstæðan ósæðarlokuleka vantaði hjá þremur sjúklingum. ^eUpplýsingar um míturlokuleka vantaði hjá 14 sjúklingum.

Tafla IV. Afdrif sjúklinga 30 dögum eftir TAVI-aðgerð. Gefinn er upp fjöldi (%) eða meðaltal ± staðalfrávik.

	(n=189)
30 daga dánartíðni	3 (1,6)
Æðatengdir fylgikvillar	
Alvarlegir	3 (1,6)
Minniháttar	23 (12,2)
Blæðing	
Lífshættuleg	7 (3,7)
Hjartaþröng	6 (3,2)
Æðatengd	1 (0,05)
Meiriháttar	0 (0)
Minniháttar	2 (1,1)
Rauðkornagjöf (einingar)	
2-4	21 (11,1)
>4	15 (7,9)
Skammvinn heilablóðþurrð (TIA ^a)	2 (1,1)
Heilablóðfall	5 (2,6)
Hjartadrep	1 (0,5)
Hemóglóbín	104 ± 17,3
Se-kreatínín (µmol/L)	120 ± 62,1
Bráður nýrnaskaði	
Stig 1	7 (3,7)
Stig 2	2 (1,1)
Stig 3	1 (0,5)
Bráðasvæfing	8 (4,2)
Gangráðsisetning eftir aðgerð (<30 daga)	50 (26,5)

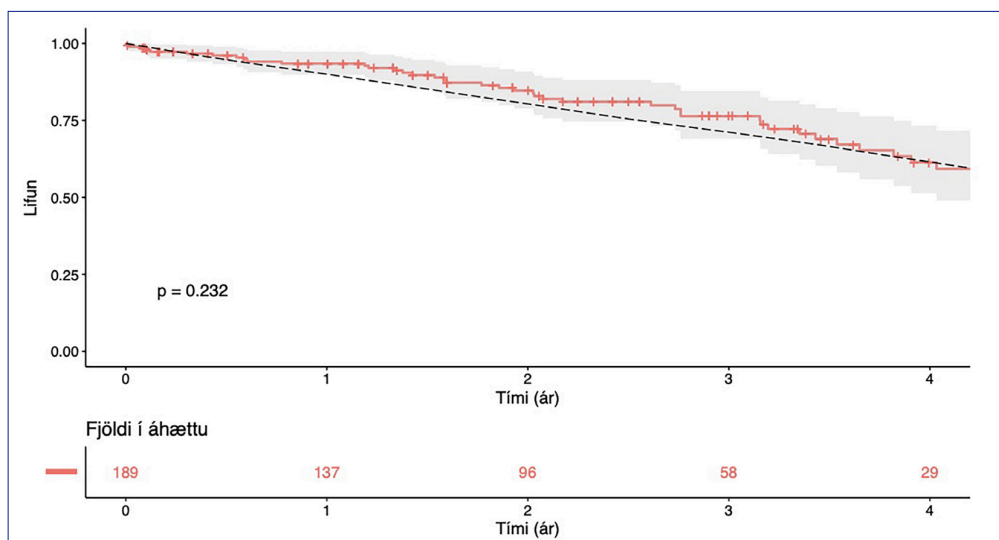
^aTransient ischemic attack

lokuleki eftir ísetningu sást hjá 75,1% sjúklinga eftir ísetninguna en einn sjúklingur (0,5%) hafði mikinn randstæðan leka.

Afdrif sjúklinga og fylgikvillar innan 30 daga frá aðgerð eru sýndir í töflu IV. Enginn sjúklingur lést í aðgerðinni sjálfri en þrír létust innan 30 daga frá aðgerð (1,6%), einn vegna heilablóðfalls, annar í kjölfar rifu á slegli og sá þriðji vegna hjartabilunar. Fylgikvillar voru oftast æðatengdir og tengdust þræðingu lokunnar í gegnum náraslagæðina. Flestir þeirra minniháttar (12,2%) en í þremur tilfellum alvarlegir (1,6%). Alls fengu 7 sjúklingar (3,7%) lífshættulega blæðingu en í þeim hópi voru 6 sjúklingar (3,2%) sem fengu hjartaþröng (*cardiac tamponade*) í kjölfarið. Samtals þurftu 15 sjúklingar (7,9%) á meira en fjögurra eininga rauðkornagjöf að halda, fimm sjúklingar (2,6%) fengu heilablóðfall og einn hjartadrep. Bráður nýrnaskaði eftir aðgerðina greindist í 5,8% tilfella, í öllum tilfellum vægur og ekki þörf á nýrnaskilun. Í 8 tilfellum (4,2%) þurfti að svæfa sjúkling eftir að hafa hafið aðgerð í slævingu. Alls þurftu 26,5% sjúklinga ísetningu varanlegs gangráðs eftir aðgerð (23,8% innan 30 daga). Miðgildi legutíma var 5 dagar en 51 sjúklingur (27,0%) var útskrifaður eftir þrjá daga eða skemur frá TAVI-aðgerð.

Af langtímafylgikvillum (meðaleftirfylgnitími 2,4 ár) fengu þrír sjúklingar staðfesta hjartapelsbólgu á TAVI-loku en einn fékk heilablóðfall tengt hjartapelsbólgunni. Þar að auki var einn sem fékk heilablóðfall, annar versnandi hjartabilun og þriðji hjartadrep.

Mynd 2 sýnir heildarlifun sjúklinga eftir TAVI-aðgerð með



Mynd 2. Heildarlifun sjúklinga (Kaplan-Meier) sem gengust undir TAVI-aðgerð (rauða lína, en gráa svæðið sýnir 95% öryggisbil), samanborið við íslenskt viðmiðunarþýði af sama kyni og sama aldri (svört lína). Neðst á myndinni er sýndur fjöldi TAVI-sjúklinga í áhættu á hverjum tíma.

Tafla V. Samanburður við helstu erlendu rannsóknir á TAVI-aðgerð með sjálfþenjandi gerviloku. Gefið er prósentu-lutfall eða meðaltal ± staðalfrávik.

	Reardon, et al. 2017 ²² (n=864)	Popma, et al. 2019 ¹⁴ (n=1403)	Adams, et al. 2014 ¹¹ (n=795)	Þessi grein, 2021 (n=189)
Tegund loku	Medtronic (Corevalve® og Evolut R®)	Medtronic (Corevalve®, Evolut R® og PRO®)	Medtronic (Corevalve®)	Medtronic (Corevalve®, Evolut R® og PRO®)
Meðalaldur, ár	80 ± 6,2	74 ± 5,8	83 ± 7,1	83 ± 5,9
NYHA III-IV	60,2	25,1	85,7	81,5
Áhættuskor (meðaltal)	11,9 ± 7,6 (logEuroSCORE)	1,8 ± 0,7 (STS skor)	17,7 ± 13,1 (logEuroSCORE)	6,9 ± 5,5 (EuroSCORE II)
30 daga dánarlutfall	2,2	0,5	3,3	1,6
1 árs dánarlutfall	6,7	2,4	14,2	6,5
Mikill randstæður leki	3,4	3,4	7,8	0,5
Heilablóðfall <30 daga	3,4	0,5	4,9	2,6
Alvarlegir æðatengdir fylgikvillar <30 daga	6,0	3,8	5,9	1,6
Ísetning varanlegs gangráðs	25,9	17,4	19,8	26,5

samanburði við íslenskt viðmiðunarþýði af sama kyni og sama aldri. Einu ári frá aðgerð reyndist lifun 93,5% (95% ÖB: 89,8-97,3) og ekki reyndist marktækur munur á heildarlifun TAVI-sjúklinga og viðmiðunarþýði á fyrstu fjórum árum frá TAVI-aðgerð (p=0,232, log-rank próf).

Umræður

Þessi afturskyggna rannsókn lýsir árangri allra TAVI-aðgerða sem framkvæmdar hafa verið á Íslandi. Í ljós kemur að árangur aðgerðanna er góður, bæði með tilliti til alvarlegra fylgikvilla innan 30 daga og heildarlifunar fyrstu árin eftir aðgerð.

Árangur TAVI-aðgerða á Íslandi er sambærilegur við helstu erlendar rannsóknir (tafla V). Þetta á við um tíðni alvarlegra

fylgikvilla en einnig reyndist 30 daga dánarlutfall lágt (1,6%) og heildarlifun sambærileg við íslenskt viðmiðunarþýði af sama kyni og aldri. Ísetning varanlegs gangráðs eftir TAVI-aðgerð var þó tíð (26,5%) en í samræmi við erlendar rannsóknir þar sem einnig var notuð sjálfþenjandi gerviloka (17,4-25,9%).^{12,14} Við mat á gangráðsi-setningu er notast við ákveðin viðmið um leiðslutruflanir eftir TAVI.²¹ Sjúklingar í okkar rannsókn voru ívið eldri en í sambærilegum erlendum rannsóknum og auk þess eru sjúklingar með miklar kalkanir í vinstri útstreymisrás oft útilokaðir frá þátttöku, en það eykur líkur á gangráðsþörf eftir aðgerðina. Flestir sjúklinganna höfðu flókna heilsufarssögu auk ósæðarlokuþengsla en þeir sem voru undir áttaræðu höfðu iðulega sögu um alvarlega sjúkdóma eða höfðu áður gengist undir opna hjartaaðgerð. Einnig er áberandi hversu mikil einkenni sjúklingarnir höfðu en 81,5%

höfðu mæði flokkaða í NYHA flokki III eða IV. Þetta endurspeglast einnig í háum Se-Nt-proBNP-gildum (miðgildi 1100 ng/L) fyrir ísetninguna en há gildi samræmast hjartabilun.

Rannsóknin tekur til allra sjúklinga sem gengust undir aðgerðina hérlendis fremur en til sérstakra áhættuhópa. Þannig voru í þýðinu bæði óskurðtækir sjúklingar, sjúklingar í mikilli áhættu (EuroSCORE-II >8%) og sjúklingar í meðal áhættu (EuroSCORE-II 4-8%).²² Þar að auki voru sjúklingar í lítilli áhættu (EuroSCORE <4%) en margir þeirra voru þátttakendur í framskyggri slembirannsókn sjúklinga yngri en 75 ára með ósæðarþrengsl, NOTION II, sem Landspítali tekur þátt í. Hafa ber í huga að áhættuskor, eins og EuroSCORE-II, eru takmörkunum háð og taka til að mynda ekki til ýmissa alvarlegra sjúkdóma eins og postulínsósæðar, gigt-sjúkdóma og ónæmisbælingar en þeir auka áhættu í bæði TAVI og opnum ósæðarloku aðgerðum.

Eftir TAVI-aðgerð mátti sjá bæði bætta starfsemi ósæðarlokunnar og hjartans þar sem hámarks þrýstingsfallandi lækkaði úr 78 mmHg niður í 14 mmHg, sem ekki er teljandi ósæðarlokuþrengsl. Auk þess reyndist útfallsbrot eðlilegt hjá 61,4% sjúklinga miðað við 51,9% fyrir aðgerð. Algengt var að sjúklingar hefðu vægan randstæðan gervilokuleka (75,1%) en 2,6% höfðu meðal leka og einn sjúklingur (0,5%) var með alvarlegan leka sem leiddi til hjartabilunar. Í erlendum rannsóknum þar sem notuð var sjálfþenjandi gerviloka er hlutfall vægs leka á bilinu 70,2% til 74,2% og alvarlegs leka á bilinu 0,1% til 1,7%.^{11, 12} Endurbætt hönnun TAVI-loka sem notaðar eru í dag hefur minnkað randstæðan leka.²³ Þannig er hægt að endurstæðsetja lokuna áður en hún er losuð ef staðsetning er ófullnægjandi (Evolut R®/Evolut PRO®). Auk þess hafa flestar lokurnar viðbótarþættingu að neðanverðu til að minnka randstæðan leka meðfram lokunni (Evolut PRO®) en hann er talinn geta aukið hættu á gangráðssetningu eftir aðgerð.²⁴

Hlutfall sjúklinga sem létust innan 30 daga (1,6%) reyndist lágt samanborið við erlendar rannsóknir^{12,25} og lægra en í íslenskri rannsókn á opnum ósæðarlokuskiptum (5,4%).⁶ Alvarlegir fylgikvillar voru sjaldgæfir en meðal þeirra voru meiriháttar æðatengdir fylgikvillar, lífshættulegar blæðingar, heilablóðfall og hjartadrep. Hjartaþröng mátti rekja til gangráðs- eða stýrivíra sem notaðir eru í aðgerðinni og ollu rifu á hjartavegg. Annaðhvort var gert við rifuna í opinni hjartaaðgerð eða dreni komið fyrir í gollurshúsinu á þræðingarstofu en eitt andlát innan 30 daga mátti rekja til þessa. Æðatengdir fylgikvillar voru í flestum tilfellum minniháttar, tengdir æðalokun eftir náraslíður. Þrír sjúklingar fengu meiriháttar æðatengda fylgikvilla.

Bráður nýrnaskaði mældist aðeins hjá 5,8% sjúklinga, hann var oftast vægur og enginn sjúklingur þurfti nýrnaskilun. Einn sjúklingur fékk þó tímabundið alvarlega bráða nýrnabilun (Se-kreatínin >3x grunn-gildi) sem lagaðist.

Lífun ári eftir aðgerð reyndist 93,5%, sem verður að teljast hátt hlutfall fyrir svo aldraða sjúklinga og sambærilegt við helstu rannsóknir erlendis (tafla V). Ekki reyndist marktækur munur ($p=0,23$, log-rank próf) á heildarlífum TAVI-sjúklinga samanborið við viðmiðunarþýði. Þó verður að hafa í huga að meðaleftirfylgd var aðeins rúm tvö ár.

Ljóst er að TAVI-aðgerðum mun fjölga hér á landi og allt útlit fyrir að sú þróun muni halda áfram vegna hækkandi meðalaldurs þjóðarinnar, ekki síst ef ábendingar vikka og fjármagn fæst til fleiri aðgerða. Rannsóknir sem einblína á sjúklinga í lágru áhættu hafa

sýnt góðan árangur, jafnvel betri en hjá sjúklingum sem gangast undir opin ósæðarlokuskipti.²⁶ Hins vegar er tíðni gangráðssetninga hærri en eftir opnar aðgerðir og eftirfylgdartími eftir TAVI í þessum rannsóknum er styttri en eftir opin lokuskipti.¹³ Fram til þessa virðist þó ekkert benda til annars en að ending TAVI-loka sé jafngóð og fyrir hefðbundnar lífrænar gervilokur.^{13,16} Áður en hægt er að mæla með notkun TAVI fyrir þorra sjúklinga undir 75 ára aldri og í lítilli áhættu þarf að kanna betur endingartíma gervilokanna sem notaðar eru í TAVI-aðgerðum og er fjöldi slíkra rannsókna í gangi.¹⁷ Einnig er mikilvægt að hafa í huga að yngri sjúklingar hafa oft tvíblöðkuloku þar sem árangur TAVI-aðgerða er síðri og aðgengi að kransæðum er erfiðara ef stoðnet lokunnar liggur yfir kransæðaropum. Líklegra er að ungir sjúklingar þurfi seinna á ævinni að fara í fleiri en eina loku aðgerð og þá getur verið heppilegra að fyrsta aðgerð sé hefðbundin opin aðgerð en ekki TAVI-aðgerð. Engu að síður er ljóst að framfarir eru örur í TAVI-aðgerðum, sem hefur gert þær öruggari og því fýsilegri fyrir stærri hóp sjúklinga.

Styrkleiki rannsóknarinnar er að hún tekur til allra sjúklinga sem gengust undir TAVI-aðgerð á tímabilinu hjá heilli þjóð. Þótt hún sé afturskyggn var hluti breytanna, það er þær úr SwedeHeart, skráður jafnóðum í rauntíma. Enn fremur var val á sjúklingum í aðgerðina breitt og einskorðaðist ekki við sjúklinga í ákveðnum áhættuhópi eins og sést í sumum erlendum rannsóknum.^{9,10,12,14,25,26} Þar að auki voru allar aðgerðirnar framkvæmdar á sömu stofnun af tiltölulega fáum læknum, sem stuðlar að samræmi milli aðgerða. Eftirfylgd fyrstu 30 dagana var í höndum aðgerðalækna, sem eykur nákvæmni skráninga fylgikvilla. Við mat á fylgikvillum var stuðst við alþjóðlegar skilgreiningar VARC-2 en þær er stuðst við í flestum sambærilegum TAVI-rannsóknum, sem auðveldar samanburð niðurstaðna. Til veikleika telst afturskyggn hönnun, sér í lagi skráning fylgikvilla, auk stutts eftirfylgnitíma. Þetta þýðir að tíðni langtímafylgikvilla er ekki jafn fullkomin og ef eftirfylgd væri lengri.

Þessi rannsókn sýnir að þótt Ísland sé fámennit land og landfræðilega einangrað er árangur TAVI-aðgerða hér á landi síst lakari en á stærri og sérhæfðari sjúkrahúsum erlendis. Val á sjúklingum virðist því í heild hafa tekist vel og teymið sem vinnur við aðgerðirnar hefur nauðsynlega færni og þjálfun sem þarf til að framkvæma þessar flóknu aðgerðir. Þegar horft er til framtíðar er ljóst að mikilvægt er að hjartateymið komist í sameiningu að bestu fýsilegu meðferð sjúklinga með alvarleg ósæðarlokuþrengsl hverju sinni, hvort sem um er að ræða TAVI-aðgerð, opna aðgerð eða lyfjameðferð eingöngu í þeim tilvikum þar sem ólíklegt er að loku aðgerð skili árangri.

Þakkir

Bestu þakkir fær allt það sérhæfða starfsfólk sem hefur komið að undirbúningi og framkvæmd TAVI-aðgerða frá 2012 sem og umönnun sjúklinganna og meðhöndlun í framhaldinu. Þakkir fá Sunna Rún Heiðarsdóttir og Árni Steinn Steinþórsson fyrir góða samvinnu og að lokum Gísli Tómas Guðjónsson fyrir tölfraeðiráðgjöf.

Greinin barst til blaðsins 1. október 2020, samþykkt til birtingar 25. janúar 2021.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2021.03.625

Indications and outcomes of TAVI (transcatheter aortic valve implantation) in Iceland

Katrín Júníana Lárusdóttir¹Hjalti Guðmundsson²Árni Johnsen³Martin Ingi Sigurðsson^{1,4}Tómas Guðbjartsson^{1,3}Ingibjörg Jóna Guðmundsdóttir^{1,2}

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Department of Cardiology, ³Cardiothoracic surgery, ⁴Anesthesia and Intensive Care, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland

Correspondence: Ingibjörg J. Guðmundsdóttir, ig@landspitali.is

Key words: *Transcatheter aortic valve implantation, aortic stenosis, indications, outcome, complications, survival.*

INTRODUCTION: Surgical aortic valve replacement (SAVR) has been the standard of treatment for aortic stenosis but transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is increasingly used as treatment in Iceland and elsewhere. Our objective was to assess the outcome of TAVI in Iceland, focusing on indications, complications and survival.

MATERIAL AND METHODS: This retrospective study included all TAVI-procedures performed in Iceland between January 2012 and June 2020. Patient characteristics, outcome and complications were registered, and overall estimated survival compared to an age and sex matched Icelandic reference-population. The mean follow-up was 2.4 years.

RESULTS: Altogether 189 TAVI procedures (mean age 83±6 years, 41.8% females), were performed, all with a self-expanding biological valve. Most patients (81.5%) had symptoms of severe heart failure (NYHA-class III-IV) and median EuroSCORE-II was 4.9 (range: 0.9-32). Echocardiography pre-TAVI showed a mean aortic-valve area of 0.67 cm² and a max aortic-valve gradient of 78 mmHg. One out of four patients (26.5%) needed permanent pacemaker implantation following TAVI. Other complications were mostly vascular-related (13.8%) but cardiac cardiac temponade and stroke occurred in 3.2 and 2.6% of cases, respectively and severe paravalvular aortic valve regurgitation in 0.5% cases. Thirty-day mortality was 1.6% (n=3) with one-year survival of 93.5% (95% CI: 89.8-97.3). Finally long-term survival survival of TAVI-patients was similar to the matched reference population (p=0.23).

CONCLUSIONS: The outcome of TAVI-procedures in Iceland is good, especially regarding 30-day mortality and long-term survival that was comparable to a reference population. Incidence of major complications was also low.

Heimildir

- Clavel MA, Pibarot P. A Decade of Revolutions in Calcific Aortic Stenosis. *Cardiol Clin* 2020; 38: xiii-xiv.
- Danielsen R, Aspelund T, Harris TB, et al. The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: The AGES- Reykjavík study. *Int J Cardiol* 2014; 176: 916-22.
- Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009; 373: 956-66.
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal R, et al. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: results from a cohort of 277 patients aged ≥80 years*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 722-7.
- Viktorsson SA, Helgason D, Orrason AW, et al. Favorable Survival after Aortic Valve Replacement Compared to the General Population. *J Heart Valve Dis* 2016; 25: 8-13.
- Viktorsson SA, Vidisson KO, Gunnarsdóttir AG, et al. Improved long-term outcome of surgical AVR for AS: Results from a population-based cohort. *J Cardiac Surg* 2019; 34: 1235-42.
- Iung B, Cachier AS, Baron G, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005; 26: 2714-20.
- Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018; 39: 2635-42.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-98.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-8.
- 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.
- Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation* 2019; 139: 2714-23.
- Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-15.
- Rogers T, Thourani VH, Waksman R. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Intermediate- and Low-Risk Patients. *J Am Heart Ass* 2018; 7: e007147.
- Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 799-809.
- Guðmundsdóttir JJ. TAVI aðgerðir - Ósæðarlökunisetning með þræðingartækni. *Reynslan á Íslandi og alþjóðleg þróun. Læknablaðið* 2017; 103: 221.
- Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 734-45.
- 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 (VARSC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: S45-S60.
- University of California BU, and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Human Mortality Database.
- Rodés-Cabau J, Ellenbogen KA, Krahn AD, et al. Management of Conduction Disturbances Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1086-106.
- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-91.
- Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 160-8.
- Hellhammer K, Piayda K, Afzal S, et al. The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Matched Comparison of the Evolut PRO and Evolut R. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 2314-22.
- 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.
- Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-705.