



**UiT** Norges arktiske universitet

Det Helsevitenskapelige Fakultet

**Postoperative ledningsforstyrrelser etter transkateter  
aortaventil-implantasjon ved Universitetssykehuset  
Nord Norge i perioden 2017-2020.**

En kvalitetssikringsstudie

Harald S. Isachsen

Masteroppgave i Medisin, august 2020

# Forord

Transkateter aortaventil-implantasjon (TAVI) er en mini-invasiv metode for implantasjon av biologisk aortaklaff ved aortastenose. Metoden ble anvendt klinisk første gang i 2002 og TAVI har åpnet et nytt kapittel i kardiologien. I 2008 ble TAVI, som første universitetssykehus i Norge, tilbudt ved UNN Tromsø. TAVI har siden begynnelsen blitt tilbudt pasienter med aortastenose som ikke var kandidater for åpen kirurgi pga. høy alder og/eller komorbiditet, og var i tidlig fase belemt med noe høy komplikasjonsrate. Siden har mange teknologiske utviklinger funnet sted, metoden har nå lav komplikasjonsfrekvens og TAVI har blitt gullstandard for pasienter med aortastenose med intermediaer til høy kirurgisk risiko. Veien frem til dit TAVI er i dag har ikke vært uten utfordringer, og fordi TAVI er et betydelig inngrep med mulighet for komplikasjoner og store økonomiske kostnader er det viktig å evaluere behandlingsresultatene og vurdere utviklingen over tid.

Hensikten med denne studien var å undersøke forekomsten av postoperative ledningsforstyrrelser, pacemakerbehov og mortalitet hos Universitetssykehuset Nord-Norges (UNN) TAVI-pasienter og se disse funnene i lys av tidligere studier av UNNs TAVI-pasienter og internasjonal litteratur. Det ble i tillegg gjort analyser av andre prosedyrekarakteristika og viktige komplikasjoner, som paravalvulær lekkasje (klaffe lekkasje på utsiden av den nye klaffeprotesen) og hjerneslag.

Arbeidet startet i høsten 2018 med prosjektbeskrivelse og arbeidsplan. På grunn av Covid-19 ble fristen for innlevering av masteroppgavene ble forlenget til høsten 2020.

Jeg vil rette en takk til min veileder Terje K. Steigen.

Harald S. Isachsen, Bodø 30. august 2020.

# Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag .....	IV
1.1	Forkortelser:.....	V
2	Introduksjon .....	1
2.1	Aortastenose .....	1
2.2	Transkateter Aortaventil-Implantasjon.....	2
2.3	Pre- og perioperative prosedyrer .....	3
2.4	Komplikasjoner .....	4
2.5	Hjertets Anatomi og Ledningsforstyrrelser .....	6
2.6	Begrunnelse for valg av problemstilling .....	7
3	Material og Metode .....	7
3.1	Pasientfaktorer .....	7
3.2	Elektrokardiografiske definisjoner .....	8
3.3	Ekkokardiografiske definisjoner.....	9
3.4	Biokjemiske definisjoner og metoder.....	9
3.5	Statistiske analyser .....	9
3.6	Etikk.....	10
4	Resultater.....	10
4.1	Populasjonen.....	10
4.2	Pasientkarakteristika.....	10
4.3	Liggedøgn.....	11
4.4	EKG-resultater, Grenblokk og PPI-insidens .....	11
4.5	Prosedyrekarakteristika .....	13
4.6	Ekkokardiografiske forandringer.....	14
4.7	Komplikasjoner .....	16
4.8	Biokjemiske endringer.....	16
4.9	Mortalitet .....	16

4.9.1	24-måneders mortalitet.....	16
4.9.2	12-måneders mortalitet.....	18
5	Diskusjon.....	20
5.1	Hovedfunn .....	20
5.2	Pasientkarakteristikker.....	20
5.3	Alder og komorbiditet .....	20
5.3.1	NYHA-klasse .....	20
5.3.2	Sengedøgn .....	21
5.4	EKG-forandringer og ledningsforstyrrelser.....	22
5.5	Permanent Pacemaker-Implantasjon .....	23
5.6	Paravalvulær lekkasje .....	24
5.7	Cerebrovaskulære hendelser.....	25
5.8	Biokjemiske endringer.....	25
5.9	Mortalitet .....	25
5.10	TAVI til lavrisiko og yngre pasienter? .....	26
5.11	Begrensninger ved Studien .....	27
6	Konklusjon .....	27
7	Referanser.....	29
8	Vedlegg .....	32
8.1	GRADE-Skjema .....	32

# 1 Sammendrag

**Bakgrunn:** Aortastenose (AS) er den vanligste klaffesykdommen og symptomatisk AS har dårlig prognose. Transkateter aortaventil-implantasjon (TAVI) er gullstandard for pasienter med symptomatisk aortastenose med moderat-høy operativ risiko. TAVI har siden 2008 blitt tilbudt ved UNN Tromsø og per mars 2020 har 675 pasienter fått TAVI ved UNN Tromsø.

**Hensikt:** Dette var en kvalitetssikring-studie som fokuserte på rutinene rundt TAVI ved UNN Tromsø, post-TAVI elektrokardiografi-forandringer, ledningsforstyrrelser, permanent pacemaker implantasjons-frekvens (PPI), biokjemiske og ekkokardiografiske data og mortalitet hos 292 TAVI-opererte pasientene ved UNN Tromsø. Disse funnene ble sammenlignet med tidligere publikasjoner fra UNN Tromsø og den internasjonale litteraturen.

**Metoder:** 320 pasienter operert i perioden 2017-2020 ble vurdert i denne studien. Pasientene ble inndelt i to grupper (gruppe 1 n=137, gruppe 2 n=155) utfra operasjonstidspunkt for å undersøke endringer over tid. Journalene ble gjennomgått for preoperative pasientkarakteristika, EKG-forandringer etter inngrepet, biokjemiske og ekkokardiografiske data, samt mortalitet. Statistiske analyser ble gjort i IBM SPSS Statistics 26.

**Resultater:** 292 pasienter ble inkludert. PPI-frekvensen har økt fra 1,8% i periode 2008-2013 til 9,9% i perioden 2017-2020. I perioden 2017-2020 hadde 25% nyoppstått venstre grenblokk ved utskrivelse og frekvensen falt fra 33,5% i gruppe 1 til 15,3% i gruppe 2 ( $p<0,001$ ). Moderate-store paravalvulær lekkasjer (PVL) falt fra gruppe 1 til 2 (16,2% vs. 8,0%,  $p=0,06$ ). Peri- og postoperative slag/TIA rammet 6 pasienter (2,1%) før utskrivelse. 12-måneders og 24-måneders mortalitet var på hhv. 9,9% og 13,4% og det var ingen signifikant forskjell mellom de som fikk PPI og de som ikke fikk PPI, de som fikk moderat-stor PVL, og hos de som fikk ballongekspanderende og selvekspanderende proteser.

**Konklusjon:** Nyoppstått venstre grenblokk ble registrert hos 25% av pasientene og frekvensen falt signifikant fra gruppe 1 til 2. Frekvensen av ny PPI lå på 9,9% før utskrivelse. Der var ingen mortalitetsforskjell mellom de som fikk PPI vs. ikke-PPI, ballong- og selvekspanderende proteser, og minimal til liten vs. moderat til stor PVL i dette materialet. Antall liggedøgn viste en nedadgående trend og samvarierer med økt PPI-frekvens.

## 1.1 Forkortelser:

AF:	Atrieflimmer	PM:	Pacemaker
AMI:	Akutt MyokardInfarkt	PPI:	Permanent Pacemaker-Implantasjon
AS:	Aortastenose	PVL:	ParaValvulær Lekkasje
AVB:	Atrioventrikulær-blokk.	RBBB:	Høyre grenblokk
AVB1;	AV-blokk grad 1	SAG:	Saltvann, Adenin, Glukose, Mannitol
AVB2:	AV-blokk grad 2	SAVI:	Surgical Aortic Valve Insertion
AVB3:	AV-blokk grad 3.	SEP:	SelvEkspanderende Protese
AVK:	Atrioventrikulærknuten	SSS:	Syk-sinus-syndrom
BEP:	BallongEkspanderende Protese	TAVI:	TransAortic Valve Insertion
CABG:	Coronary Artery Bypass Surgery	TIA:	Transitorisk Iskemisk Attakk
EKG:	ElektroKardioGraf	TTE:	TransTorakal Ekkokardiografi
LVOT:	Venstre ventrikkell utløpstraktus	UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
NYHA	New York Heart Association	VED:	Very early discharge
nLBBB:	Nyoppstått venstre grenblokk		
PAH:	Pulmonal Arteriell Hypertensjon		

## 2 Introduksjon

### 2.1 Aortastenose

Aortastenose (AS) er den vanligste klaffesykdommen i verden (1), og affiserer ca. 12% av personer  $\geq 75$  år i ulik grad. Om lag 3,4% av personer  $\geq 75$  år regnes for å ha alvorlig AS, og 2,6% for å ha alvorlig symptomatisk AS (2). AS skyldes gradvis forkalkning av klaffebladene som reduserer det effektive åpningsarealet i klaffen og er asymptomatisk frem til åpningsarealet i klaffen reduseres med  $\geq 50\%$ . Hos asymptomatiske pasienter er leveutsiktene like som hos jevnaldrende uten AS (3). For symptomatiske AS-pasienter er det ubehandlet en livstruende tilstand med mortalitet på linje med aggressive kreftsykdommer med opptil 50% 2-årsmortalitet (4, 5). Patofysiologien er i hovedsak at den trange aortaklaffen øker trykket i venstre ventrikkel som dermed leder til en adaptiv konsentrisk venstre ventrikkelhypertrofi og etter hvert hjertesvikt (6). Det er samvariasjon mellom AS og ledningsforstyrrelser fordi prosessen som stenoserer aortaklaffen også fører til kalkdeponering i de nærliggende ledningsstrukturene som kan forstyrre signaloverføringen fra sinusknuten til ventriklene og på sikt lede ledningsforstyrrelser (7). Symptombildet pasienten presenterer seg med preges av ulike grader av hjertesviktsymptomer, angina pectoris og pre-synkope/synkope (2). Risikofaktorer for å utvikle aortastenose er mange av de samme som for aterosklerose og er først og fremst høy alder, men omfatter også hypertensjon, hyperlipidemi, røyking (2) og overvekt (8). Dernest er kongenitale strukturelle klaffedefekter som uni-, bi- eller quadrikuspidativ aortaklaff en viktig risikofaktor og affiserer ca. 1-2% av befolkningen (9, 10). Bikuspidativ aortaklaff er den vanligste av disse, og utgjør over halvparten av kongenitale aortaklaff-deformiteter og fører til utvikling av AS omkring 20 år tidligere enn hos personer med trikuspidativ aortaklaff pga. raskere degenerasjon av klaffebladene (2). Med en aldrende befolkning og økende BMI er det forventet at prevalensen av aortastenose vil øke i fremtiden.

Diagnosen aortastenose stilles på bakgrunn av anamnese, kliniske funn og transtorakal dopplerekkokardiografi. Karakteristiske kliniske funn er systolisk bilyd med punktum maximum i 2. høyre interkostalrom med utstråling til carotidene. De ekkokardiografiske kriteriene for alvorlig aortastenose er at åpningsarealet er  $< 1 \text{ cm}^2$ , middelgradient over aortaklaffen  $\geq 40 \text{ mmHg}$  med en transvalvulær blodstrømhastighet  $> 4 \text{ m/s}$ .

Standardbehandlingen har siden 60-tallet vært åpen kirurgi, sternotomi med hjertelungemaskin og innsettelse av mekanisk eller biologisk klaffeprotese (11). Åpen kirurgi for AS er et omfattende

inngrep som mange av AS-pasientene ikke er egnet for pga. høy alder og/eller komorbiditet. Dette har derfor begrenset behandlingsmuligheter hos eldre og andre med betydelig komorbiditet.

## **2.2 Transkateter Aortaventil-Implantasjon**

Transkateter aortaventil-implantasjon (TAVI) er i dag en veletablert, skånsom, mini-invasiv kateterbasert metode for implantasjon av biologisk aortaklaff-protese hos pasienter med symptomatisk AS (12, 13). TAVI ble introdusert i 1989 av den danske legen Henning Rud Andersen og eksperimentelt utprøvd på griser (5). I 2002 ble TAVI første gang utført hos en pasient av den franske kardiologen Alain Cribier, da med transvenøs transseptal tilgang fra høyre ventrikel til aorta. TAVI ble senere tilbudt høyrisikopasienter som ikke var ansett som kandidater for åpen kirurgi (SAVI). I 2005 ble arteriell, retrograd transfemoral tilgang til aorta introdusert av den kanadiske intervensjons-kardiologen John Webb (5). Denne metoden er den foretrukne metoden i dag. Særlig pasienter med moderat og høy operasjonsrisiko, som ellers ikke er kandidater for åpen kirurgi (SAVI), vil kunne ha nytte av TAVI. Om lag 1/3 av pasienter >70 år med aortastenose faller i høyrisikokategorien pga. alder >75 år (5, 14) og/eller pga. tekniske hensyn som arrdannelse fra tidligere kirurgi eller aterosklerotisk aorta.

TAVIs mini-invasive kvaliteter og teknologiske forbedringer har åpnet dørene for at stadig flere pasienter tilbys inngrepet – også de i moderat og lav operativ risiko og pasienter under 75 år (15). Parallelt med utviklingen har mortaliteten og komplikasjonsraten falt pga. økt operatørerfaring, nye klaffepoteser og implantasjonssutstyr, samt mer presis pre-operativ kartlegging av anatomiske forhold, inkludert aortaannulus-størrelse ved CT cor (15). Det er gjort flere randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner ulike aspekter rundt klaffetyper, valg av tilgang, risikogrupper og aldersgrupper, samt metaanalyser av disse studiene. Sammenlignings- og beslutningsgrunnlaget rundt inngrepet blir stadig bedre og TAVI er av de mest undersøkte metoder for hjerte-intervensjon. En av de viktigste tidlige studiene var den randomiserte PARTNER 1-studien, publisert i 2010, som demonstrerte at TAVI ga betydelig bedret overlevelse, færre reinnleggelser og økt funksjonsnivå hos inoperable pasienter sammenliknet med optimal medisinsk behandling inkludert ballong-valvuloplastikk (4). Den randomiserte PARTNER 2-studien publisert i 2016 viste at TAVI ikke var dårligere enn SAVI når man evaluerte total 2-års mortalitet og slagrisiko hos AS-pasienter i intermediær operativ risiko (16). En metaanalyse fra 2019 analyserte 7 randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet TAVI med SAVI hos lavrisikopasienter og fant at TAVI førte til opptil



17% risikoreduksjon for total 2-årsmortalitet, samt reduksjon i risiko for flere alvorlige komplikasjoner, deriblant hjerneslag (17).

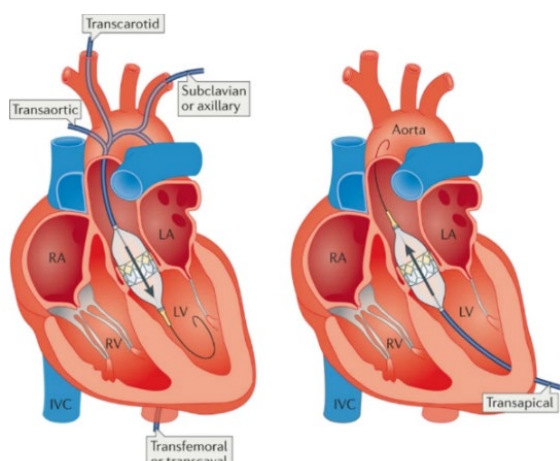
## 2.3 Pre- og perioperative prosedyrer

Preoperativt gjøres en serie av pasientundersøkelser for å kartlegge om og hvordan TAVI kan gjennomføres hos den aktuelle pasienten. Spirometri gjøres for å undersøke lungefunksjonen, koronar angiografi gjøres å undersøke pasientens koronarkar-status, transtorakal ekkokardiografi gjøres for aortaklaff-status, hjertefunksjon og for å estimere trykk i lungekretsløpet. Angiografisk Computer Tomografi (CT) utføres for å kartlegge pasientens karstatus i totalaorta og lyskekar og for måle størrelsen på aortaklaffen slik at adekvat protesestørrelse kan velges.

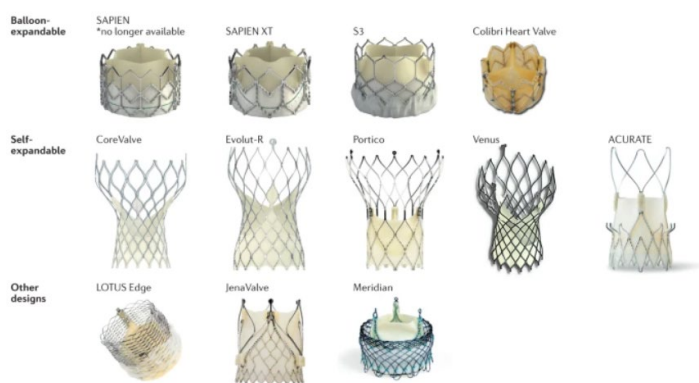
TAVI utføres nå som oftest i lokalanestesi og gjøres ved at det føres et kateter inn til venstre ventrikkels utløpstraktus (LVOT). Det legges en ledewire fra lysken til venstre ventrikkel. Klaffeprotesen, montert på et spesialkateter, føres så over ledewiren til LVOT hvor protesen så ekspanderes i den native klaffen. Den native klaffen presses til sidene og den nye biologiske stentmonterte protesen overtar klaffefunksjonen. Det er flere måter for å få protesen inn i LVOT (figur 1(18)). Den transfemorale tilgangen er den vanligste og gjøres ved punksjon av arteria femoralis communis hvor kateteret føres inn og ledes opp gjennom abdominalaorta til torakalaorta for å så komme frem til aortaklaffen. Dette er den foretrukne metoden på grunn av sin begrensede invasive natur og fordi den kan gjøres i lokalanestesi uten behov for intubasjon eller respirator. Hos ca. 15 % av pasientene anses ikke transfemoralruten som gunstig på grunn av slyngede kar, trange kar, aneurismer, eller utbredt aterosklerose (19), og andre tilganger må vurderes. Transapikal tilgang, gjennom brystveggen, ble mye brukt i de første årene TAVI ble utført, men denne kirurgiske metoden brukes stadig sjeldnere ettersom transarteriell tilgang nesten alltid lar seg gjennomføre. Den transaxillære/subclaviculære tilgangen anses av mange for å være den nest beste metoden etter transfemoralruten (19). Tilgangen gjøres ved at arteria subclavia punkteres og kateteret føres inn. Ved denne metoden er det viktig at atherosklerotiske plakk i overgangen mellom aorta og a. subclavia er identifisert da de kan løsne og embolisere til hjernen. Mens a. femoralis er et robust kar med velutviklet muskulært tunica media og fibrøst tunica adventitia, har a. subclavia mer elastiske kvaliteter som gjør den skjøre og dermed mindre egnet til TAVI (19). Disse tre metodene benyttes i den store majoriteten av prosedyrene. I motsetning til SAVI, trengs sjelden narkose eller hjerte-lunge-maskin ved TAVI. TAVI benytter biologiske klaffeprotoser der klaffebladene oftest er laget av

spesialbehandlet perikard fra ku eller gris (20) i motsetning til SAVI som kan benytte både mekaniske proteser og biologiske proteser.

I prinsippet er det to biologiske protesetyper for TAVI; ballongekspanderbare proteser (BEP) og selvekspanderende proteser (SEP). Det finnes mange produsenter og flere typer proteser innen disse to hovedgruppene (figur 2(18)). Den vanligste BEP nå er Edward Sapien 3 (Edward Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA) og består av tre klaffebalder fra kalveperikard montert på en ramme av kobolt og krom som ekspanderes ved ballonginflasjon under hurtigpacing av hjertet. Flere SEP finnes. Den som er mest brukt ved UNN er nå CoreValve Evolut R (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) som består av tre klaffebalder, laget av perikard fra gris, som er festet på en selvekspanderende nitinolramme (21).



Figur 1: Prinsippiske for ulike TAVI-tilganger og proteseplassering.



Figur 2: Oversikt over de noen av de ulike kaffetyperne. Ved UNN Tromsø benyttes Sapiens, Portico og CoreValve

## 2.4 Komplikasjoner

TAVI er ikke en komplikasjonsfri prosedyre. Ledningsforstyrrelser er de vanligste komplikasjonene etter TAVI ved at inngrepet kan indusere nye eller forverre allerede underliggende AV- eller grenblokkeringer (22) ved at protesen klemmer på atrioventrikulærknuten (AVK) og det intraventrikulære ledningsnettet (13, 23). Den totale insidensen av komplikasjoner har falt over de årene TAVI har vært utført (24), men insidensen av ledningsforstyrrelser er fremdeles høy, og kan til og med ha økt, til tross for teknologiske nyvinninger i proteser og teknikker, samt økt operatørfaring (12, 24-26). Perioperativ venstre grenblokk er regelen heller enn unntaket og oppstår hos >90% av pasientene (27), men det er viktig å bemerke at blokkeringen oftest er forbigående, og at metaanalyser viser at om lag 30% av pasientene har ny venstre grenblokk

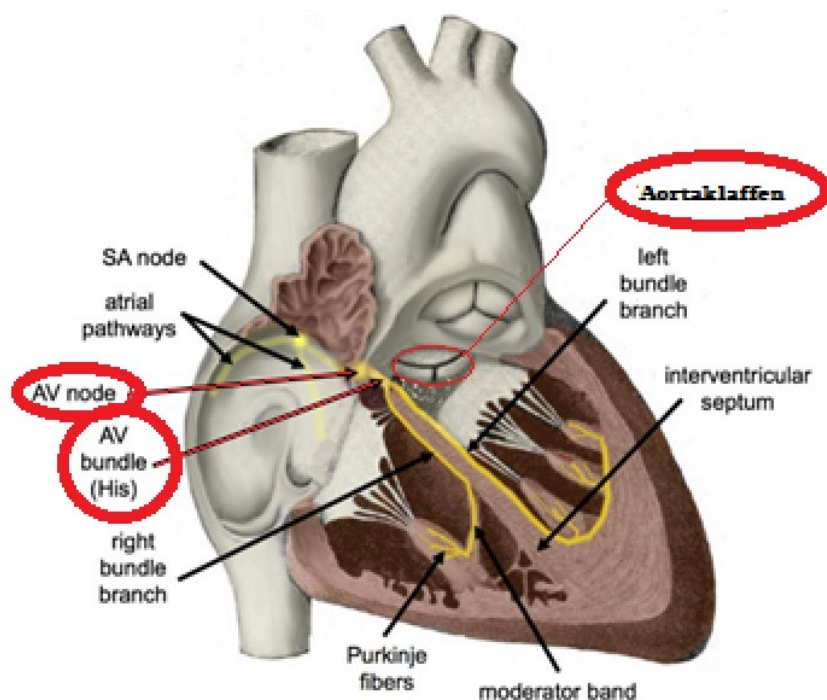
(nLBBB) ved utskrivelse (12). For øvrig varierer insidensen av nLBBB mellom forskjellige studier fra 4-65%. Dette kan tilskrives at studiene benytter ulike inklusjonskriterier og oppfølgingstid, ved at noen studier inkluderer forbigående grenblokk i sine tall, mens andre studier kun inkluderer permanent grenblokk, samt at protesetype og alderen og på studiene varierer (24). Uttalte ledningsforstyrrelser kan føre til behov for permanent pacemaker implantasjon (PPI). Det er i tidligere registerstudier vist at TAVI øker risikoen for PPI sammenliknet med SAVI (17, 28). Det er stor variasjon i PPI-frekvensen i litteraturen og PPI-insidensen ser ikke ut til å falle. Tidligere studier har vist at ca. 20% av pasienter blir pacemaker-trengende (13, 26, 29, 30) mot ca. 6-7% ved åpen kirurgi (13, 30). En del av denne diskrepansen kan skyldes at ulike sentre benytter ulike indikasjoner for PPI (24) og rapporterer ulik oppfølgingstid (5) slik at studiene derfor ikke er sammenlignbare. Et annet moment er at det har vært en teknologisk utvikling i protesetyper, og dette ser ut til å påvirke PPI-frekvensen. I tillegg reduseres stadig antall liggedøgn som og ser ut til å være assosiert med en økning i PPI-frekvens (24). Et av målene til denne studien var å se på insidensen av ledningsforstyrrelser etter TAVI ved UNN Tromsø, PPI-frekvens og på hvilken indikasjon PPI ble gjort, samt insidens av andre komplikasjoner.

En komplikasjon som er klart assosiert med økt mortalitet er paravalvulær lekkasje (PVL) (31). PVL oppstår når protesen ikke forseglar aortaostiet utenfor den implanterte protesen i tilstrekkelig grad slikt at noe av blodstrømmen fra venstre ventrikkel gå utenfor protesen i diastolisk fase av hjertesyklus og gi lekkasje av blod tilbake i venstre ventrikkel og volumbelaste hjertet. Årsakene til at PVL oppstår kan være at klaffen er for liten eller at den implanteres for lavt eller høyt i annulus. I de første årene, ble størrelsen på aortaannulus estimert med ekkokardiografi, men i de senere år har preoperativ CT hjerte blitt standard for å måle kaffestørrelse. PVL med hemodynamisk påvirkning (moderat og stor PVL) er ifølge litteraturen klart assosiert med økt mortalitet (31), og det har vært et fokusområde for industrien å lage proteser som reduserer eller eliminerer PVL.

Peri- og postoperative aterotrombotiske slag er en relativt sjelden, men fryktet komplikasjon. Tidligere studier har vist en 30-dagers slaginsidens på 4-6% (4, 16) som er høyere for TAVI enn for medisinsk behandling. Sammenliknet med SAVI er det for TAVI rapportert en lavere forekomst av slag med en relativ risikoreduksjon på ca. 20% (17). Andre komplikasjoner kan være tamponade å grunn av blødning til perikard, protese-embolisering, ventrikkelseptum-ruptur, aortaannulus-ruptur, postoperative infeksjoner og blødninger fra innstikkstedet (32).

## 2.5 Hjertets Anatomi og Ledningsforstyrrelser

For å forstå hvorfor arytmier oppstår etter TAVI, er det nødvendig å se nærmere på anatomen til hjertets ledningsnett. Atrioventrikulærknuten (AVK) ligger i Kochs triangel i høyre atrium og blir til His Bundt som så deler seg i høyre og venstre intraventrikulære grener som så fordeles i purkinjefibre (Figur 3, gjengitt med tillatelse(33)). Spontane depolariseringer skjer normalt i sinusknuten, og depolariseringssignalet løper utover i ledningsnettets og fører til kontraksjon i ventriklene. Venstre gren ligger overflatisk til på ventrikkelseptum. Protesen implanteres i venstre ventrikkels utløpstraktus (LVOT). Ledningsnettets strukturer og deres nære beliggenhet til protesens implantasjonssted, gjør de utsatt for at protesens radiære trykk klemmer direkte på AVK eller knutens omliggende strukturer og dermed klemmer av AVKs blodsirkulasjon (24, 34). I tillegg kan det oppstå subakutt ødem, hematomer og iskemi i vevet rundt protesen, og dette kan indirekte ha samme effekter (24, 26). AVKs lokalisasjon varierer mellom pasienter på en høyre-venstre-akse. Om lag 50% har en høyrebeliggende AVK, 30% har en venstrebeliggende AVK og 20% har en venstrebeliggende AVK kaudalt for aortaklaffens fibrøse septum. De to sistnevnte gruppene har økt risiko for AVK-affeksjon da knuten er mer eksponert for mekanisk traume fra protesen (26). Det finnes per i dag til vår kjennskap ikke mulighet for å preoperativt kartlegge hvilke pasienter som har de ulike anatomiske lokalisasjonene av AVK.



Figur 3: Prinsippskisse over viktige anatomiske strukturer i hjertets ledningsnett (merket gult) og deres lokalisasjon i forhold til TAVI-protesens innsetningssted i aortaannulus som gjør de utsatt for utilsiktet affeksjon fra protesen. Legg merke til AV-knuten (AV-node), His Bunt (Bundle of His) og aortaklaffen (merket rødt) og deres nære anatomiske relasjon til hverandre.

## **2.6 Begrunnelse for valg av problemstilling**

Det er relevant å gjøre evalueringsstudier av TAVI ettersom inngrepet forventes å bli stadig vanligere pga. økende alder og BMI i befolkningen og dermed økt prevalens av symptomatisk AS. Tidligere studier har vist en tendens til økning av pacemakerimplantasjon hos UNNs TAVI-pasienter og det er relevant å undersøke hvilke effekter dette kan ha på mortalitet. Å studere utviklingstrender i pasient- og prosedyrekarakteristikk er viktig for å kunne danne et informasjonsgrunnlag for å gjøre nødvendige fremtidige prosedyrejusteringer ut fra.

## **3 Material og Metode**

Dette er en retrospektiv studie av 320 AS-pasienter ved UNN Tromsø som gjennomgikk TAVI mellom januar 2017-mars 2020.

Journalgjennomgang ble gjort i det elektroniske journalsystemet DIPS. Journalene ble gjennomgått for å undersøke inntakjournal, epikrise, operasjonsnotater, siste 12-avlednings EKG før inntak og siste EKG før utskrivelse. I tillegg ble pre- og postoperativ ekkokardiografi og elektronisk laboratorieark gjennomgått og undersøkt for ekkokardiografiske og biokjemiske endringer før og etter inngrepet. Dataen ble ført i et anonymisert Excel-ark som inneholdt til sammen 62 variabler per pasient. Excel-arket ble siden eksportert til SPSS for statistiske analyser.

Pasientene ble inndelt i grupper ut fra årstall, der TAVI-pasientene i perioden 2017-2018 ble definert som gruppe 1 (n=137) og 2019-2020 som gruppe 2 (n=155) for å forenkle sammenlikning og anslå utviklinger over tid. Dødsdato ble notert ut fra opplysninger i DIPS per juni 2020 og ble notert som nærmeste hele måned.

Liggedøgn ble definert som antall netter innlagt ved Hjerteravdelingen slik det var notert i den første epikrisen etter TAVI. Denne studien tar altså ikke høyde for re-innleggelser og/eller overflytning til annen avdeling eller lokalsykehus som følge av behov for lengre rehabilitering eller komplikasjoner.

### **3.1 Pasientfaktorer**

Symptombelastning og funksjonsnivå av hjertesvikt ble definert ut fra New York Heart Association (NYHA)-klassifisering og klassifisert ut fra hva journalførende lege har skrevet, og der det mangler, ble NYHA-klasse tolket ut fra sykehistorien. Der det var tvil om NYHA-klassen, ble den lavest skrevne NYHA-klassen notert. Dersom både NYHA-klassifisering manglet og anamnesen var

utilstrekkelig, ble det notert som manglende data. Klassifiseringen var som følger: Klasse I; Ingen symptomer ved fysisk aktivitet. NYHA-Klasse II: Lett begrensning ved fysisk aktivitet, god dagligfunksjon. NYHA-Klasse III: Symptomer ved gange på flatmark, symptomfri bare i hvile, redusert dagligfunksjon. NYHA-Klasse IV: Symptomer i hvile, sterkt redusert dagligfunksjon.

Nyresvikt ble definert som at der må foreligge nyreskade med GFR-reduksjon som følger. Stadium 1: GFR > 90 ml/min. Stadium 2: GFR mellom 60-89 ml/min. Stadium 3: GFR mellom 30-59 ml/min. Stadium 4: GFR 15-29 ml/min. Stadium 5: GFR <15 ml/min.

Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) ble registrert som til stede eller ikke til stede, og ble ikke gradert etter alvorlighetsgrad. PAH ble definert som forhøyet trykk i pulmonalkretsløpet med pulmonalarterie middelarterietrykk >31mmHg. Der ekkokardiografisk numerisk eller skriftlig angivelse mangler, men PAH var notert sykehistorien, ble det notert som PAH.

Perifer arteriesykdom ble kodet som til stede eller ikke. Det ble kodet som til stede dersom pasienten hadde én eller flere av følgende diagnoser: claudicatio,  $\geq 50\%$  carotisstenose, tidligere eller planlagt operasjon i abdominalaorta, carotisarterier, femoralarterier eller mer distale arterier.

Diabetes mellitus ble notert som type 1 eller 2 utfra om pasienten har fått notert type 1 eller type 2 diabetes i sykehistorien.

### **3.2 Elektrokardiografiske definisjoner**

Det siste tilgjengelige 12-avleders EKG før operasjonen ble definert som at det var scannet i DIPS eller Compags og var tilgjengelig for vurdering. Det siste EKGs alder i antall dager forut for TAVI ble notert.

PQ-tid defineres som tiden fra starten av p-bølgen til starten av QRS-komplekset. Atrioventrikulær-blokk grad 1 (AVB1) defineres som konstant PQ-tid > 220ms. Atrioventrikulær-blokk grad 2 (AVB2) deles i Mobitz 1 og Mobitz 2; Mobitz 1 når PQ-tiden gradvis øker frem til et QRS-kompleks faller bort og Mobitz 2 når det er en konstant PQ-tid med plutselige QRS-bortfall. Atrioventrikulær-blokk grad 3 (AVB3) ble definert som når det ikke er kommunikasjon mellom AVK og ventriklene så p-bølgene kommer uavhengig av QRS-kompleksene.

Høyre grenblokk (RBBB) ble definert som QRS-bredde >120ms og RSR i V1-V3 med bred, slurete S-bølge i I, aVL, V5-6. Nyoppstått venstre grenblokk (nLBBB) ble definert som QRS-tid >120ms

med dominerende S i V1 og RSR' i V5 og som har oppstått etter TAVI og var til stede ved utskrivelse.

### **3.3 Ekkokardiografiske definisjoner**

Ejeksjonsfraksjon (EF) ble definert som den fraksjonen av endediastolisk volum som føres ut av venstre ventrikkel i systolen. Normalverdier ble regnet som 55-75%. EF ble klassifisert slik ekkokardiografioperatøren hadde notert i det første ekkokardiografiske postoperative journalnotat. Der det kun forelå ikke-numerisk tekstbeskrivelse, ble «normal EF» tolkes som 50-60%, «mildt unormal» tolket som 40-50%, «moderat unormal» 30-40% og «alvorlig unormal» 15-30%.

Graden av PVL ble definert som ingen (0), minimal/liten (1), moderat (2), stor (3) og meget stor (4) utfra hvilken beskrivelse ekkokardiografi-operatøren hadde anført i det postoperative ekkokardiografi-notatet. For praktiske formål fordeles også PVL i to grupper; ingen-minimal-liten og moderat-stor.

Middelgradient ble definert som gjeldende gradient i mmHg over aortaklaffen og ble notert slik det ble beskrevet av ekkokardiografioperatøren i siste ekkokardiografiske notat før TAVI og første notat etter TAVI.

### **3.4 Biokjemiske definisjoner og metoder**

Biokjemiske data ble notert slik de oppgis i pasientens laboratorieark i DIPS og ble analysert for hemoglobin (Hb), kreatinin og GFR og proBNP. Siste venøse blodprøve før TAVI og første blodprøve etter inngrepet ble prioritert. Der det mangler biokjemiske analyser ved innkomst, ble siste prøveresultat før TAVI valgt. Preoperativ proBNP ble kun inkludert dersom under 2 måneder siden prøvetaking før innleggelse, og evt. post-operativ proBNP ble ikke inkludert.

### **3.5 Statistiske analyser**

Alle statistiske analyser ble gjort i IBM SPSS Statistics 26. Adekvate T-tester ble brukt for å sammenlikne kontinuerlige normalfordelte variabler mellom gruppe 1 og 2 før og etter TAVI. Chi-kvadrat test ble brukt for å analysere forskjell mellom grupper i kategoriske variabler. Kaplan-Meier med log-rank-test ble benyttet for å sammenlikne mortalitet. Der det var formålstjenlig ble flere desimaler avrundet til én desimal. P-verdier  $<0,05$  ble regnet som signifikante. Kontinuerlige variabler er benevnt som gjennomsnittsverdier med standardavvik.

### 3.6 Etikk

Tillatelse til journaltilgang ble tildelt av Personvernombudet 18. januar 2019. Alle pasientdata var anonymisert.

## 4 Resultater

### 4.1 Populasjonen

Totalt 320 pasienter ble vurdert og 292 pasienter ble inkludert. Syv pasienter ble ekskludert pga. skifte av gammel klaff, én pasient pga. TAVI for mitralstenose og 20 pasienter var det ikke journaltilgang til pga. feil pasientopplysninger eller at pasienten hadde motsatt seg journalinnsyn. 78 av de inkluderte pasientene ble operert i 2017 (26,5%), 77 i 2018 (26,4%), 103 i 2019 (35,3%) og 34 i 2020 (11,6%).

### 4.2 Pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika oppsummeres i tabell 1. Yngste pasient var 50 år, eldste 96 år. Menn utgjorde 51% av kohorten. Menn hadde gjennomsnittsalder  $80,2 \pm 6,5$  år, mens kvinner var  $82,4 \pm 6,1$  år, 2,2 år eldre enn menn ( $p < 0,001$ ), og denne forskjellen var uforandret i perioden 2017-2020. BMI ligger på  $26,9 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8$ , laveste 16,6 og høyeste 42,4, og uendret i gruppe 1 og 2. 24 pasienter (8,2%) hadde pacemaker fra før. 73,4% av pasientene tilhørte NYHA-klasse III og IV. Hva angår komorbiditet, var den eneste signifikante forskjellen mellom gruppene at gruppe 2 har høyere andel av hypertensjonsbehandlede pasienter.

Baseline-karakteristikker	Total, n = 292	Gruppe 1 (2017-18)	Gruppe 2 (2019-20)	p-verdi
Alder	81,3	81,5	81,1	0,62
Kjønn, menn, %	51	53,5	48,2	0,40
NYHA	2,79	2,80	2,78	0,39
- Klasse I	4,3	5,5	2,9	
- Klasse II	22,3	20,3	24,8	
- Klasse III	67,4	66,4	68,6	
- Klasse IV	6,0	7,8	3,8	
Middelgradient før, mmHg	52,83	52,81	52,85	0,98
EF, preoperativt %	$52,2 \pm 11,9$	$52,2 \pm 11,6$	$52,1 \pm 12,3$	0,97
Hypertensjonsbehandling, %	73,3	68,4	78,8	<0,05
Kolesterolsenkende, %	60,8	63,2	57,7	0,44
Atrieflimmer, %	39,4	39,4	39,4	0,35
CABG, %	20,2	24,5	15,3	0,51
Kroniske luftveissykdommer, %				0,22
- KOLS	20,6	19,4	22,6	
- Astma Bronkiale	3,4	1,9	5,1	
- Lungefibrose	1,4	0,6	2,2	
Slag/TIA, %	16,1	14,8	17,5	0,54
Pulmonal hypertensjon, %	29,1	27,1	31,4	0,42
Diabetes Mellitus, %	20,5	30,2	19,7	0,70
- Type 1, %	1,0	0,6	1,5	

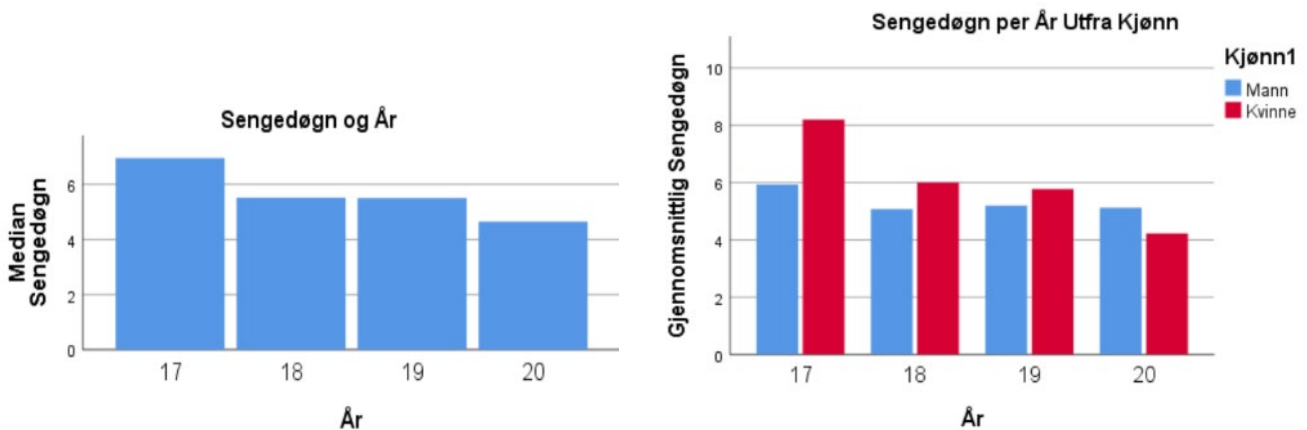
Tabell 1: Tabell med oversikt over preoperative karakteristika for UNNs TAVI pasienter stratifisert etter operasjonsår i gruppe 1 (2017-2018) og gruppe 2 (2019-2020). Verdier er oppgitt prosenter.



- Type 2, %	19,5	20,6	18,2	
Nyresvikt				0,56
- Grad 1, %	6,2	5,2	7,3	
- Grad 2, %	51,4	54,8	47,4	
- Grad 3, %	26,7	27,1	26,3	
- Grad 4, %	9,2	7,7	10,9	
- Grad 5, %	1,7	1,9	1,5	
Koronararterie-sykdom, %	49,3	48,4	50,4	0,74
BMI	26,9	26,9	27,0	0,91
Perifer arteriesykdom	15,8	13,5	18,2	0,27

### 4.3 Liggedøgn

Antall liggedøgn år for år oppsummeres i figur 4 og tabell 4, og viste en nedadgående trend fra  $7,9 \pm 6,3$  netter i 2017 til  $4,7 \pm 1,8$  i 2020. Det var en ikke-signifikant kjønnsforskjell for hele perioden der menn hadde færre liggedøgn enn kvinner ( $5,4 \pm 2,2$  vs.  $6,2 \pm 5,7$ ,  $p=0,09$ ).



Figur 4: Stolpediagram som viser gjennomsnittlige antall liggedøgn år for år for UNNs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020.

Figur 5: Stolpediagram som viser kjønnsforskjell i gjennomsnittlig antall liggedøgn år for år for UNNs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020. Forskjellene er ikke-signifikante.

### 4.4 EKG-resultater, Grenblokk og PPI-insidens

EKG-resultater er oppsummert i tabell 2 og tabell 3. Det siste EKG før innkomst var i snitt  $24,7 \pm 30,5$  dager gammelt, og her var det en signifikant reduksjon fra gruppe 1 til gruppe 2 ( $29,8 \pm 32,7$  vs.  $19,0 \pm 26,9$ ,  $p=0,003$ ) som uttrykk for at det blir vanligere å ta EKG ved innkomst samt at det oftere lagres digitalt slik at det var tilgjengelig for vurdering. Totalt 150 pasienter (51,2%) fikk EKG ved innleggelse, og her ble det sett at det i 2020 har steg til 82,4%. En pasient hadde ikke tilgjengelig EKG verken før og etter inngrepet. En annen pasient hadde feil pasients EKG scannet inn i journalen.

Samlet PQ-tid økte med 10,7ms fra 185,2ms til 195,9ms ( $p<0,001$ ) etter inngrepet hos gruppen uten atrieflimner. Menn hadde høyere baseline for PQ-tid enn kvinner ( $194,4 \pm 40,2$ ms vs.  $175,4 \pm 30,4$ ms,

p<0,001). Etter inngrepet økte PQ-tid hos menn til 205ms mens det hos kvinner økte til 187ms (p<0,01). Dette tilsvarer en netto økning på 4,8% for menn og 6,8% hos kvinner. For BEP var det en økning fra 183,6 ± 37,7ms til 200 ± 77,3ms (p=0,008). For SEP var det en ikke-signifikant økning fra 182,2 ± 35,0ms til 194,6 ± 43,3ms, p=0,06.

For hele kohorten økte QRS-tid fra 111,3 ± 27,2 ms til 127,6 ± 32,4 ms, (p<0,001). QRS-tid for de som ikke fikk pacemaker økte fra 107ms til 122,8ms (p<0,001). Blant de som fikk pacemaker etter inngrepet økte PQ-tid fra 190,2±50,5ms til 202,3±46,8ms. Det ses en ikke-signifikant forskjell i økning av QRS-tid mellom BEP og SEP på hhv 127,3±31,7 vs. 129,3 ± 35,4, p=0,8.

73 pasienter (25%) hadde nLBBB ved utskrivelse. I gruppe 1 hadde 37% nLBBB ved utskrivelse og i gruppe 2 17,9%. 3 pasienter (1%) fikk nyoppstått høyre grenblokk.

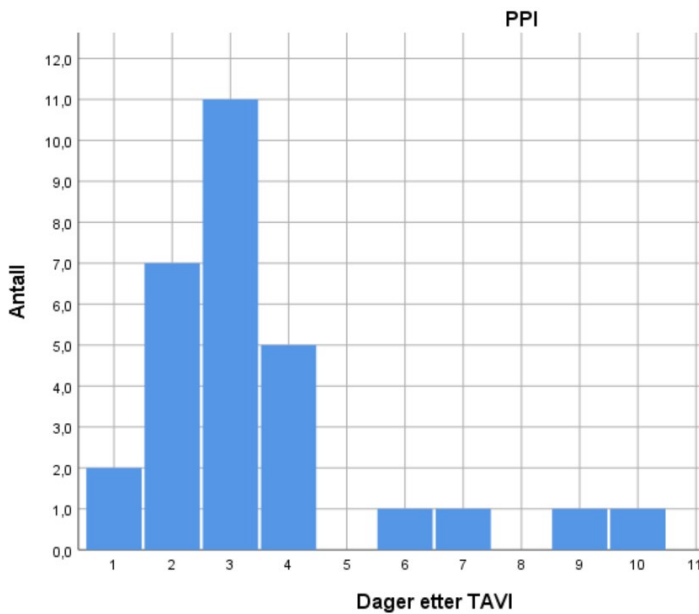
Totalt 29 pasienter (9,9%) endte opp med ny pacemaker etter inngrepet før utskrivelse. I gruppe 1 var det 14 pasienter (9,0%) og i gruppe 2 15 pasienter (10,9%) som fikk PPI. 16 menn (10,7%) og 13 kvinner (9,1%) fikk PPI. Blant de som fikk BEP fikk 23 pasienter (9,7%) PPI og blant SEP fikk 6 pasienter (10,9%) PPI. Totalt AV-blokk (AVB3) var indikasjon i 92,9% av tilfellene i gruppe 1 og 80% av tilfellene i gruppe 2. Tidspunkt for PPI er oppsummert i figur 6.

EKG-karakteristika	Total	Gruppe 1 (2017-2018)	Gruppe 2 (2019-2020)	P-verdi
EKG-alder før	24,38±30,5	29,8±32,7	19,0±26,8	0,003
PQ-tid (uten AF og PM)				<0,001
- Før	184,6±38,0	179 ± 29,8	190,1 ± 42,1	
- Etter	196,9±41,3	184,6 ± 35,2	205,7 ± 46,9	
QRS-tid (uten PM)				<0,001
- Før	108,5±24			
- Etter	125,7±31			
RBBB før, %	8,2	10,3	5,8	0,10
LBBB før, %	11,3	8,4	14,6	0,10
Ny pacemaker	9,9	9,0	10,9	0,60
PM-indikasjon, %				0,57
- AVB2	3,4	0	6,7	
- AVB3	86,2	92,9	80,0	
- SSS	6,9	7,1	6,7	
- Trifascikulær blokk	3,4	0	6,7	
Ny AVB, %.	22,0	18,2	26,4	0,51
- AVB1	15,3	11,7	20	
- AVB2	1	0	1,6	
- AVB3	11,6	10	9,6	
nLBBB, %	25%	33,5	15,3	<0,001

Tabell 2: Tabell med oversikt over EKG-karakteristika slik de fordeler seg mellom gruppe 1 (2017-2018) og gruppe 2 (2019-2020).

Ledningsforstyrrelser og PPI	Totalt	Ballongekspanderende protese	Selvekspanderende protese	P-verdi
Nyoppstått AVB, %	17,6	16,7	21,8	0,6
- Ingen AVB	82,4	83,3	78,2	
- AVB1	9,3	9,0	10,9	
- AVB2	0,7	0,4	1,8	
- AVB3	7,6	7,3	9,1	
nLBBB, %	25,0	25,4	23,6	0,8
PPI, %	9,9	9,7	10,9	0,8

Tabell 3: Tabell med oversikt over ledningsforstyrrelser og pacemakerimplantasjons-frekvens etter TAVI slik de var fordelt etter ballongekspanderende og selvekspanderende proteser hos UNNs TAVI-populasjon i perioden 2017-2020.

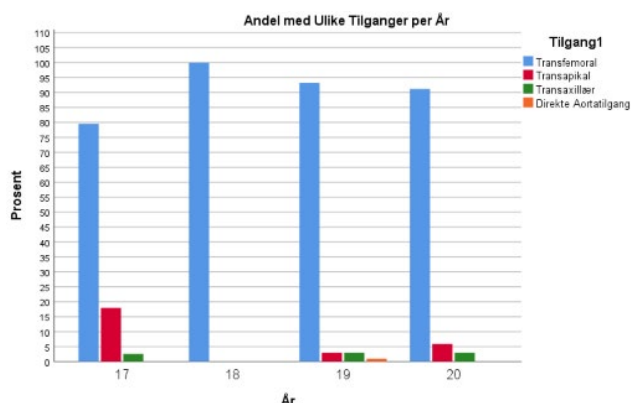


Figur 6: Histogram som viser når pacemakerimplantasjon fant sted i antall dager etter TAVI hos UNNs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020. Dag 1 regnes som operasjonsdagen

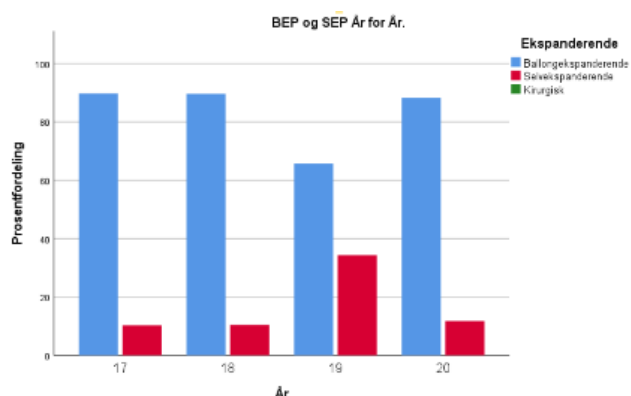
## 4.5 Prosedyrekarakteristika

Prosedyrekarakteristika oppsummeres i figur 5. Transfemoral tilgang ble brukt på 266 (91,1%) av pasientene, etterfulgt av transapikal tilgang hos 19 pasienter (6,5%), og transaxillær tilgang hos 6 (2,1%). En pasient (0,3%) ble operert med direkte aortatilgang (mini-torakotomi). I gruppe 1 ble 89,7% utført med transfemoral tilgang, mens i gruppe 2 ble 92,7% utført med transfemoral tilgang. Når det gjelder apikal tilgang ses en reduksjon fra 9% til 3,6% mellom hhv. gruppe 1 og 2.

Undersøkes årstallene separat, ses det at den transapikale tilgangen i 2017 ble benyttet i 18,0%, som falt til 0% i 2018 og siden steg til 3% i 2019 og 6% i 2020.



Figur 7: Prosentvis fordeling av de forskjellige tilgangene utfra operasjonsår hos UNN Tromsøs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020



Figur 8: Prosentvis fordeling av ballongekspanderende proteser (BEP) og selvekspanderende proteser (SEP) utfra operasjonsår hos UNN Tromsøs TAVI-pasienter

De ballongekspanderende protesene (BEP) fra Edwards Lifesciences (Sapiens 3) benyttes klart mest i begge grupper (figur 6), og utgjør 89,7% og 70,8% av klaffene i hhv. gruppe 1 og 2. Etterfulgt av de selvekspanderende (SEP) Evolut R 6,5% og 28,5% og Portico 3,9% i gruppe 1. Inndeles den totale kohorten i ballongekspanderende og selv-ekspanderende var fordelingen hhv. 81,1% og 18,9%.

Prosedyrekarakteristika	Total	Gruppe 1	Gruppe 2	P-verdi
Sengedøgn	5,8 ± 4,3	6,2 ± 5,2	5,3 ± 3,0	0,56
Mortalitet, %				
- 12 måneder	10,9	9,7	15,2	0,28
- 24 måneder	13,4	13,4	*	**
Tilgang, %				0,15
- Transfemoral	91,1%	89,7	92,7	
- Apikal	6,5%	9,0	3,6	
- Axillær	2,1%	1,3	2,9	
- Direkte aorta	0,3	0	0,7	
Protese, %				<0,001
- Edwards	80,8	89,7	70,8	
- Evolut R	16,8	6,5	28,5	
- Portico	2,1	3,9	0	
Ballongekspanderende, %	81,1	89,7	71,3	<0,001
Selvekspanderende, %	18,9	10,3	28,7	
Middelgradient postop. mmHg	10,9 ± 3,8	10,6 ± 3,8	11,1 ± 3,9	0,26
Ejeksjonsfraksjon postop, %	52,8 ± 10,2	53,5 ± 10,2	52,5 ± 10,3	0,19
Paravalvulær lekkasje, %				0,16
- Ingen	36,4	32,5	40,9	
- Liten	50,9	51,3	50,4	
- Moderat	11,0	14,3	7,3	
- Stor	1,4	1,9	0,7	
- Meget stor	0,3	0	0,7	

Tabell 4: Tabell med oversikt over prosedyrekarakteristika og sammenligning mellom gruppe 1 (2017-2018) og gruppe 2 (2019-2020). Verdier oppgitt som gjennomsnittsverdier med standardavvik eller prosenter. \* 24-måneders mortalitet kan ikke vurderes i gruppe 2 pga. operasjonstidspunkt. \*\* p-verdi kan ikke estimeres pga. operasjonstidspunkt.

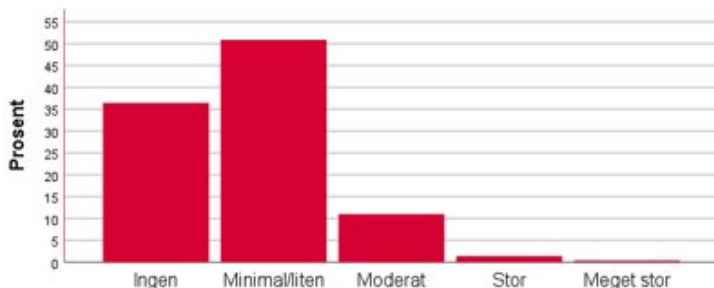
## 4.6 Ekkokardiografiske forandringer

Resultatene er oppsummert i tabell 5 og figur 9-12. Til sammen 63,7% endte opp med ulike grader av paravalvulær lekkasje (PVL). Hos 36,3% ble det ved første postoperative ekkokardiografi ikke

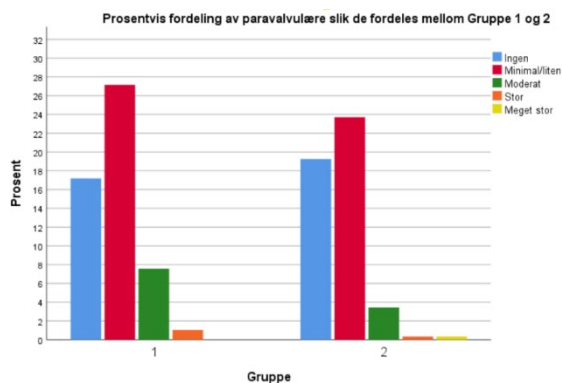
påvist PVL, mens 50,7% hadde minimal/liten, 11% moderat, 1,4% stor og 0,3% (én pasient) hadde meget stor. Sistnevnte måtte reopereres med sternotomi. Det ses en ikke-signifikant nedadgående trend mellom gruppene, der det for moderat og stor PVL er mindre i gruppe 2. Sammenlikner man hovedgruppene BEP og SEP, hadde BEP ikke-signifikant lavere prevalens av PVL enn SEP. Forskjellen var størst i gruppen uten PVL, der 40% av BEP ikke hadde PVL. I BEP-gruppen hadde 11,4% moderat til stor PVL, mens i SEP-gruppen hadde 18,2% moderat til stor PVL (p=0,18).

Ekkokardiografiske karakteristikk	Preoperativt	Postoperativt	P-verdi
Middelgradient, mmHg	53,3 ± 12,9	10,9 ± 3,8	<0,001
Ejeksjonsfraksjon, %	52,12 ± 12,0	52,8 ± 10,2	0,19

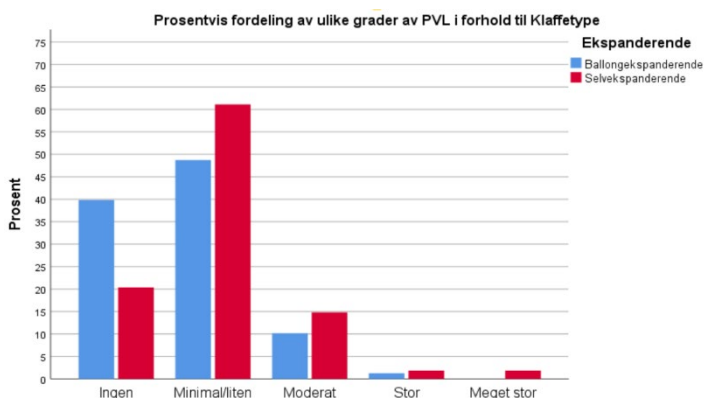
Tabell 5: Oversikt over ekkokardiografiske data før og etter TAVI i perioden 2017-2020. Verdier oppgitt som gjennomsnittsverdier med standardavvik.



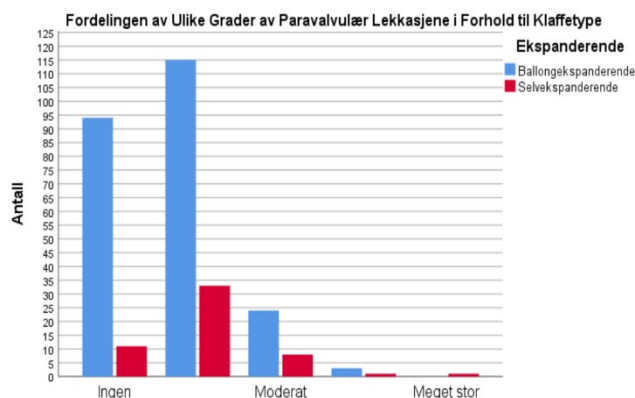
Figur 9: Søylediagram som viser prosentvis fordeling av ulike grader av paravalvulær lekkasje for UNNs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020 uavhengig av protesetype



Figur 5: Søylediagram som viser fordeling av ulike grader av paravalvulær lekkasje hos UNNs TAVI-pasienter slik de fordeles mellom gruppe 1 (2017-2018) og gruppe 2 (2019-2020).



Figur 11: Stolpediagram som viser prosentvis fordeling av paravalvulær lekkasje mellom ballongekspanderende proteser (n=236) og selvekspanderende proteser (n=54) for UNNs TAVI-populasjon mellom 2017-2020. Forskjellen er ikke-signifikante.



Figur 12: Stolpediagram som viser frekvensforskjellen mellom ballongekspanderende proteser og selvekspanderende proteser

## 4.7 Komplikasjoner

Oversikt over komplikasjonsraten oppsummeres i tabell 6. Èn pasient (0,34%) døde perioperativt pga. tamponade. Det ble ikke konvertert til åpen operasjon da denne pasienten på forhånd hadde reservert seg mot det. To pasienter fikk hjertestans under inngrepet og ble umiddelbart vellykket resuscitert og var fortsatt i live per juni 2020, hhv 26 og 7 måneder senere.

Komplikasjonsoversikt	Total (n)	Gruppe 1 (n)	Gruppe 2 (n)
Små/ingen komplikasjoner, %	82,2 (240)	80,6 (125)	83,9 (115)
Død perioperativt, %	0,3 (1)	0,6 (1)	0 (0)
Perioperativ Hjertestans, %	0,7 (2)	0,6 (1)	0,7 (1)
Ventrikkelseptum-perforasjon, %	0,3 (1)	0,6 (1)	0 (0)
SAG-krevende blødning, %	2,7 (8)	3,2 (5)	2,2 (3)
Blødning innstikksted, %	3,4 (10)	2,6 (4)	4,4 (6)
Tamponade, %	1,7 (5)	1,9 (3)	1,5 (2)
Slag/TIA peri-/postoperativt, %	2,1 (6)	0,6 (1)	3,6 (5)
Akutt nyresvikt, %	1,0 (3)	1,3 (2)	0,7 (1)
Lungeødem/lungeinsuffisiens, %	2,1 (6)	1,9 (3)	2,2 (3)
Infeksjon	2,4 (7)	3,9 (6)	0,7 (1)

Tabell 6: Oversikt over komplikasjonsraten hos UNNs TAVI-pasienter i perioden 2017-2020. Kohorten deles i gruppe 1 (2017-2018) og gruppe 2 (2018-2019) og frekvensen er oppgitt i prosent med antall pasienter i parentes

## 4.8 Biokjemiske endringer

Biokjemiske forandringer oppsummeres i tabell 7. Hemoglobin (Hb) falt med 1,7 enheter i snitt ( $p < 0,001$ , CI 1,6-1,8) inkl. de som fikk blodtransfusjoner pre- og post-TAVI. Sammenliknes gruppe 1 og 2 var det ingen signifikant forskjell i baseline og postoperativ kreatinin. ProBNP mellom gruppene viste en ikke-signifikant økning fra gruppe 1 til gruppe 2 ( $3002,4 \pm 5499,2$  vs.  $3182 \pm 4737,9$ ,  $p=0,8$ ).

Biokjemiske forandringer	Preoperativt	postoperativt	Differanse	P-verdi
Hemoglobin, g/dl	13,1 ± 6,7	11,3 ± 5,4	- 1,7 ± 1,6	<0,001
Kreatinin, µmol/L	105,1 ± 62,7	96,9 ± 59,6	- 8,4 ± 20,8	<0,001
GFR, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	58,6±19,8	64,2±21,1	+ 5,6±9,0	<0,001
ProBNP, pg/ml	3089±5145	Ikke notert	Ikke relevant	Ikke relevant

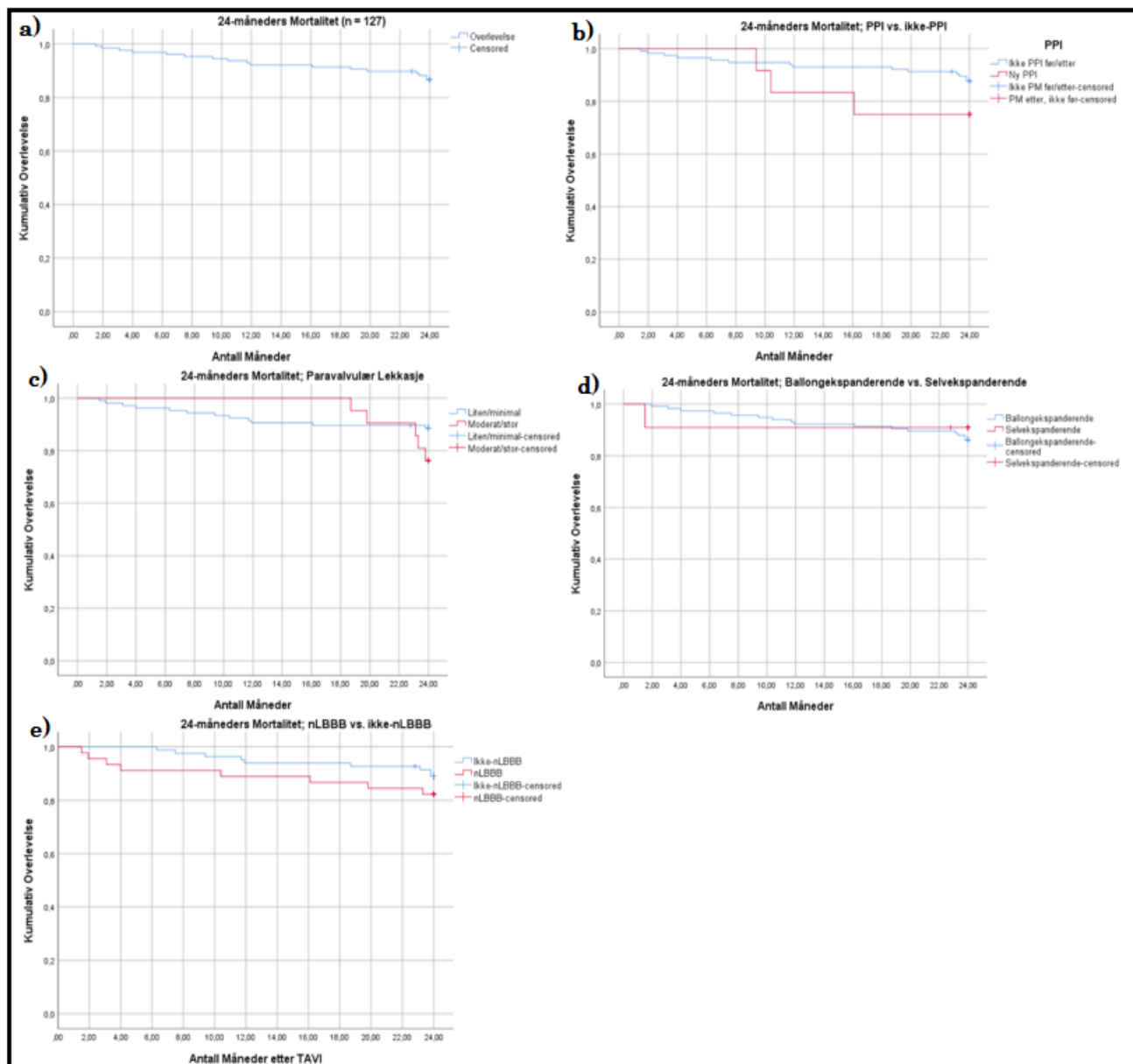
Tabell 7: Oversikt over biokjemiske endringer før og etter TAVI hos TAVI-opererte pasienter ved UNN Tromsø i perioden 2017-2020.

## 4.9 Mortalitet

### 4.9.1 24-måneders mortalitet

24-måneders mortalitet mellom ulike subgrupper er oppsummert i kurveoversikt 1. Gjennomsnittlig 24-måneders overlevelse for pasienter operert mellom august 2017 og februar 2018 (n=127) var på 86,6%. Totalt 18 (14,2%) pasienter døde innen 24 måneder. For de som fikk PPI (n=12) etter TAVI var det 3 pasienter (25%) som døde innen 24 måneder vs. de som ikke fikk PPI (n=115) der det var 15 pasienter (13%) som døde innen 24 måneder ( $p=0,2$ ). For de som fikk minimal-liten PVL (n=94)

var det en kumulativ overlevelse på 88,7% vs. de som fikk moderat-stor PVL (n=16) som hadde kumulativ overlevelse på 76,2% (p=0,17). Hos gruppen som fikk BEP var det en kumulativ overlevelse på 86,2% og hos SEP 90,9% (p=0,72). Hos de som fikk nLBBB (n=45) og ikke-nLBBB (n=82) var kumulativ overlevelse på hhv. 82,2% og 89,0% (p=0,25)

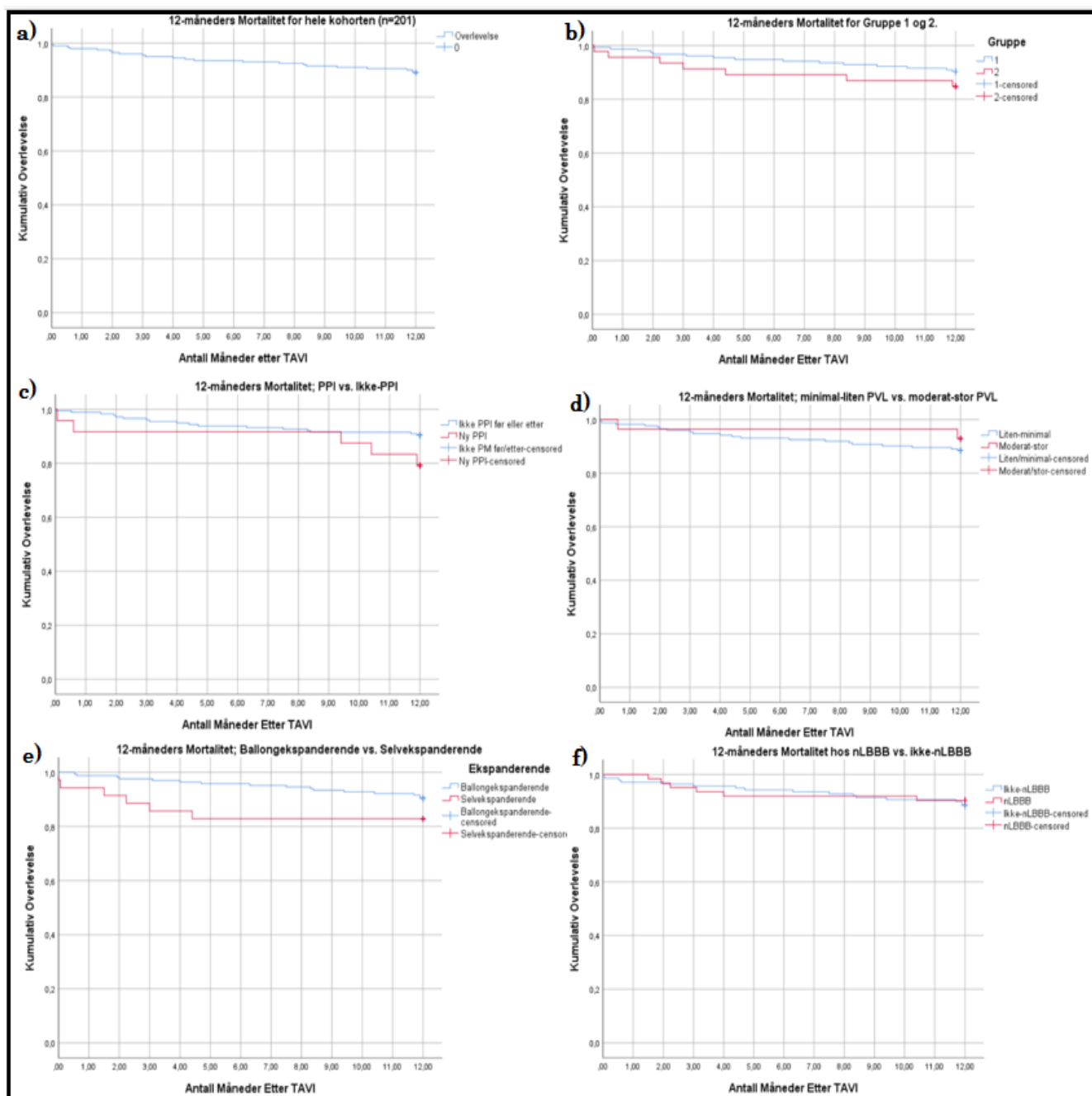


Kurveoversikt 1: Oversikt over Kaplan-Meier-kurver som viser kumulativ 24-måneders overlevelse hos TAVI-pasienter ved UNN Tromsø i perioden august 2017-februar 2018 (n=127). Kurve a) viser overlevelse hos hele kohorten. Kurve b) sammenlikner mortalitet hos de som fikk PPI vs. de som ikke hadde PPI før eller etter TAVI. Kurve c) sammenlikner mortalitet hos de som fikk liten/minimal PVL sammenliknet med de som fikk moderat-stor etter TAVI. Kurve d) sammenlikner mortalitet hos de som fikk ballongekspanderende protese vs. de som fikk selvekspanderende protese. Kurve e) sammenlikner pasientene som fikk nLBBB vs. de som ikke fikk nLBBB. Det var ingen signifikante forskjeller i dødelighet innad de ulike gruppene.

#### 4.9.2 12-måneders mortalitet

12-måneders mortalitet mellom ulike subgruppene oppsummeres i Kurveoversikt 2. Kumulativ 12-måneders overlevelse hos TAVI-pasientene som ble operert i perioden januar 2017 til juni 2019 (n=201) var på 89,1%. Det var 22 pasienter (10,9%) som døde innen 12 måneder etter TAVI. I gruppe 1 (n=155) og gruppe 2 (n=46) var mortaliteten på hhv. 90,3% og 84,8% (p=0,3). For gruppen som fikk PPI (n=24) døde 5 pasienter (20,8%) vs. de som ikke hadde PPI før eller etter (n=177) der 17 pasienter (9,6%) døde (p=0,1). Hos de som fikk minimal-liten PVL (n=173) og de som fikk moderat-stor PVL (n=28) døde hhv. 20 og 2 pasienter, og kumulativ overlevelse var på hhv. 88,4% vs. 92,9 (p=0,5). For de som fikk BEP (n=166) og SEP (n=35) var kumulativ overlevelse på hhv. 90,4% og 82,9% (p=0,15). Hos gruppen med nLBBB (n=62) døde 6 pasienter (9,7%) og kumulativ 12 måneders overlevelse var på 90,3% vs. de som ikke fikk nLBBB (n=139) der 16 pasienter (11,5%) døde og kumulativ overlevelse var på 88,5% (p=0,72).





Kurveoversikt 2: Oversikt over Kaplan-Meier-kurver som viser kumulativ 12-måneders overlevelse for pasienter operert ved UNN Tromsø i perioden januar 2017 til juni 2019 (n=201). Kurve a) viser 12-måneders overlevelse for hele kohorten. Kurve b) sammenlikner overlevelse mellom gruppe 1 og gruppe 2. Kurve c) sammenlikner mortalitet mellom de pasientene som fikk PPI vs. de som ikke fikk PPI. Kurve d) sammenlikner mortalitet hos de som fikk hhv. minimal-liten PVL med de som fikk moderat-stor PVL. Kurve e) sammenlikner de pasientene som fikk ballongekspanderende protese med de som fikk selvekspanderende protese. Kurve f) viser forskjellen mellom de som fikk nLBBB vs. de som ikke fikk det. Det var ingen signifikante forskjeller mellom disse gruppene.

## 5 Diskusjon

### 5.1 Hovedfunn

Hovedfunnene i denne studien oppsummeres som følger:

- 1) Insidens av nLBBB var på 25% for hele kohorten ved utskrivelse, og falt fra gruppe 1 til 2 (33,5% vs. 15,3%,  $p < 0,001$ ).
- 2) Postoperativ PPI insidens var på 9,9% og det var ikke-signifikant økning mellom gruppe 1 og 2 (9,0% vs. 10,9%,  $p = 0,59$ ).
- 3) Moderat og/eller stor PVL lå på 12,7% for hele kohorten, og det var en ikke-signifikant reduksjon mellom gruppe 1 og 2 (16,1% vs. 8,8%,  $p = 0,06$ ) og en ikke-signifikant forskjell i moderat-stor PVL mellom BEP og SEP (11,4% vs. 18,2%,  $p = 0,18$ ).
- 3) Andelen pasienter som fikk slag eller TIA økte fra én pasient (0,6%) i gruppe 1 til 5 pasienter (3,6%) i gruppe 2 ( $p = 0,36$ ).
- 4) Det var ingen forskjell i mortalitet mellom pasientene som fikk PPI vs. ikke-PPI, de som fikk minimal til liten PVL vs. moderat til stor PVL eller pasientene som fikk BEP vs. SEP.

### 5.2 Pasientkarakteristikker

#### 5.3 Alder og komorbiditet

Gjennomsnittlig alder i denne kohorten var  $81,3 \pm 6,4$  år. Det var en ikke-signifikant reduksjon fra gruppe 1 til gruppe 2 ( $81,5 \pm 5,8$  vs.  $81,1 \pm 7,0$  år,  $p = 0,6$ ). Alderen var uforandret sammenliknet med en studie av UNNs TAVI-populasjon i 2014-2017 (35). Det var altså ingen signifikant endring av alder i perioden 2014-2020. UNNs pasienter var noe yngre enn pasienter i internasjonale studier (17). Det var ikke aldersforskjell mellom pasientene som fikk BEP eller SEP eller de som endte opp med ny PPI sammenliknet med kohorten som helhet. Hva angår komorbiditet (tabell 1) var det ikke signifikante forskjeller mellom gruppe 1 og 2.

##### 5.3.1 NYHA-klasse

Denne studien fant en høyere andel pasienter i NYHA-klasse 3 og en lavere andel i klasse 2 og 4 sammenliknet med Wilhelmsen et al studie av UNNs TAVI-pasienter i perioden 2008-2017 (35). Ca. 22% var i NYHA-klasse 2, ca. 70% var i klasse 3 og 6% i klasse 4. Wilhelmsen et al fant at det i perioden 2014-2017 var en jevnere fordeling med hhv. 46%, 40% og 8%. Dette kan være et uttrykk for at 2017-2020-kohorten var reelt mer preget av sin hjertesvikt, men det er også nærliggende å tro at det skyldes feilmarginer i tolkningen av pasientens anamnese som kan slå ut i begge retninger. For

en del av pasientene var det ikke notert av journalførende lege hvilken klasse pasienten befant seg i og klassifiseringen måtte gjøres på bakgrunn av den skrevne anamnestiske informasjonen. Andre ganger ble tolkningen vanskeliggjort fordi det for en del pasienter f.eks. var notert at pasienten var i NYHA klasse III til IV og det dermed var uklart hvilken klasse pasienten egentlig var i. For 20% av pasientene forelå ikke nok anamnestisk informasjon til å kunne estimere pasientens funksjonsnivå. Det at Wilhelmsen fant at ingen pasienter i 2008-2017-kohorten befant seg i NYHA klasse 1, mens i 2017-2020 var 10 pasienter (4,3%) i klasse 1, kan tale for at stadig friskere pasienter får tilbud om TAVI, som er i tråd med den generelle globale utviklingen. Disse usikkerhetene i metoden og motstridende funn gjør at leseren bes om å trekke slutninger rundt 2017-2020-kohortens NYHA-klasse med varsomhet.

### 5.3.2 Sengedøgn

Innleggelsens varighet lå i gjennomsnitt på  $5,8 \pm 4,3$  netter for alle pasienter og spenner seg fra 3 til 42 dager utfra hvilke komplikasjoner som oppsto. De som ble overflyttet til annen avdeling pga. komplikasjoner ble ikke inkludert. Denne studien tok altså ikke høyde for re-innleggelser pga. komplikasjoner eller overflytning til f.eks. slagenheten. For gruppene var det en ikke-signifikant reduksjon i antall liggedøgn fra  $6,2 \pm 5,2$  i gruppe 1 til  $5,3 \pm 3,0$  for gruppe 2 ( $p=0,06$ ) og denne tendensen til generelt kortere liggetid fra år til år har vært funnet i andre studier (29, 36). Dette regnes for å være et uttrykk for at rutinene rundt inngrepet over tid bedres, at operatørens erfaring med inngrepet øker, samt at det ses en utvikling mot at yngre, friskere pasienter opereres i dag enn når inngrepet først ble tatt i bruk. TAVI gjennomføres som oftest med lokalanestesi og ikke generell anestesi og dette er assosiert med raskere rekonvalens og kortere sykehusopphold enn ved SAVI (29, 37). Korrigerer man for kjønn, var det en ikke-signifikant forskjell mellom menn og kvinner på hhv  $5,4 \pm 2,2$  og  $6,2 \pm 5,7$  netter ( $p=0,08$ ). Gruppen som fikk PPI hadde signifikant lengre sykehusopphold enn hos gruppen som ikke fikk PPI ( $9,4 \pm 7,4$  vs.  $5,4 \pm 3,7$ ,  $p<0,001$ ), som også er funnet i andre studier (30). Det har internasjonalt vært gjort studier av pasienter som skrives ut allerede dagen etter TAVI, kalt «*very early discharge*» (VED) (38-40). Pasientene som egner seg for VED er oftere menn, har lavere alder og mindre grad av komorbiditet enn den øvrige populasjonen. Kamioka et al undersøkte mortalitet, slag, livstruende blødninger mm. og fant ingen forskjell i 30-dagers insidens av alvorlige hendelser, og lavere 12 måneders-insidens av alvorlige hendelser sammenliknet med den øvrige TAVI-populasjonen (39). Ichibori et al sammenliknet VED-pasienter med pasienter med 3 sengedøgn, og fant heller ingen forskjell i 30-dagersfrekvens av alvorlige hendelser (40). Selv om disse studiene har en klar seleksjonsbias ved at VED-pasientene i utgangspunktet har bedre

baselinekarakteristikker, viste disse studiene at det er plausibelt at selekterte pasientgrupper kan skrives ut enda tidligere enn det som allerede gjøres ved UNN uten at pasientsikkerheten nødvendigvis kompromitteres. Fordelene ved tidlig utskrivelse vil kunne være lavere risiko for nosokomiale infeksjoner, lavere kostnader, høyere pasientvolum og lavere belastning for den enkelte pasienten.

## 5.4 EKG-forandringer og ledningsforstyrrelser

En tidligere studie av TAVI-pasienter gjort av Dolci et. al har vist at PR-intervallene var på sitt høyeste ved utskrivelse, og intervallet siden faller signifikant ilt. det første halve året for å så øke noe ved 12mnd. Også QRS-bredden var i studien på sitt høyeste ved utskrivelse, men falt siden til det stabiliseres etter 1mnd på 10ms høyere enn ved baseline (41). Økningen og reduksjonen i PQ- og QRS-tid antas å skyldes økning og remisjon av ødem rundt protesen. Derfor er det grunn til å anta at selv om PR- og QRS-intervallet hos UNNs pasienter har økt signifikant ved utskrivelse kontra baseline, så vil verdiene siden falle til nærmere normale nivåer det første halve året. Samme studie fant at det ved utskrivelse var 24% av pasientene som fikk nLBBB, som var likt med våre funn på 25% av pasientene som fikk nLBBB. Mange av disse pasientene vil spontant miste sin grenblokkering etter noen uker/måneder, og sett i lys av trenden til å skrive ut pasientene stadig tidligere så var nok dette tallet høyere sammenliknet med tidligere studier hvor pasientene har lengre observasjonstid. nLBBB etter TAVI var assosiert med økt 1-års sannsynlighet for hjertedød gjennom å skape intraventrikulær dyssynkroni som kan svekke systolisk og diastolisk funksjon og nLBBB var og en risikofaktor for å bli pacemakertrengende (12). Et interessant funn er at total 1-års mortalitet har vært funnet lik hos de som har fått nLBBB sammenliknet med de uten nLBBB (42). Dette kan skyldes at populasjonen som får TAVI i utgangspunktet har høy alder og komorbiditet og at effekten av nLBBB på totalmortalitet dermed kan maskeres av andre dødsårsaker (12). En annen faktor som til dels kan forklare dette er at opptil halvparten av pasientene som får PPI ikke trenger ventrikkelpacing første år, som kan tyde på at selv om pasienten oppfylte kriterier for PPI ved utskrivelse har hatt spontanremisjon av sin AVB (12). Sammenlignes postoperativ PR-tid hos pasientene som fikk BEP og SEP, og man ekskluderer de som har AF og PM, var det ikke signifikant differanse mellom gruppene ( $199,8 \pm 76,8$  vs.  $194,6 \pm 43,5$ ,  $p=0,7$ ). Når det det samme ble gjort for QRS-tiden var det heller ikke signifikant forskjell mellom gruppene ( $136,7 \pm 107,7$  vs.  $127,5 \pm 36,6$ ,  $p=0,56$ ).

## 5.5 Permanent Pacemaker-Implantasjon

PPI etter TAVI er en klinisk og økonomisk viktig komplikasjon. Om lag 10% av pasientene i denne kohorten endte opp med ny PPI som følge av AVB3 (86,2%) og SSS (6,9%). Det ses en økende andel PPI fra gruppe 1 til gruppe 2, fra hhv. 9,7% til 10,9% ( $p=0,6$ ). Denne utviklingen er en fortsettelse av en tidligere observert trend hos UNNs pasienter, der det i perioden 2008-2013 var PPI-frekvens på 1,8% og i perioden 2014-2017 PPI-frekvens på 7,6% (35). Denne trenden mot økning i PPI-frekvens med årene var også observert i utenlandske studier (24, 29).

Den randomiserte CHOICE-studien fra 2014 viste at TAVI med SEP hadde høyere post-TAVI forekomst av PPI enn BEP, med hhv 37,6% vs. 17,3% ( $p<0,001$ ) (13, 43). Den randomiserte SOLVE-studien fra 2020 fant en mindre forskjell i 30-dagersinsidens med PPI-frekvens ved BEP på 23% og SEP på 19,2% ( $p=0,06$ ) (31), som gjenspeiler utvikling i SEP-kvaliteten. I vårt materiale fikk 24 pasienter med BEP (10,9%) PPI, og 6 pasienter (13,0%) PPI hos de som fikk SEP. Det var altså en mindre gruppeforskjell i PPI-frekvens hos UNNs pasienter mellom BEP og SEP, men gruppen som fikk SEP besto bare av 54 pasienter er derfor ikke nødvendigvis generaliserbart. Dessuten så denne studien bare på insidens fra innkomst til utskrivelse, så den sanne PPI-frekvensen vil kunne være noe høyere fordi en del pasienter får pacemaker senere (41, 44). Også forekomsten av nLBBB har vært vist å være opptil dobbelt så høy ved SEP (26), men i vår studie var insidensen på hhv. 25,4% hos BEP og 23,6% hos SEP, altså også her mindre forskjell og ikke-signifikant. Årsaken til at SEP har hatt høyere frekvens av LBBB og komplett AVB tilskrives at disse protesene utøver et større radiært press på omliggende vev samt at de har potensiale for dypere implantasjon i LVOT (12). Selv om PPI er en uønsket komplikasjon, har det i en metaanalyse av 17 TAVI-studier blitt vist at det ikke var økt total 1-årsmortalitet hos de som fikk PPI etter TAVI kontra de som ikke fikk det, og at det snarere var en tendens til kardioprotektive effekter av PM hos pasienter over 75 år. Dette forklares ved at de som har nLBBB ved utskrivelse uten å oppfylle kriteriene for PPI kan siden progrediere til å utvikle total AVB og dermed har økt risiko for plutselig død, som en pacemaker kunne forhindre (12).

Auffret et al. påpekte i en metaanalyse fra 2017 at utviklingen mot stadig kortere sykehusopphold gir incentiver til tidligere PPI ved at flere sentre forkorter tiden til klinisk observasjon før PPI til under den tiden retningslinjene anbefaler for å avklare om ledningsforstyrrelsen er forbigående eller ei. Når strenge retningslinjer følges, går PPI-frekvensen ned (24). Et annet moment som delvis forklarer økt PPI-frekvens som påpekes av Toggweiler og Kobza, er at fordi økt grad av PVL er klart assosiert

med økt mortalitet, har fokuset til industrien vært å utvikle proteser med lavere PVL-risiko. For å redusere graden av PVL trengs proteser som forseglar aortaannulus tettere. Dette innebærer økt radiært press på de omkringliggende strukturene og dermed økt risiko for AVB og grenblokk. Fordi økt PVL fører til økt mortalitet, mens økt PPI ikke påvirker mortalitet i like stor grad, er det naturlig at industrien har prioritert å utvikle klaffer som reduserer PVL fremfor å forhindre økt PPI-risiko (34).

De tre viktigste risikofaktorene for PPI er baseline RBBB, SEP og lav implantasjon i LVOT (23, 24, 42). Tjueto (7,5%) av pasientene i denne kohorten hadde fra før RBBB uten å ha PM før TAVI. Ni av disse (41%) fikk post-TAVI PPI. Selv om dette er relativt få pasienter, samsvarer funnet med tidligere studier (13). Kjønn og preoperativ middelgradient har òg vært rapportert som en risikofaktor (30), men i våre analyser ser ikke kjønn ut til å være en signifikant PPI-risiko.

## 5.6 Paravalvulær lekkasje

Prosentvis fordeling av PVL for hele kohorten oppsummeres i figur 9. For hele kohorten fikk 12,7% moderat eller stor PVL. Det var en reduksjon i moderat-stor PVL fra gruppe 1 til gruppe 2 (16,2% vs. 8,8,  $p=0,06$ ). I den tidligere studien ved UNN ble det funnet at 12,8% pasientene fikk moderat eller stor PVL i perioden 2008-2013 og 14,6% i perioden 2014-2017 (35)

Hva angår PVL, kom de ballongekspanderende klaffene ( $n = 236$ ) i denne analysen bedre ut enn de selvekspanderende protesene ( $n = 54$ ). Forskjellen var størst i gruppen uten PVL, der 94 (40%) av BEP-pasientene ble skrevet ut uten PVL kontra 11 (20%) av SEP-pasientene. For øvrig var hele X-aksen høyreforskjøvet for SEP i forhold til BEP (figur 11), som gjenspeiler økt relativ frekvens og grad av PVL, men differansen var i dette materialet ikke statistisk signifikant. I BEP-gruppen hadde 27 (11,4%) moderat til stor PVL, mens i SEP-gruppen hadde 10 (18,2%) moderat til stor PVL ( $p=0,18$ ).

Assosiasjonen mellom SEP og økt forekomst og grad av PVL er observert i den randomiserte SOLVE-studien fra 2020 som sammenliknet sistegenerasjons BEP og SEP (31). I skrivende stund foreligger bare 30-dagersresultatene, og de fant at forekomst av moderat-stor PVL var høyere hos SEP sammenliknet med BEP (3,4% vs. 1,5%,  $p<0,0001$ ). Selv om forskjellen i grad og frekvensen av PVL og mortalitet i SOLVE-studien var signifikant, var komposittendepunktet likt. Derfor konkluderte de med at forskjellen var så liten at SEP og BEP på kort sikt kan regnes som likeverdige.

Denne store differansen mellom våre funn og SOLVE-studien kan skyldes ulike rutiner for å klassifisere PVL og at klassifiseringen baseres på en subjektiv vurdering i mangel på objektive kriterier.

## 5.7 Cerebrovaskulære hendelser

Forekomsten av slag og/eller TIA før utskrivelse lå i denne studien på 2,1% for hele kohorten. I gruppe 1 fikk én pasient (0,6%) slag før utskrivelsen, mens i gruppe 2 fikk 5 pasienter (3,6%) slag. Til sammenlikning viste PARTNER 1-studien at TAVI hadde økt 30-dagers slaginsidens av ift. medisinsk behandling (5.0% vs. 1.1%, P = 0.06) (4), og PARTNER 2 viste at TAVI hadde økt 30-dager slagforekomst ift. SAVI (5,5% vs. 6,1%, P=0,6) og 2 års forekomst på (9,5% vs. 8,9%, P=0,7). SOLVE-studien viste 30-dagersinsidens på rundt 4%. En metaanalyse av Siontis et al. viste at TAVI hadde lavere forekomst av slag enn SAVI med en relativ risikoreduksjon på 19%. Vår studie er begrenset til å analysere insidensen av slag fra innkomst til utskrivelse og kan derfor ikke sammenliknes direkte med disse internasjonale studiene som har lengre observasjonstid.

## 5.8 Biokjemiske endringer

Det var et netto fall i Hb på  $1,7 \pm 1,6$  ( $p < 0,001$ ) enheter etter inngrepet, inkl. de som fikk pre-, peri-, og postoperativ SAG. Dette var et noe lavere Hb-fall enn observert i perioden 2008-2017 der netto fall var 1,9 enheter (35). ProBNP er en viktig biokjemisk markør på hjertesvikt, og våre analyser viste en ikke-signifikant økning fra gruppe 1 til gruppe 2. Sammenliknes våre funn med Wilhelmsens 2008-2017-kohort (35) ses det at vår 2017-2020-kohort hadde en lavere proBNP med ca. 700 enheter, som kan tyde på at nyere tids pasienter har en lavere grad av hjertesvikt enn tidligere kohorter ved UNN.

## 5.9 Mortalitet

Det var ingen signifikante forskjeller i 12- og 24-måneders total mortalitet mellom de ulike gruppene i 2017-2020-kohorten (kurveoversikt 1 og 2). 12-måneders totalmortalitet lå i dette materialet på 10,9% og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppe 1 og gruppe 2. Wilhelmsen et al. (35) fant at det var signifikant reduksjon i mortalitet blant de som ble operert senere i TAVI-programmet (2014-2017) kontra de som ble operert tidlig (2008-2013) (7,2% vs. 14%,  $p < 0,05$ ), som de tilskrev at den siste kohorten hadde lavere alder og komorbiditet, samt nye operative teknikker, nye protesetyper og økt operatørerfaring. Det har altså vært en økning på 3,7 prosentpoeng i mortalitet

mellom 2014-2017-kohorten til Wilhelmsen og vår 2017-2020-kohort. Hvorvidt denne forskjellen var statistisk signifikant kan ikke besvares i denne studien.

Gruppen som fikk PPI hadde ikke økt 12- og 24-måneders mortalitet sammenliknet med de som ikke fikk PPI. Dette er i tråd med andre studier som har vist at post-TAVI PPI ikke øker mortalitet (12) og at det kan ha beskyttende effekter på total mortalitet (45, 46). Heller ikke pasientene som fikk nLBBB etter TAVI hadde økt mortalitet i dette materialet sammenliknet med den øvrige populasjonen, og dette samsvarer og med tidligere funn (12). Hva angår PVL er det tidligere vist økt kort- og langsiktig mortalitet blant de som får moderat-stor PVL sammenliknet med de som får liten-minimal PVL (47). Denne assosiasjonen ble også funnet av Wilhelmsen et al.(35), der de fant signifikant høyere mortalitet blant de som fikk moderat-stor PVL. I kontrast til dette var det i vår studie ikke økt 12- og 24-måneders mortalitet hos de som fikk moderat-stor PVL. Et viktig moment er at det var bare 2 pasienter som døde av de 28 med moderat-stor PVL i 12-måneders-kohorten og 5 av 21 pasienter (23,8%) som døde i 24-månederskohorten, slik at antallet døde var lavt og dermed ikke nødvendigvis generaliserbart.

## **5.10 TAVI til lavrisiko og yngre pasienter?**

Det er en utvikling mot å tilby TAVI til pasienter med lavere alder og operasjonsrisiko som alternativ til SAVI (12), og det finnes argumenter både for og mot å utvide TAVI-indikasjonen. Gevinstene vil potensielt være færre liggedøgn og dermed reduserte kostnader, lavere sannsynlighet for nosokomiale infeksjoner pga. kortere sykehusopphold og mindre operasjonsarr, samt at selve inngrepet er mindre risikofylt. På den andre siden har TAVI fremdeles klart økt PPI-frekvens i forhold til SAVI, og selv om PPI ikke er klart assosiert med økt mortalitet hos eldre, er PPI vist å øke morbiditet og mortalitet hos yngre pasienter med forventet livslengde >10 år (48). Et annet moment er at ved SAVI benyttes ofte mekaniske proteser på yngre pasienter fordi de har lengre varighet enn de biologiske klaffene som TAVI benytter. De biologiske protesene har holdbarhet på rundt 15 år og degenerer raskere hos yngre pasienter enn hos eldre pga. økt slitasje (20) slik at utskiftninger, med de risikoene det innebærer, må inkluderes i betraktningen (49). De mekaniske protesene har økt blødningsfare enn de biologiske ved at de krever livslang vitamin K-antagonist-behandling (50), mens de biologiske protesene har lavere blødningsfare da de bare behøver dobbel platehemming i 3-6 måneder etterfulgt av livslang acetylsalisylsyre (20). En retrospektiv studie av 9942 pasienter med klaffeerstattende behandling, viste økt mortalitet hos pasienter <70 år som fikk biologisk protese



sammenliknet med mekanisk protese, men denne forskjellen ble utliknet hos pasientene >70 år (49). Av disse grunnene er de yngre pasientene mindre aktuell.

## 5.11 Begrensninger ved Studien

Det er flere begrensninger ved denne studien. Hva angår studiedesign var dette en kvalitetssikringsstudie som ikke er egnet til å vurdere kausale sammenhenger. Nyttien av mortalitetsanalysene er begrenset av at det var få antall døde og relativt få pasienter som kunne inkluderes for langtidsoverlevelse, slik at mortalitetsanalysene av subgrupper ble gjort på et lite tallmateriale. Det ble heller ikke registrert dødsårsak, som er interessant for å vurdere frekvensen av hjertedød. Det mangler 12-måneders overlevelse hos 91 pasienter fordi de ble operert etter juni 2019, og kun 127 pasienter kunne inkluderes i analyser av 24-måneders overlevelse.

Postoperativ ekkokardiografi var ofte diffus i sin angivelse av postoperativ EF, samt at det var ulike metoder for å angi EF, dermed har de oppgitte postoperative EF-verdiene begrenset nytte i forskningsøyemed. Hva angår PVL var det heller ikke standardiserte retningslinjer for angivelse og derfor var klassifiseringen i stor grad operatørvhengig og har ikke et høyt presisjonsnivå. Derfor er direkte sammenlikning med øvrig litteratur ikke gjennomførbart. Det etterlyses mer standardiserte metoder for angivelse av ejsjonsfraksjon og PVL.

Denne studien var begrenset til å studere EKG-forandringer fra innkomst til utskrivelse og var derfor ikke egnet til å trekke slutninger om hvilke forandringer som var forbigående og hvilke som var permanente. Det samme gjelder komplikasjoner utover mortalitet.

## 6 Konklusjon

TAVI er et relativt skånsomt inngrep som kan tilbys ellers inoperable symptomatiske AS-pasienter for å bedre livskvaliteten og øke livslengden utover det konservativ medisinsk behandling kan oppnå. Ledningsforstyrrelser i kjølvannet av TAVI er vanlig, og falt signifikant fra gruppe 1 til 2, men så ikke ut til å påvirke 12- og 24-måneders mortalitet. Post-TAVI PPI-frekvens viste en økende tendens, men så ikke ut til å påvirke mortalitet. Vi fant ikke holdepunkter for at det var mortalitetsforskjell mellom ballong- og selvekspanderende proteser, og mellom minimal og liten kontra moderat og stor paravalvulær lekkasje i dette materialet. Antall liggedøgn viste en nedadgående trend og samvarierte med økt PPI-frekvens. Komplikasjonsraten var relativt lav sett i lys av alder og komorbiditet.

Videre studier kunne være aktuelle for å sammenligne EKG-forandringer og de lave PPI-ratene i de tidlige årene med TAVI ved UNN med de aktuelle høyere PPI-ratene for å vurdere om påvirket mortaliteten.

## 7 Referanser

1. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Piazza N, Voss B, Krane M, Deutsch MA, et al. Long-term results after transcatheter aortic valve implantation: what do we know today? *Curr Cardiol Rev.* 2013;9(4):295-8.
2. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, 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(11):1002-12.
3. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(5):371-8.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
5. Nielsen HH. Transcatheter aortic valve implantation. *Dan Med J.* 2012;59(12):B4556.
6. Liu Z, Kidney E, Bem D, Bramley G, Bayliss S, de Belder MA, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in high surgical risk patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196877.
7. Muntane-Carol G, Almendarez M, Junquera L, Wintzer-Wehekind J, Del Val D, Faroux L, et al. Long-Term Electrocardiographic Changes and Clinical Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Recipients Without New Postprocedural Conduction Disturbances. *Am J Cardiol.* 2020;125(1):107-13.
8. Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Obesity as a Causal Risk Factor for Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2):163-76.
9. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):ITC1-ITC16.
10. Akodad M, Lattuca B, Ledermann B, Schmutz L, Cornillet L, Messner P, et al. Optical coherence tomography evidence of spontaneous healing of an intramural coronary hematoma. *Can J Cardiol.* 2015;31(6):820 e3-4.
11. Ramlawi B, Ramchandani M, Reardon MJ. Surgical Approaches to Aortic Valve Replacement and Repair-Insights and Challenges. *Interv Cardiol.* 2014;9(1):32-6.
12. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(5):e003635.
13. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(1):60-9.
14. Azizi G, Layachi M, Akodad M, Yanez-Ruiz DR, Martin-Garcia AI, Baghour M, et al. Seasonal variations of heavy metals content in mussels (*Mytilus galloprovincialis*) from Cala Iris offshore (Northern Morocco). *Mar Pollut Bull.* 2018;137:688-94.
15. De Backer O, Sondergaard L. Challenges When Expanding Transcatheter Aortic Valve Implantation to Younger Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:45.
16. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
17. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(38):3143-53.
18. Jones BM, Krishnaswamy A, Tuzcu EM, Mick S, Jaber WA, Svensson LG, et al. Matching patients with the ever-expanding range of TAVI devices. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):615-26.
19. Biasco L, Ferrari E, Pedrazzini G, Faletra F, Moccetti T, Petracca F, et al. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:88.
20. Head SJ, Celik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017;38(28):2183-91.

21. Vlastra W, Chandrasekhar J, Munoz-Garcia AJ, Tchetché D, de Brito FS, Jr., Barbanti M, et al. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *Eur Heart J*. 2019;40(5):456-65.
22. Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, et al. Incidence, predictors, and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107(5):747-54.
23. Saadi M, Tagliari AP, Danzmann LC, Bartholomay E, Kochi AN, Saadi EK. Update in Heart Rhythm Abnormalities and Indications for Pacemaker After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(3):286-90.
24. Auffret V, Puri R, Urena M, Chamandi C, Rodriguez-Gabella T, Philippon F, et al. Conduction Disturbances After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Current Status and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136(11):1049-69.
25. Mangieri A, Montalto C, Pagnesi M, Lanzillo G, Demir O, Testa L, et al. TAVI and Post Procedural Cardiac Conduction Abnormalities. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:85.
26. Auffret V, Puri R, Leurent G, Le Breton H. Conduction disturbances following transcatheter aortic valve implantation: increasing the 'pace' towards prospective evidence. *Eur Heart J*. 2020.
27. Van Belle E, Vincent F, Labreuche J, Auffret V, Debry N, Lefevre T, et al. Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Comparison From the FRANCE-TAVI Registry. *Circulation*. 2020;141(4):243-59.
28. Mariscalco G, D'Errigo P, Biancari F, Rosato S, Musumeci F, Barbanti M, et al. Early and late outcomes after transcatheter versus surgical aortic valve replacement in obese patients. *Arch Med Sci*. 2020;16(4):796-801.
29. Jorgensen TH, De Backer O, Gerds TA, Bieliauskas G, Svendsen JH, Sondergaard L. Immediate Post-Procedural 12-Lead Electrocardiography as Predictor of Late Conduction Defects After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(15):1509-18.
30. Monteiro C, Ferrari ADL, Caramori PRA, Carvalho LAF, Siqueira DAA, Thiago L, et al. Permanent Pacing After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Predictors and Evolution of Left Ventricular Function. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(6):550-9.
31. Thiele H, Kurz T, Feistritzer HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020;41(20):1890-9.
32. Mollmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart*. 2015;101(11):900-8.
33. contributors WC. File:Cardiac Conduction System.jpg [Web Page]. 2019 [cited 2020 18.08.20]. Available from: [https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Cardiac\\_Conduction\\_System.jpg&oldid=379733825](https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:Cardiac_Conduction_System.jpg&oldid=379733825).
34. Toggweiler S, Kobza R. Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve: why is this still happening? *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 30):S3614-S9.
35. Wilhelmsen HW BR, Steigen TK. Transkateter Aortaventilimplantasjon - Fra Banebrytende Intervensjon til Strømlinjeformet Prosedyre. *Hjerteforum*. 2018;31:51-9.
36. Frei A, Adamopoulos D, Muller H, Walder B, Perrin N, Reynaud T, et al. Determinants of hospital length of stay after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding prostheses: a prospective, single centre observational study. *Swiss Med Wkly*. 2019;149:w20095.
37. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Mollmann H, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):567-78.
38. Moriyama N, Vento A, Laine M. Safety of Next-Day Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expandable Versus Balloon-Expandable Valve Prosthesis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):e007756.

39. Kamioka N, Wells J, Keegan P, Lerakis S, Binongo J, Corrigan F, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Next-Day Discharge After Minimalist Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):107-15.
40. Ichibori Y, Li J, Davis A, Patel TM, Lipinski J, Panhwar M, et al. Feasibility and Safety of Adopting Next-Day Discharge as First-Line Option After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(3):64-72.
41. Dolci G, Vollema EM, van der Kley F, de Weger A, Ajmone Marsan N, Delgado V, et al. One-Year Follow-Up of Conduction Abnormalities After Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Valve. *Am J Cardiol.* 2019;124(8):1239-45.
42. Ando T, Takagi H, Group A. The Prognostic Impact of New-Onset Persistent Left Bundle Branch Block Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2016;39(9):544-50.
43. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tolg R, 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(15):1503-14.
44. Salizzoni S, Anselmino M, Fornengo C, Giordana F, La Torre M, Moretti C, et al. One-year follow-up of conduction disturbances following transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;16(4):296-302.
45. Engborg J, Riechel-Sarup C, Gerke O, Mickley H, Sandgaard NC, Nissen H, et al. Effect of permanent pacemaker on mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Scand Cardiovasc J.* 2017;51(1):40-6.
46. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(6):493-501.
47. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, et al. Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1208-16.
48. Chow SCY, Wong RHL, Cheung GSH, Lee APW, Chui HKL, So KCY, et al. Short term clinical outcomes and analysis of risk factors for pacemaker implantation: a single center experience of self-expandable TAVI valves. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):200.
49. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1847-57.
50. Luscher TF. TAVI the frontier of interventional cardiology 40 years after the first balloon angioplasty. *Eur Heart J.* 2017;38(28):2153-6.

# 8 Vedlegg

## 8.1 GRADE-Skjema

<b>Referanse:</b> Thiele H, Kurz T, Feistritz HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. Eur Heart J. 2020;41(20):1890-9. 30. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. N Engl J Med. 2017;377(19):1847-57			<b>Studiedesign:</b> RCT <b>Grade – kvalitet</b> <b>God</b>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenlikne sistegenerasjons BEP/SEP; komposittendepunkt (mortalitet, slag, PVL, PPI) <b>Konklusjon</b> - <b>Lik forekomst av komposittendepunkt mellom BEP/SEP etter 30 dager.</b> - <b>Høyere mortalitet for SEP (3,2% vs 2,3%, p&lt;0,0001)</b> - <b>Høyere slagforekomst for BEV (4,7% vs 0,5%, p&lt;0,003)</b> - <b>Moderat-stor PVL høyere hos SEP (3,4% vs 1,5%, p&lt;0,0001)</b> - <b>PPI høyere hos SEP (23% vs 19,2%, p=0,06).</b>	<b>Rekruttering deltakere</b> <b>Inklusjon:</b> Pas. >75 år med alvorlig AS og høy op. Risiko med annulus 18-29mm. <b>Eksklusjon:</b> - Kardiogent sjokk - Endokarditt - Forventet levetid <12mnd - Hypersens mot heparin og platehemmere <b>Datagrunnlaget</b> 447 pas. <b>Utfall (outcome) validering</b> (for eks. diagnose) <b>Eksponeringsvariabler (validert/ikke validert)</b> <b>Viktige konfunderende faktorer</b> <b>Statistiske metoder</b>	<b>Hovedfunn</b> - <b>Lik forekomst av komposittendepunkt mellom BEP/SEP etter 30 dager.</b> - <b>Høyere mortalitet for SEP (3,2% vs 2,3%, p&lt;0,0001)</b> - <b>Høyere slagforekomst for BEV (4,7% vs 0,5%, p&lt;0,003)</b> - <b>Moderat-stor PVL høyere hos SEP (3,4% vs 1,5%, p&lt;0,0001)</b> - <b>PPI høyere hos SEP (23% vs 19,2%, p=0,06).</b> <b>Bifunn – andre viktige endepunkter</b>	<b>Sjekkliste:</b> • Er formålet klart formulert? Ja • Hvem er inkludert/ekskludert? God inklusjon. • Var gruppene like ved starten? Ja • Randomiseringsprosedyre? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet? Ja og nei. Operatørene ikke blindet, men <u>ekkokardiografien</u> blindet • Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunkt – validert? (Classification bias?) ja. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) ja. • Hva er resultatene? Presisjon? Høy presisjon. • Kan resultatene overføres til praksis? Ja. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja. • Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja. <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <b>STYRKE:</b> - Ekko ble gjort av en uavhengig tredjepart uten kjennskap til hvor pas. ble op. - Meget erfarne operatører med >50 TAVI bak seg. -svakhet <b>Har resultatene plausible forklaringer? Ja</b>
<b>Land</b> Tyskland <b>År data innsamling</b> 2016-2018			

<b>Referanse:</b> Dolci G, Vollema EM, van der Kleij F, de Weger A, Ajmone Marsan N, Delgado V, et al. One-Year Follow-Up of Conduction Abnormalities After Transcatheter Aortic Valve Implantation With the SAPIEN 3 Valve. Am J Cardiol. 2019;124(8):1239-45			<b>Studiedesign:</b> Kohortestudie <b>Grade – kvalitet</b> <b>Moderat</b>
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Avvikle EKG-forandringer fra baseline til 1. år, samt PPI-frekvens hos pasienter som har gjennomgått TAVI med Sapiens 3-protese. <b>Konklusjon</b> <b>QRS- og PQ-tid øker etter TAVI og er på sitt høyeste ved utskrivelse og faller etterpå til et nivå høyere enn baseline. 13% trengte PPI etter 12mnd.</b>	<b>Populasjon:</b> 266 pasienter, 52% menn, alder 80±7 år. <b>Hoved utfall:</b> - Antall pasienter med AVB1 økte fra 18% ved baseline til 28% ved 12mnd. - Andel med LBBB økte fra 14% til 32% fra baseline til 12mnd. - 11% hadde PPI ved utskrivelse. <b>Viktige konfunderende faktorer</b> - Naturlig progress av blokkeringer pga. underliggende patofysiologi.	<b>Hovedfunn</b> - Antall pasienter med AVB1 økte fra 18% ved baseline til 28% ved 12mnd. - Andel med LBBB økte fra 14% til 32% fra baseline til 12mnd. - 11% hadde PPI ved utskrivelse, 13% ved 1 år. - AVB sto for 74% av PPI-indikasjon.	<b>Sjekkliste:</b> • Formålet klart formulert? Ja • Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja • Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja • Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig (validert) i de to gruppene? Ja • Er den som vurderte resultatene (endepunkt-ene) blindet for gruppetilhørighet? Nei • Var studien prospektiv? Nei, retrospektiv. • Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? (Attrition bias follow-up-bias) • Er det utført frafallsanalyser? (Eval attrition bias) • Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. • Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring/analyser? • Tror du på resultatene? Ja. • Kan resultatene overføres til den generelle befolkningen? Både ja og nei. Ja fordi dette er den vanligste protesen Klaff-i-klaff-pasienter ble inkludert, noe som styrker generaliserbarheten. • Nei fordi bare én type klaff ble undersøkt, samt at bare ett senter er inkludert. Kan være ulike prosedyrer mellom ulike sentra. • Annen litteratur som styrker/svækker resultatene? • Hva betyr resultatene for endring av praksis? <b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> • Styrke: Klaff-i-klaff-pasienter ble inkludert, noe som styrker generaliserbarheten. • Svakhet: retrospektiv singel senter studie.
<b>Land</b> Nederland <b>År data innsamling</b> 2014-2018			

Referanse: Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363(17):1597-607.			Studiedesign: RCT
Formål			Grade - kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenlikne TAVI med SAVI hos pasienter i intermedier risiko	<b>Rekruttering deltakere</b>	<b>Hovedfunn</b> Mortalitet og slagrisiko lik mellom TAVI og SAVI ( $p_{\text{noninferior}}=0,001$ )	Sjekkliste: • Er formålet klart formulert? Ja
<b>Konklusjon</b> TAVI med Edward Sapiens XT-protese er ikke dårligere enn SAVI mtp. 2-års mortalitet og 2-års slagrisiko hos pasienter i intermedier operativ risiko.	<b>Inklusjon:</b> Alvorlig symptomatisk aortastenose med NYHA ≥2, klaffeeareal ≤0,8cm <sup>2</sup> , aortamiddelgradient >40mmHg eller >4m/s hastighet over aortaklaffen. Underskrevet samtykkeskjema. Pas. samtykket til 5-års oppfølging	Transfemoral TAVI lavere mortalitet og slag enn SAVI; 19,3% vs 21,1% (HR TAVI = 0.79; 95% CI, 0.62 til 1.00; P=0.05)	• Hvem er inkludert/ekskudert? God inklusjon. • Var gruppene like ved starten? Ja
<b>Land</b>	<b>Eksklusjon:</b> Viktigste: tegn til AMI siste 30d forut for inngrep. Uni-bikuspid aortaklaff. Aortaregurgitasjon >3+. Tidl. klaffeeop. Kompleks koronarsykdom. EF <20%. Kontraindikasjon mot antikoagulantia. TIA/slag/endokarditt innen 6mnd forut for op. Estimeret livslengde <24mnd.	Transtorakal lik som SAVI.	• Randomiseringsprosedyrer? Ja • Ble deltakere/studiepersonell blindet mht gruppetilhørighet?
<b>USA og Canada</b>	<b>Datagrunnlaget:</b> 2032 pasienter med alvorlig AS i intermedier risiko fra 57 sentre randomisert til enten TAVI (1011) eller SAVI (1021). Før randomisering blir TAVI-pas. delt til to kohorter for hhv. Transfemoral (76,4%) og transthorakal (23,6%) tilgang.	SAVI færre alvorlige vaskulære hendelser og mindre PVL enn TAVI	• Ble gruppene behandlet likt utover «intervensjonen»? Ja • Primære endepunktet – validert? (Classification bias?) Ja. • Ble deltakerne gjort rede for på slutten av studien? (attrition/follow-up bias) ja.
<b>År data innsamling</b> 2011-2013	<b>Primære endepunkter:</b> Mortalitet og slag etter 24mnd. <b>Statistiske analyser:</b> SAS, versjon 9. Kaplan-Meier for mortalitet Fishers eksakte test for kategoriske variabler	PPI-frekvens lik mellom TAVI og SAVI (8,5% vs 6,9%, p=0,17) Lik NYHA-klasse mellom TAVI/SAVI etter to år. Færre liggedøgn for TAVI (6 vs 9)	• Hva er resultatene? Presisjon? Høy presisjon. • Kan resultatene overføres til praksis? Delvis: tester bare Edward Sapiens-protoser og det har vært utvikling i protese siden 2013. • Ble alle utfallsmål vurdert? Ja.
			• Er fordelene verdt ulemper/kostnader? Ja. • Annen litteratur som styrker resultatene? Ja.
			<b>Hva diskuterer forfatterne som:</b> <b>STYRKE:</b> Uavhengig tredjepart analyserte data. <b>SVAKHET:</b> Sponset og designet av Edwards Life Sciences. Mange i SAVI-gruppen trakk seg foruten for intervensjonen. CT cor ble ikke benyttet for å evaluere annulus-størrelse pre-op. Sapiens XT-protese har allerede blitt erstattet av Sapiens 3.

Referanse: Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363(17):1597-607.			Studiedesign: RCT
Formål			Grade – kvalitet
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
Sammenlikne mortalitet ved TAVI vs medisinsk behandling.	<b>Rekruttering deltakere</b>	<b>Resultater:</b> Redusert 12 og 24mnd mortalitet hos TAVI-gruppen, HR, 0.55 (95% CI, 0.40–0.74) P<0.001	Sjekkliste: Formålet er klart formulert og godt redegjort for. Alle utfallsmålene ble vurdert
<b>Konklusjon</b> TAVI har 31% 1 års total mortalitet vs 51% ved medisinsk behandling	<b>Inklusjon:</b> Alvorlig aortastenose med klaffeeareal >0,8mm <sup>2</sup> , aortamiddelgradient >40mmHg eller >4m/s hastighet over aortaklaffen, samt ikke kandidat for kirurgi pga estimert >50% risiko for død innen 30 dager etter kirurgi	Lik 30 dagers mortalitet hos begge gruppene.	Seleksjonskriteriene er like for begge gruppene. Er ikke generaliserbart fordi eksklusjonskriteriene utelukker karsyke og uni- og bikuspid pasienter som i virkeligheten til sammen utgjør en stor andel av de TAVI-trengende.
<b>Land</b>	<b>Eksklusjon:</b> Ikke-kalsifisert aortaklaff, uni-/bikuspid aortaklaff, AMI, utbredt koronarsykdom (PCI-krevende), EF<20%, annulus <18mm eller >25mm, alvorlig mitral-/aortaregurgitasjon, TIA/slag innen 6mnd før TAVI, alvorlig nyresvikt	TAVI redusert symptombyrde målt i NYHA og 6 min gangtest.	Randomiseringen har fungert da begge gruppene er like og sammenliknbare. Dette er ikke en blindet studie så begrenset variabelkontroll i det at placebo kan ha innvirkning.
<b>År data innsamling</b> 2007-2009; 358 pasienter randomisert til TAVI eller medisinsk behandling. Oppfølgingstid 1-2,8 år.	<b>Eksponeeringsvariabler (validert/ikke validert)</b> <b>Viktige konfunderende faktorer</b> <b>Statistiske analyser: Utført i SAS 9.2.</b> Kategoriske variabler: Fishers eksakte test Kontinuerlige variabler: Students T-test Kaplan meier: Mortalitet	TAVI ga økt risiko for cerebro- og kardiovaskulære hendelser, og blødning 1. års risiko for slag 7,8% vs 3,9% (p=0,18).	Styrker: Randomisert, klart avgrenset problemstilling, klare inklusjon/eksklusjonskriterier Svakheter: Eksklusjonskriteriene utelukker mange subgrupper. Lav operatørførefarenhet når studien ble gjort. Førstegenerasjons teknologi som siden er vesentlig bedret.

Referanse: Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Circ Cardiovasc Interv.</i> 2016;9(5):e003635.			Studiedesign: Metaanalyse
Formål			Grade – kvalitet God
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer/sjekkliste
<p>Evaluerer effekt av nLBBB og PPI på 1 års hjertemortalitet og totalmortalitet</p>	<p><b>Populasjon</b> Systematisk gjennomgang av 17 studier, 11 788 pasienter</p> <p><b>Inklusjon:</b> Studier med originalt design som omhandler post-TAVI og mortalitet og PPI-behov</p>	<p><b>Hovedfunn</b> nLBBB ved utskrivelse svinger mellom 13,7-37%.</p> <p>Forskjellene tilskrives ulike inklusjons/eksklusjonskriterier.</p> <p>1-års PPI-frekvens var totalt på 17,5% (5-36%). AVB stor for 78-89% av indikasjonene hos pas. med nLBBB og 22-80% hos pas. uten nLBBB.</p> <p>Økt risiko for PPI ved nLBBB (RR, 2.18; 95% CI, 1.28–3.70; P&lt;0.01)</p>	<p><b>Sjekkliste:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Er formålet klart formulert? Ja</li> <li>• Var studien basert på et tilfeldig utvalg fra en egnet pasientgruppe? Nei</li> <li>• Var inklusjonskriteriene klart definert? ja</li> <li>• Var alle pasientene i samme stadium av sykdommen? ja</li> </ul> <p>Ble det brukt objektive kriterier for å vurdere/validere endepunktene? Ja</p> <p>Ved sammenligninger av pasientserier, er seriene tilstrekkelig beskrevet?*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Var registreringen prospektiv? Nei</li> <li>• Var oppfølgingen lang nok? Ja</li> <li>• Var oppfølgingen tilstrekkelig for å nå endepunktene? Ja</li> </ul> <p>Stoler du på resultatene? Ja</p> <p>Kan resultatene overføres til praksis? Ja</p> <p>Annen litteratur som støtter resultatene? Ja</p> <p>Hva diskuterer forfatterne som:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Styrke</b></li> <li>• <b>Svakheter:</b> Analysene er hentet fra heterogene retrospektive observasjonsstudier. Det samlede datagrunnlaget ble hentet fra et begrenset antall studier pga. høy variabilitet i rapporteringsgrad av utfall.</li> </ul> <p>Har resultatene plausible biologiske forklaringer? Ja</p>
<p><b>Konklusjon</b></p> <p>nLBBB er assosiert med økt mortalitet. PPI er ikke assosiert med økt mortalitet med tendens til kardioprotektive effekter.</p>	<p><b>Endepunkter:</b> 1 års mortalitet 1 års hjertemortalitet 1 års PPI-frekvens</p> <p><b>Statistiske metoder:</b> STATA versjon 13,0.</p> <p>RR var det sentrale mål. I<sup>2</sup>-indeks ble brukt for å måle studienes konsistens. Mantel-Haenszel «fixed effects model» ble brukt for å estimere I<sup>2</sup>≤25%. Graden av publikasjonsbias ble vurdert med Harbord-test</p>		
<p><b>Land</b></p> <p>Internasjonal (2), Tyskland (3), Frankrike (2), Israel (1), Portugal (1), Italia (1), Nederland (1)</p>			
<p><b>År data innsamling</b></p> <p>2012-2015</p>			



