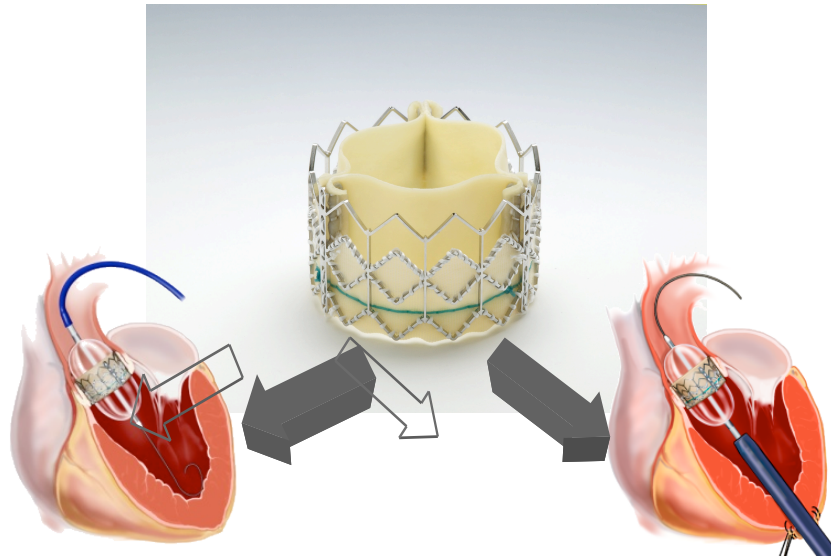


PERKUTAN AOTAKLAFFIMPLANTASJON

Behandling av pasienter med alvorlig aortastenose som er ekskludert fra tradisjonell ventilkirurgi.



5. årsoppgave i stadium IV - profesjonsstudie i medisin ved Universitetet i Tromsø

Johanne Marie Amundsen

Med. Stud UiT

Kull 2005

Tromsø, September 2010

Det medisinske fakultet, universitetet i Tromsø



Veiledere:

Terje K. Steigen

Knut Rasmussen

Hjertemedisinsk avdeling

Universitetssykehuset Nord- Norge

NØKKEWORD: Kirurgi, hjerte, prognose, risiko, livskvalitet.

INNHOLDSFORTEGNELSE

Resymé	3
1. Innledning	4
2. Material og metode	5
3. Teoridel	6
3.1 Aortastenose	6
3.2 Tradisjonell åpen klaffekirurgi	7
4. Den nye perkutane prosedyren	8
4.1 Tilgang	8
4.2 Klaffetyper	9
4.3 Implantasjonen – pacing	10
5. Pasientutvalg	11
6. Utvikling	12
7. Internasjonal erfaring	13
8. Erfaringer fra UNN Tromsø	15
8.1 Preoperativ karakteristik	15
8.2 Mortalitet	15
8.3 Variablene EF og middelgradient	16
9.4 Diskusjon	17
9. Diskusjon ved innføring av ny metode	18
9.1 Innføring av nye metoder	18
9.2 Læringskurve	19
9.3 Nasjonal vurdering og erfaring	19
9.4 Resultater	20
9.5 Samfunnsøkonomisk vurdering	20
9.6 Indikasjonsendringer og pasientgruppe	21
10. Konklusjon	21
11. Ordforklaringer	22
12. Figurer	24
13. Referanser	29

Resymé

Bakgrunn: Aortastenose er den vanligste av klaffelidelsene og rammer oftest eldre med økende insidens med alderen. Ved utvikling av alvorlig og symptomgivende aortastenose er utfallet dårlig med en 3 års overlevelse på 30- 35%. De som rammes får oftest betydelige plager som dyspnoe, angina og synkopetendens. Tradisjonell behandling er kirurgisk implantasjon av ny aortaklaff, men for mange vil ikke det være mulig grunnet komorbiditet. Disse blir ekskludert fra åpen kirurgi på grunn av høy risiko og tilbys kun konservativ behandling med medikamenter. For disse pasientene har det nå blitt utviklet en ny metode med perkutan implantasjon av aortaklaff.

Metode: Jeg har gjort et litteraturstudie på prosedyren og sett på internasjonale erfaringer og har i studien inkludert de 22 første pasientene som har blitt operert i Tromsø hvor jeg har sett på utfallet etter ett år. For statistiske beregninger har jeg brukt programmet SPSS.

Resultat: Det er en 30 dagers mortalitet på 4,55 % (1 av 22) og en 1 års mortalitet på 9,1% (2 av 22). Det ses en signifikant bedring i middelgradient med $p < 0,001$, mens ingen signifikant bedring i EF (venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon) med $p = 0.08$, men det var en positiv trend.

Konklusjon: Dette er en nøyre utviklet metode basert på langtidserfaringer fra flere spesialistgrupper. Cirka 30% av pasientene blir ekskludert fra den tradisjonelle metoden grunnet høy komorbiditet som gir økt risiko for død. Disse vurderes for den perkutane prosedyren gjennom en helhetsvurdering av pasienten. Pasienter uten behandlingstilbud har dårlig prognose, og den resterende tiden er preget av dårlig livskvalitet. Pasientgruppen jeg har sett på har en ett- års overlevelse med den perkutane metoden på 90.1%. Dette er bra sammenlignet med studier på symptomatisk ubehandlet aortastenose som viser 62 % overlevelse etter ett-år. I pasientgruppen studerte kan man se en signifikant bedring av middelgradient over aortaklaffen, men endring av EF var ikke signifikant. Til tross for at langtidsresultater ikke foreligger enda ser man at resultatet er lovende.

1. Innledning

Aortastenose er den vanligste av klaffesykdommene og hyppigheten av lidelsen øker med alderen [1]. Ved at befolkningen blir eldre og antall eldre øker vil stadig flere rammes. Tilstanden vil etter hvert utvikle seg og gi store plager hvor overlevelsen etter symptomdebut kun er noen få år. I dag behandles pasienter med symptomgivende aortastenose med åpen thoraxkirurgi hvor man setter inn en kunstig aortaklaff. Dette er et tilbud som av ulike årsaker ikke tilfaller alle pasienter. For disse pasientene har man ingen andre alternative tilbud enn medikamentell behandling. Det er vist at medikamentell behandling ikke gir noen stor bedring i overlevelse [2].

I de senere år er det utviklet en ny perkutan metode for å sette inn ny aortaklaff. I tillegg til interesse rundt nye metoder som utvikles, oppstår også problemer og spørsmål om kvaliteten og nytten av den. Jeg vil her se på den nye prosedyren for implantasjon av aortaklaff og belyse de tanker som oppstår ved innføring av en ny metode. I tillegg presenteres noe av resultatene fra de 22 første pasientene som ble operert ved UNN Tromsø.

2. Material og metode

Prosedyren: Jeg har gjort et litteraturstudium ved å se på artikler som har blitt gitt ut fra institusjoner som allerede har startet opp med den perkutane metoden. Artikkene er funnet på PubMed.

Pasientene: Pasientene som er inkludert i studien er de 22 første som ble operert ved UNN Tromsø i tidsrommet september 2008 til mai 2009. Alle pasientene hadde alvorlig symptomatisk aortastenose og kunne ikke tilbys åpen klaffekirurgi grunnet alder og komorbiditet.

Parametre: Dataen er hentet fra Dips ved gjennomgang av journaler. Variablene består av EF og middeltrykk som er målt ved ekko-undersøkelse, preoperativt og ved ett- års kontroll. I tillegg har man sett på alder, kjønn og euroscore.

For de to pasientene som ikke var i live ved 1- års kontroll har jeg ikke tatt med preoperative verdiene i beregning av signifikant endring av EF og middelgradient over klaffen. I tilfeller hvor man kun kunne fastslå en minimumsverdi av EF og middelgradient, ble beregningen basert på denne verdien. Hvis data var registrert med ord og ikke tall ble de ekskludert. En verdi av middelgradient ble ekskludert fordi jeg antok at verdien var feilregistrert.

Alle preoperative data er fra undersøkelser gjort ved UNN. Ett års-kontrollene er enten utført ved UNN eller pasientens lokalsykehus hvor resultatene ble sendt til UNN. Hver pasient har fått et referansenummer, personlige opplysninger blir oppbevart separat og makulert når oppgaven er ferdig.

Statistikk: Alle data er registrert i Excel og Word 2008 (microsoftCorp, Redmond, WA, USA). For vurdering av generell fordeling brukes gjennomsnitt og medianverdi med variasjonsbredde [minimums- og maksimumsverdi]. For de statistiske beregninger og sammenligninger har man brukt programmet SPSS 18.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA) med parret T-test og benyttet konfidensintervall på 95%.

3. Teoridel

Her beskrives patofysiologi og klinikk ved aortastenose, hvilke påvirkninger og konsekvenser dette får hos pasienten og den kirurgiske metoden som brukes i dag for innsettelse av ny klaff.

3.1 Aortastenose

Aortastenose i Norge er den fjerde hyppigste sykdommen av hjertekarlidelsene, etter coronasykdom, hypertensjon og hjertesvikt. Klaffesykdom kan ramme alle de fire hjerteklaffene og kan føre til enten insuffisiens eller stenose. Den vanligste av klaffelidelsene er aortastenose [1, 3].

Aortastenose rammer i hovedsak de eldre, noe som betyr at frekvensen øker med alderen, spesielt etter 65 år (figur. 1). Ca 2- 5 % av den eldre befolkningen har aortastenose [4, 5]. Fordi den gjennomsnittlige levealderen øker, vil et stadig større antall blir rammet.

Aortastenose fører generelt til redusert levetid[6]. Moderat og alvorlig stenose gir symptomer i form av dyspnoe, synkopetendens og angina pectoris, som gir redusert livskvalitet og etter hvert død. Symptomgivende aortastenose indikerer dårlig prognose med en gjennomsnittlig levetid på 2-3 år. 1- og 5- års overlevelsen uten kirurgisk behandling er på henholdsvis 60% og 30-35% (figur 2) [7].

I dag er aortastenose hovedsaklig en degenerativ lidelse mens den før skyltes febris rheumatica. Dette er fortsatt hovedårsaken i utviklingsland [8].

Den patofysiologiske mekanismen bak aortastenose er makroskopisk fortykkelse, tilstivning og kalsifisering av klaffene. Dette fører til redusert klaffeåpning under ventrikulær tømning som gir økt intraventrikulært trykk og motstand for venstre ventrikkel. Økt trykk stimulerer til ventrikkelhypertrofi. Hypertrofi fører til økt oksygenbehov og gir økt risiko for ischemi og dermed infarkt. Høyt trykk og hypertrofi fører over tid til hjertesvikt, nedsatt EF og etter hvert lungeødem. Denne

mekanismen ligger til grunn for utviklingen av symptomene og plagene hos pasienten[9].

44% av pasientene over 75 år med alvorlig aortastenose har minst en ikke- hjerterelatert komorbiditet [10], ofte relatert til kar, nyrer og lunger. Hos eldre med betydelig komorbiditet vil en åpen kirurgisk behandling være forbundet med høy risiko. Disse pasientene vil ikke bli godkjent for åpen kirurgisk behandling etter standard prosedyre og vil dag kun få tilbud om konservativ medikamentell behandling. Dette innebærer gradvis økende plager med død innen få år. Den nye transkutane metoden som er under utvikling, kan være et mulig alternativ for disse pasienten.

3.2 Tradisjonell åpen klaffekirurgi

Tilgangen ved tradisjonell klaffekirurgi gjøres via sternotomi og åpning av aorta. Under inngrepet opprettholdes sirkulasjonen av en hjerte-lunge-maskin og det sys inn en ny klaff. Det brukes to ulike klaffer, mekanisk og biologisk, hvor en mekanisk klaff krever livslang antikoagulasjonsbehandling. I Norge ble det i 2008 gjennomført 1254 aortaklaffeoperasjoner [11].

Denne metoden er gull- standard og har svært lav risiko hos relativt friske pasienter, med gode langtidsresultater [12]. For pasienter med høy komorbiditet er situasjonen helt annerledes. I denne pasientgruppen har en mortalitet ved åpen kirurgi på over 10%, hvor OR (sannsynlighet mellom to utfall) øker ut fra type risikofaktor. Dette er årsaken til at 33% av pasientene med alvorlig aortastenose ikke får tilbud om operativ behandling [1, 2, 10, 13, 14]. De vanligste årsakene til eksklusjon fra operasjon er neurologisk dysfunksjon, hjertesvikt, dårlig venstreventikkelfunksjon, atrieflimmer og alder, da ved at økt alder oftest betyr økt komorbiditet og ikke er et eksklusjonskriterium i seg selv.

4. Den nye perkutane prosedyren

Det er to tilganger for implantasjon av ny klaff, transapikalt og transarterielt [1, 4, 15, 16, 17, 18]. Begge tilgangene er tatt i bruk i Tromsø. Diameteren på utstyret er større enn det som brukes ved coronar angiografi og PCI som er på 6 French. Én French tilsvarer ca. 1/3 mm.

4.1 Tilgang

Transarteriel/ transfemoral tilgang

Ved transfemoral tilgang går man inn via arteria femoralis, enten kutant eller ved kirurgisk blottlegging av arterien. Med denne tilgangen går man retrograd via aortabuen for å komme til klaffen (fig 3). Tilgangen ligner metoden for coronarangiografi, men dimensjonene på utstyret er mye større. Størrelsen på utstyret er på 18 French og krever en kardiameter på minimum 7 mm. Hvis arteria femoralis er arterosklerotisk kan man få arteriell tilgang ved å gå via arteria iliaca eller subclavia, disse karene blir ikke brukt i Tromsø.

Transapikal tilgang

Ved transapikal tilgang blottlegges apexcordis ved å gjøre en minithorakotomi med et snitt intercostalt. For å komme inn i ventrikkelen setter man en nål gjennom apex og får en antegrad tilgang til aortaklaffen (figur 4). Etter prosedyren lukkes myocard med 8 filtforsterkede suturer. Denne prosedyren foretrekkes i de tilfellene hvor en perifer tilgang vanskeliggjøres av uttalt aterosklerose eller andre forhold, for eksempel at karene har for liten diameter. Størrelsen på utstyret for transapikal tilgang er 24 French.

4.2 Klaffetyper

Det finnes to kommersielt tilgjengelige modeller for perkutane klaffer, Edwards Sapien og CoreValve [1, 4, 15, 16, 17, 18]. Begge klaffetyperne består av perikard og har 3 semilunære kuser. I Tromsø er det brukt begge klaffetyperne.

Edwards Sapien (figur 5)

Klaffen består av kalveperikard og er festet i en metallstent som blir krympet over ballongen på innføringsvaieren. Den finnes i to størrelser, 23mm og 26mm i diameter. Klaffene kan brukes når aortaanulus er mellom 18 – 24mm. Ved større annulus vil ikke klaffen passe, dette kan bli. være tilfelle ved alvorlig hjertesvik hvor annulus er kraftig dilatert.

CoreValve (figur 6)

Klaffen består av griseperikard og er sydd på en selvekspanderende ramme av nitinol. Rammen har en timeglassfasong slik at nedre del blir plassert i øvre del av utløpstraktus og i annulus aortae. Den øvre delen ligger over koronarostiene, men pga utformingen tillater det normal flow til koronarkarene(figur 7). Under innføring ligger en hylse rundt klaffen som fjernes for ekspandering. Kateterstørrelsen er på 18F, noe som er en fordel ved at innførselsdimensjon blir mindre. Annulus må være <27mm for at klaffen kan brukes. Etter at klaffen er plassert fortsetter rammen fortsetter å ekspandere i opp til 60 minutter, dette er med på å redusere paravalulær insuffisiens.

4.3 Implantasjonen – pacing

Selve implantasjonen av klaffen utføres på lik måte ved arteriell og apikal tilgang, begge gjøres under generell lett anestesi og ved intubering uten hjerte-lunge-maskin. Man begynner først med å føre inne en guidewire gjennom klaffen, og fører deretter et ballongkateter inn og presser pasientens egen klaff til siden. Så føres et kateter inn med en ballong på enden som klaffen er krympet over.

Under ballongutvidelsen og implantasjonen vil flow fra hjertet hindres og det medfører høyt trykk i venstre ventrikkel. Dette trykket kan påvirke plasseringen av klaffen under dilatasjon. For å unngå dette pacer man hjertet med en frekvens på ca 200 slag i minuttet, slik at trykket i ventrikkel reduseres (figur 8). Trykket skal være på MAP 40-50 mmHg under implantasjonen og pasingen bør begrenses til maks 20 sekunder [15, 17]. Svikt i pasingen under dilatasjonen, vil gi økt trykk og fare for embolisering av klaffen. Dislokasjon av klaffen kan føre til okklusjon av koronarkar eller halskar ved embolisering lengre ut i aorta.

I noen tilfeller er det nødvendig med etter- dilatasjon med litt større ballong for å minske eventuell paravalvulær lekkasje. Peroperativt gjøres kontroll av klaffens plassering og funksjon ved bruk av røntgen og ekko.

Prosedyren gjøres på spesialtilpassede hybrid angiografilaboratorier (fullverdig operasjonsstue med angiorøntgen) med hjerte- lunge- maskin i beredskap. Det brukes et fast operasjonsteam som består av fagfolk fra flere ulike spesialiteter: hjerte- karkirurg, anestesilog, invasiv kardiolog, ekkokyndig kardiolog og 3 spesialsykepleiere.

5. Pasientutvalg

Det som ligger til grunn er at pasienten har fått diagnosen symptomatisk aortastenose. Gjennom samtale med pasienten og en generell klinisk vurdering, vurderes det om det foreligger indikasjon for kirurgi, da konvensjonell åpen kirurgi.

Videre gjøres forundersøkelser for å vurdere pasientens status. Dette inkluderer undersøkelser som EKG, ekko (trans-thorakal og trans-øsofagal) og koronar angiografi, hvor en eventuell stenose i koronarkar må korrigeres før eller under operasjonen.

Baserende på disse funn gjøres en bedømming om operabilitet av kardiologisk og hjertekirurgisk team sammen med pasienten. Som hjelpemiddel i denne prosessen brukes euroscore. Verdier over 20% er en relativ kontraindikasjon for åpen kirurgi, da det betyr antatt 20% risiko for død ved åpen kirurgi [15].

Pasienter som ikke kan tilbys konvensjonell kirurgi går deretter videre til vurdering for perkutan aortaklaffkirurgi. Det gjøres da ytterligere undersøkelser med spirometri og CT totalaorta med fremstilling av iliaca-kar, arteria femoralis og aortabuen. Etter undersøkelsene vurderer man om pasienten er kandidat for den perkutane metoden eller om man kun kan behandle pasienten konservativt med medisiner. I forbindelse med vurdering av operasjon vurderer man også tilgangsmetode, transfemoral eller apikal. Funnene på CT er avgjørende for tilgangsmetode, pasienter med trange, betydelig forkalkede og slyngede kar kan ikke opereres med transfemoral tilgang. Disse opereres med apikal tilgang.

6. Utvikling

Utviklingen av percutan implantasjon av ny hjerteklaff startet på 1980-tallet. I 1992 ble den første aortaklaffen implantert i levende gris [19]. I 2000 ble den første stentklaffen implantert i menneske, det var da en pulmonalklaff [20], mens den første aortaklaffen ble implantert i 2002 [21]. Den første aortaklaff ble implantert med retrograd tilnærming og det ble brukt en Cribier –Edwards klaff. Pasienten hadde alvorlig aortastenose, kardiogent sjokk, multippel komorbiditet og var ikke egnet for en kirurgisk metode. Umiddelbart etter implantasjonen så man en ekstrem hemodynamisk forbedring, men pasienten døde 17 uker etter av komplikasjoner etter en annen operasjon.

Klaffene besto i begynnelsen av heste- og svineperikard. Etter hvert som metoden har utviklet seg gikk man over til perikard fra kalv. Svin brukes fortsatt. Utviklingen har også ført til at størrelsen på utstyret har blitt mindre i tillegg til at flere klaffestørrelser har blitt tilgjengelig. Nye klaffetyper og størrelser er under utvikling og snart klare på markedet [15, 18, 22]. De første klaffene som ble perkutant implantert i Norge, var ved Feiringklinikken, hvor det ble operert 10 pasienter i januar/februar 2008, men ble deretter stoppet av daværende direktør [23]. Tromsø UNN startet opp i september 2008 og per september 2010 utføres denne metoden også ved Rikshospitalet i Oslo, St. Olav's hospital i Trondheim og Haukeland sykehus i Bergen.

7. Internasjonal erfaring

Det ble i 2007 publisert en artikkel av en gruppe leger fra St. Paul's hospital i Vancouver på 50 pasienter som hadde gjennomgått transfemoral aortaklaffimplantasjon [16]. Disse hadde EuroScore på gjennomsnitt 28%. I 86% av tilfellene var det vellykket implantasjon. Årsakene til ikke vellykket implantasjon var at man ikke kom inn i femoralis eller at man ikke kom over aortaklaffen. I ett av tilfellene var det feil med utstyret og i to tilfeller var det feilplassering av klaffen. Feilplasseringene var tidlig i prosessen, det var på to pasienter og begge var i live ved 12- måneders oppfølging. 30 dagers mortalitet var på 12%. Tre pasienter døde etter 30-dagers oppfølgingen. Ett- års overlevelsen i den første halvdel av gruppen var på 70%, mens den var på 88% i den siste halvdel. Hos de 25 første pasientene var prosedyren vellykket i 76% av tilfellene mens dette økte til 96% hos de 25 siste. Feilplasseringen av klaffen falt fra 8% til 0% i siste gruppen. Dette tyder på at årsaken til komplikasjonene kunne tilskrives problemer med teknikken, noe som ble bedre etter hvert.

Samme gruppe publiserte også en artikkel på syv pasienter som hadde gjennomgått transapikal implantasjon av aortaklaffen [17]. De hadde en 30 dagers mortalitet på 14% hvor da EuroScore preoperativt predikerte en risiko på 31. Det var tre pasienter som var døde ved 3 måneders kontroll, en av pneumoni og to av andre ikke-kardielle årsaker. Ved 6 mnd kontroll var de resterende fire fortsatt i live og klaffene ble undersøkt og vurdert som normale, ingen komplikasjoner.

I en artikkel publisert 2006 av en gruppe leger fra University of Rouen i Frankrike ble det presentert resultater av 36 pasienter operert med perkutan metode [24]. En døde i påvente av operasjon og en døde under dilatasjonen. Totalt hadde 27 pasienter (75%) en vellykket implantasjon, men seks av disse døde postoperativt. Av de syv som ble operert med femoral tilgang oppstod det problemer i tre av tilfellene. En pasient kunne ikke bli operert fordi kateteret med stentklaffen var for kort og rakk ikke frem til aorta. I de to andre tilfellene klarte man ikke å krysse klaffen grunnet kalsifiseringen. Av de som ble operert med femoral tilgang oppstod det komplikasjoner i fire av tilfellene. Hos to klarte man ikke å føre

guide-wiren over klaffen uten at pasientene ble hemodynamisk utsabil og prosedyren ble avbrutt. De to andre pasientene fikk embolisering av klaffen rett etter implantasjon. Det var en signifikant bedring i EF og middelgradient ved 1 ukers kontroll. 30- dagers mortalitet var på 26% (7 pasienter) og 6 måneders mortalitet var på 37% (10 pasienter). Ingen av dødsfallene var relatert til klaffen.

I dag gjøres perkutan klaffekirurgi på mange sykehus i hele verden og antallet øker ukentlig. I USA blir metoden brukt i studier og er enda ikke tilbudt som behandling. I slutten av 2009 var ca 10 000 pasienter blitt operert med innsettelse av perkutan klaff. Det opereres daglig inn nye klaffer og antallet stiger kraftig.

8. Erfaringer fra UNN Tromsø

Ved UNN Tromsø ble den første pasienten operert september 2008 og det ble fram til mai 2009 operert 22 pasienter (figur 9). Dette er pasienter med alvorlig aortastenose som av ulike årsaker ikke har blitt godkjent for operasjon med den tradisjonelle metoden. Frem til september 2010 har det totalt blitt operert nesten 60 pasienter ved UNN, med generelt gode resultater. Det opereres to pasienter hver måned og det ser ut til å dekke behovet i Nord Norge.

8.1 Preoperativ karakteristikk

Medianalder var 83.6 ± 1.7 år (76-90). 86,4% av pasientene var over 80 år hvor 45,5% var over 85 år. 27.8% var menn. Preoperativ MedianEuroScore var $26.1 \pm 5\%$ (11- 54).

8.2 Mortalitet

Det var ingen pasienter som døde peroperativt. 30 dagers mortaliteten var 4,6%. Dette var en pasient som postoperativt fikk atrieflimmer med plager og under elektrokonvertering gikk pasienten i stans, fikk hjertesvikt og døde. For denne pasienten var det predikert en operativ risiko for vanlig kirurgi med EuroScore på 52%. Etter utskrivelse og frem til 1-års kontroll var det ytterligere en pasient som døde. Pasienten døde etter fire måneder og det var ingen kjent klaffeproblematikk relatert til dødsfallet. Dette tilsvarer en 1 års overlevelse på 90.9%.

Ved oppfølging etter 1 år hadde man oppfølgingsdata på 18 pasienter. Av de fire som ikke var registrert var de to døde, en hadde ikke gjennomført kontroll og en ble ekskludert fordi han hadde en middelgradient som vi antok var feilnotert. Det var ingen intensivdøgn hos disse pasientene. Postoperativ var det ingen tilfeller av slag og ingen pasienter hadde behov for permanent pacemaker. En pasient ble reoperert grunnet blødning fra apex. Jeg har i denne studien ikke sett på

livskvalitet, men det foregår for tiden en studie på livskvalitet med bruk av skjema SF 36 og klinisk undersøkelse.

8.3 Variablene EF og middelgradient

Verdiene av ejectionsfraksjon og middelgradient som ble målt før operasjon og ved 1 år kontroll er satt opp i en frekvenstabell (figur 9). Alle målingene som er gjort og registrert med tallverdi er tatt med. For å se på forandring har man kun brukt data fra de pasientene som hadde registrert data før operasjon og ved ett-års kontroll. Dette inkluderer 18 pasientmålinger for EF og middelgradient. Oppfølgingskontrollene etter ett år varierte fra 9.1 måned til 14.2 måned med gjennomsnitt på 11.9 måneder. Målingene for EF og middelgradient før og etter operasjon er normalfordelt, det samme gjelder endringene.

EF verdiene før operasjon hadde en middelvei på $52,5 \pm 13,2\%$ og ved ett-års kontroll på $58,6 \pm 11,8\%$ (figur 10). Dette tilsvarer en endring av EF med middelvei på $6,1 \pm 12,1\%$. Endringen i EF var ikke signifikant med $p= 0,085$ (KI: $-0,92-13,03$). Selv om det ikke er en signifikant bedring, ser man at de fleste øker eller har samme verdi ved ett-års kontroll (figur 10). Det er en tendens til at de med lav preoperativ EF normaliserer seg etter inngrepet.

Middelgradientverdiene før operasjon hadde en middelvei på $73 \pm 17,9$ mmHg og falt til $12,4 \pm 4,3$ mmHg ved ett- års kontroll (figur 11). Dette tilsvarer en middelendring på $60,5 \pm 15,4$ mmHg. Det er en signifikant forskjell på middelgradient før og etter med $p<0,001$ (KI: $68,12-92,1$).

8.4 Diskusjon

Resultatene av endring i EF og middelgradient var noe en kunne forvente. Dette fordi at EF er et uttrykk for ventrikkelfunksjon, noe som ikke vil endre seg i stor grad til tross for bedring av klaffefunksjon og fordi EF i utgangspunktet var nærmest normal. Minskning av middelgradienten viser at motstand over klaffen har forbedret seg betraktelig etter at det er innsatt ny klaff, noe som er forventet ved at den kalsifiserte klaffen er åpnet. Endringen i middelgradient gir en signifikant reduksjon i trykkbelastningen og vil redusere utviklingen av hjertesvikt og stabilisere tilstanden (figur 2).

Måling av EF og middelgradient gjøres ved ekkokardiografi, verdiene vil derfor være beheftet med en viss feilmargin. Noen av kontrollene er gjort ved lokalsykehus. Det vil si at oppfølgingsdata kan variere noe ut fra metoden til legen som utfører ekkoundersøkelsen.

En ny metode må vurderes ved bruk av korttids og langtidsresultater. Korttidsresultater ved kirurgi har som regel høyere mortalitet sammenlignet med konservativ behandling. Dette fordi man som oftest har en viss peroperativ mortalitet ved invasiv behandling. Langtidsresultatene er derfor avgjørende for om den nye metoden har en reell forbedring. Samtidig er det viktig at man har korttidsdata for å vurdere selve prosedyren.

9. Diskusjon ved innføring av ny metode

Ved utvikling av nye metoder oppstår det alltid en rekke spørsmål. Spørsmål om prosedyren, bivirkninger, komplikasjoner og langtidsprognosen. Dette er også spørsmål som oppstår ved innføring av denne metoden.

9.1 Innføring av nye metoder

Målet med innføring av nye metoder er å forbedre helsen til pasienten, men noen gang er nytten marginal eller behandlingen kan til og med være til ulempe. I starten har man liten eller ingen dokumentasjon om nytten, komplikasjoner og langtidseffekt av behandlingen. Metodene utvikles basert på allerede tilegnet kunnskap og erfaring, ikke sjelden fra forskjellige medisinske disipliner. Prosedyrene testes først på dyr og overføres senere til menneske. Dette skrittet innebærer selvfølgelig en risiko, noe som er uunngåelig skal man komme videre i medisinsk utvikling.

For å minimere risiko er det viktig at utprøving gjøres under strenge kontrollerte forhold for å detektere problemer og negative tendenser tidligst mulig. Fra en liten pasientgruppe kan man etter hvert gå over til større studier, hvis man er sikkert at det er etisk og medisinsk forsvarlig å forsette studiene.

Senere må målet være å gjennomføre randomiserte kontrollerte studier av metoden for å se hvordan den er sammenlignet med allerede etablerte metoder eller utfall av sykdommen uten behandling. Her må det inkluderes korttids- og langtidsresultater.

9.2 Læringskurve

Ved innføring av nye metoder vil det alltid være en læringskurve. Derfor er det vanlig at komplikasjonsraten er høyere i begynnelsen og vil falle når utførende lege forbedrer sine ferdighetene. Dette "naturlige" forløpet kan ikke være grunn til å forkaste nye metoder i starten. Allikevel må utfallet fortløpende vurderes og studien avbrytes hvis den ikke er etisk forsvarlig.

Når det gjelder den enkelte pasient som inkluderes i studien er det obligatorisk at pasienten får en grundig og ærlig informasjon hva behandlingen innebærer og opplyses om at metoden er utprøvende. Pasienten må være kjent med risiko og forventning til behandling. Informerende lege må gi opplysningene basert på de aktuelle kunnskaper og være mest mulig nøytral.

Er metoden under utvikling i forskjellige sentre er det viktig at erfaringer og resultater utveksles for å bedre læringskurven. Er pasienttallet veldig lite må det vurderes om man skal sentralisere utprøving til et sted. Uansett må pasienten være i fokus, konkurranse blant forskjellige senter eller egeninteresse i forskermiljøet må være underordnet.

9.3 Nasjonal vurdering og erfaring

Den her beskrevne metoden var til vurdering i nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2008 [25]. Det ble konkludert med at metoden ansees som å være eksperimentell på det stadium man var da og det ble anbefalt at dette var en metode man ikke skulle tilby norske pasienter. Det ble blant annet etterlyst flere kliniske studier. Siden det i dag er behandlet flere tusen pasienter med denne metoden og stadig flere behandles, synes det ikke korrekt å kalle den eksperimentell.

9.4 Resultater

Selv om den her beskrevne studie har få pasienter og enda ingen langtidsresultater tyder den allikevel på at de fleste pasienter får god nytte av behandlingen. Ideelt sett skulle man etter hvert starte en randomisert studie for å sammenligne behandlede med ikke behandlede pasienter. Dette forutsetter at noen pasienter ikke vil få tilbud om denne metoden og man kan spørre seg om det er etisk.

Forløpet av sykdommen uten kirurgisk behandlingen er velkjent og tragisk med 5 års overlevelse på 30-35%. Basert på erfaringer både internasjonalt og i Norge må man derfor stille spørsmålet om det er etisk å nekte pasienter med alvorlig aortastenose kateterbasert klaffebehandling. Det blir derfor et etisk spørsmål uansett hvordan man ser på det.

På den andre siden mangler langtidsresultater av metoden og antall opererte pasienter er få. Det er derfor for tidlig å anbefale metoden som standardbehandling. Desto viktigere er det å fortsette studiene, helst multisenterstudier, slik som det er i dag hvor man har etablert registre.

På grunn av at pasientgruppen har en betydelig komorbiditet og høy alder, vil gevinsten i langtidsoverlevelse antagelig ikke bli veldig stor. Derfor er det viktig å skille i studien mellom klafferelatert mortalitet og død av andre årsaker, blant annet for å vurdere klaffens varighet. Videre er det meningsfullt å se på gevinsten angående livskvalitet av de opererte pasientene. Selv om økning i antall leveår er få, sammenlignet med alternativet, vil en betraktelig forbedring i pasientens livskvalitet kunne forsvare inngrepet.

9.5 Samfunnsøkonomisk vurdering

Kostnader på prosedyren ligger på ca 250 000 til 280 000 kroner. Dette er i første øyekast en høy pris. Sammenligner man med for eksempel med samfunnskostnader av en dialysepasient i Norge som ligger på 430 000- 500 000 kroner per år, kan det i midlertidig synes at investeringen er forsvarlig. Ved at prosedyren blir brukt mer og mer vil også prisen på utstyret sannsynlig bli lavere i framtiden.

9.6 Indikasjonsendringer og pasientgruppe

I framtiden kan eventuell metoden forbedres slik at indikasjonen kan utvides og tilbys de dårligste pasientene som i dag blir operert åpent. Lignende utvikling har man tidligere sett i behandling av aortaaneurismer og koronarkaroperasjoner. Men for at dette skal være mulig må man sammenligne resultatene til den operative åpne behandlingen med den perkutane.

10. Konklusjon

Ett- års overlevelsen hos pasientgruppen i denne studien var på 90.9%. Sammenlignet med 1- års overlevelse ved alvorlig aortastenose som ifølge litteraturen er på ca 62% er det tendenser til økt overlevelse med perkutan operasjon. For å undersøke dette videre vil det være behov for en større pasientgruppe og en studie for å se om det er signifikante forskjeller. Det er derfor viktig at man fortsetter denne studien og andre, over lengre tid og øker antall pasienter. På denne måten får man nok materiale og langtidsresultater. Det man kan konkludere ut fra studien så langt er at det i alle fall ikke viser noen negativ effekt. Det kan derfor forsvares å fortsette denne behandling under kontrollerte forhold.

Alt i alt må man vurdere fordeler og ulemper med den nye perkutane metoden opp mot alternativet for ellers inoperable pasienter med alvorlig aortastenose. Ut fra dagens erfaringer ser prosedyren lovende ut og sannsynligvis er den et tilbud til pasientene som er kommet for å bli.

11. Ordforklaringer

Euroscore:

Er en forkortelse for European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. Det er en metode for å predikere en operativ mortalitet hos pasienter som gjennomgår hjertekirurgi, som uttrykk risiko for å dø under inngrepet i %. Den inkluderer en rekke faktorer og jo lavere scoren er jo lavere er risikoen. Disse kriteriene er: alder, kjønn, kronisk lungesykdom, ekstkardial arteriopati, neurologisk dysfunksjon, tidligere kardial operasjon, kreatinin over 200mikromol/L, aktiv endokarditt, ustabil angina, grad av VV funksjon (EF), nylig MI, pulmonal hypertensjon, emergency(opr) ikke planlagt/elektiv, andre operasjoner enn ACB, operasjon på aorta thoracalis, septal ruptur etter infarkt.
<http://www.euroscore.org/>

Retrograd tilgang:

Det betyr at man går motsatt vei i blodkaret i forhold til blodstrømmen. Altså fra en perifer arterie, for eksempel arteria femoralis, til hjertet/aortaklaffen.

Antegrad tilgang:

Det betyr at man følger karene i samme retning som blodstrømmen. Her: gjennom apex cordis videre gjennom aortaklaffen.

Stent:

Det er et metallnett som er formet som en sylinder. Sylindren kan ekspanderes med en ballong eller ekspanderer av seg selv. Etter ekspansering holder stenten seg i samme form. Brukes blant annet i dag ved utblokkning av koronarkar, andre blodårer og i spiserøret.

Apex cordis:

Spissen/tuppen av hjertet.

Komorbiditet:

Tilleggssykdommer hos pasienten utenom primærsykdommen.

OR:

Odds ratio. OR er forholdet mellom to odds. En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. OR er forholdet mellom de to oddsene [26].

Pacing:

Stimulering av hjerterefrekvensen ved hjelp av elektrisk stimulering.

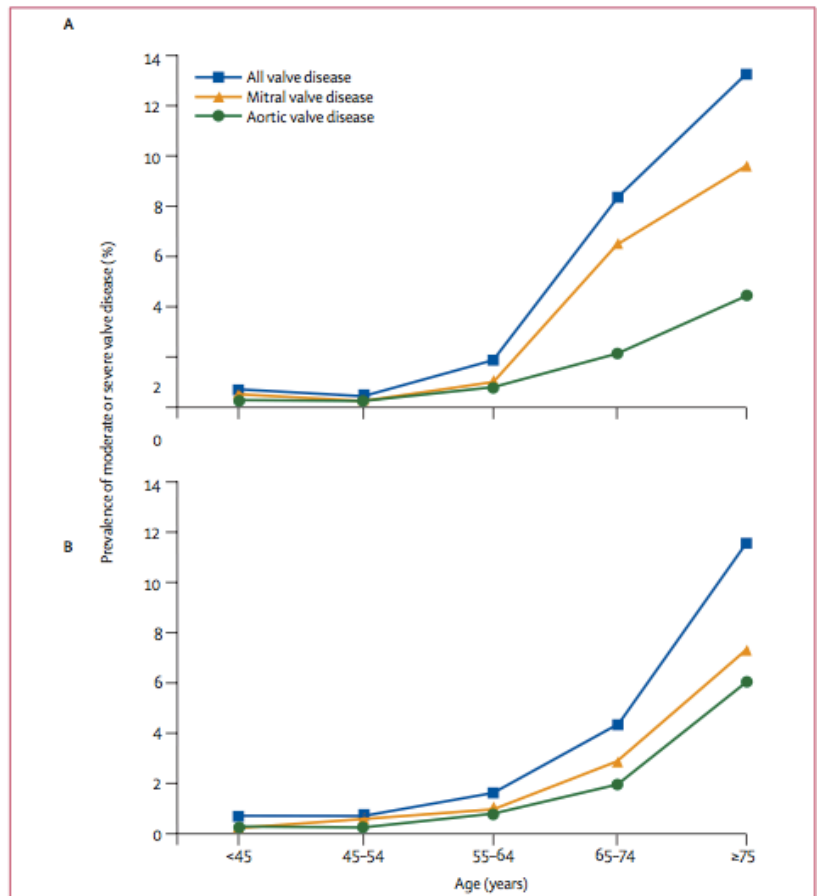
12. Figurer

Figur 1

Figuren viser prevalensen av moderat og alvorlig aortastenose i forhold til alder.

- A) Frekvens i et populasjonsbasert studie
- B) Frekvens i populasjonen i Olmsted.

Figuren er hentet fra referanse 6

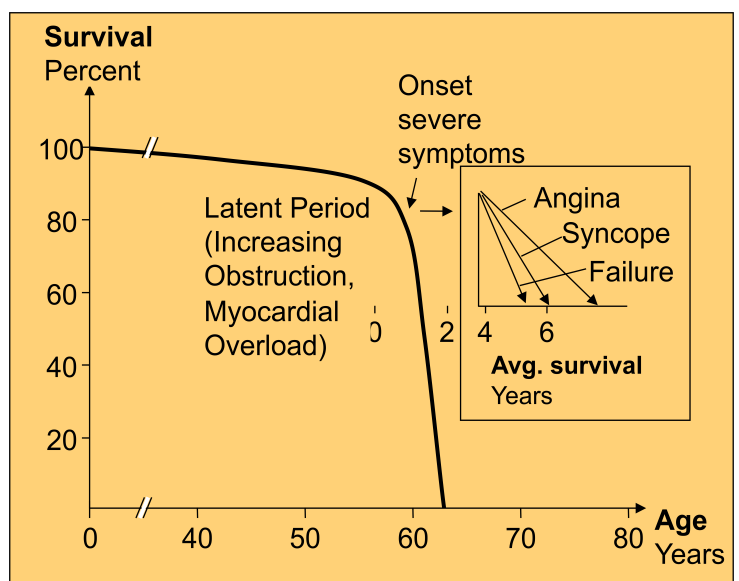


Figur 2

Figuren viser overlevelse i antall år med aortastenose og ved utvikling av symptomer. Det er en forverret prognose om angina, syncope og hjertesvikt opptrer

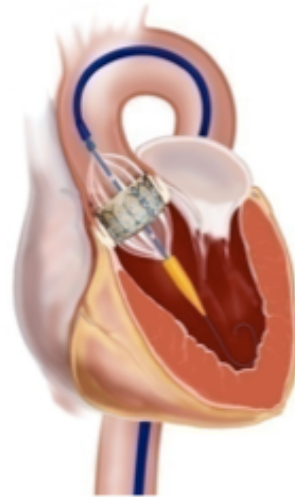
Figuren er hentet fra S.J. Lester et al., "The Natural History and Rate of Progression of Aortic Stenosis,"

Chest 1998. C.M. Otto, "Valve Disease: Timing of Aortic Valve Surgery," *Heart* 2000. Chart:: Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38 (Suppl 1):61-7.



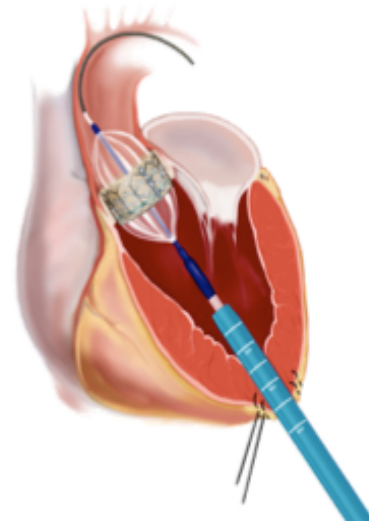
Figur 3

Figuren viser retrograd tilgang ved implantasjon av perkutan klaff.



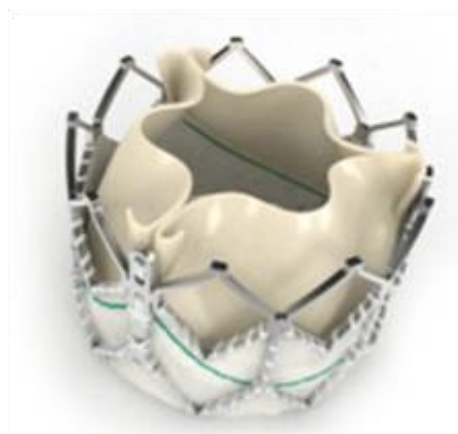
Figur 4

Figuren viser antegrad tilgang ved implantasjon av perkutan klaff.



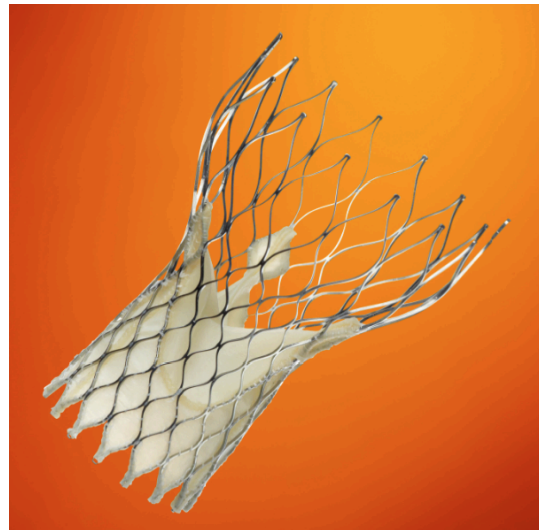
Figur 5

Figuren viser en Edwards Sapien klaff.



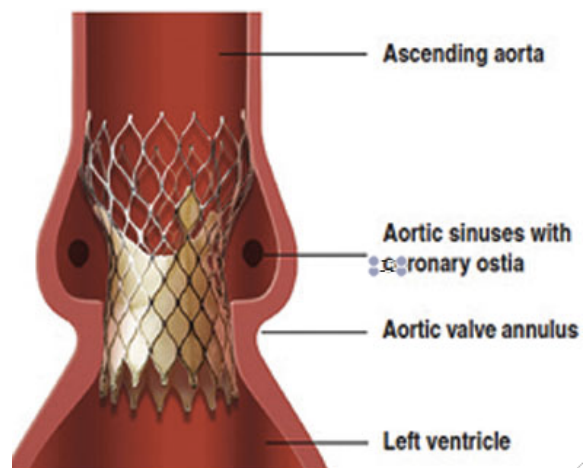
Figur 6

Figuren viser en CoreValve



Figur 7

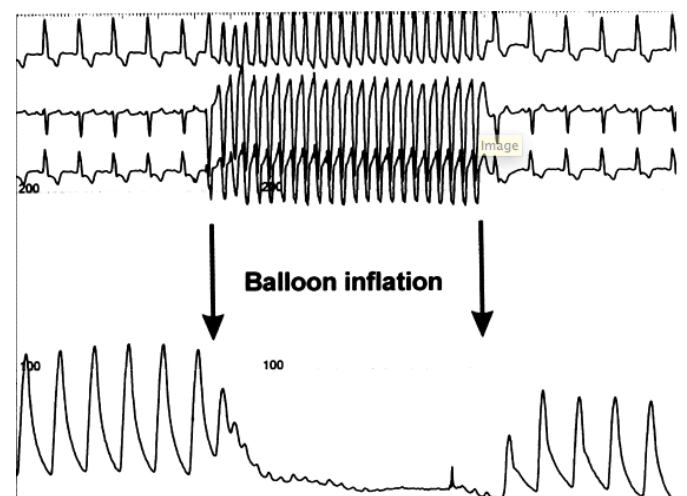
Figuren viser plasseringen av CoreValve i aorta.



Figur 8

Figuren viser et EKG og trykkbølgene i aorta. En kan se at aortatrykket faller som effekt av den raske stimuleringen av ventriklene.

Figuren er hentet fra referanse 24.



Figur 9

Tabellen viser en oversikt over resultatene for de 22 pasientene operert i Tromsø.

PASIENTRESULTATER

	Mean	KI (95%)	Max	Min
Alder (år)	83.6	81.9-85.3	90	76
Euroscore	26.1	21.1-31.1	54	11
kjønn(menn) % (n)	27.8 (6)			
Kontrolltidspunkt, mnd (n)	11.9	10.7-13.1	9.1	14.2
Overlevelse	Døde	Overlevende		
Peroperativt % (n)	0 (0)	100 (22)		
30 dager: % (n)	4.6 (1)	95,5 (21)		
1 år: % (n)	9.1 (2)	90.9 (20)		

PARAMETRE

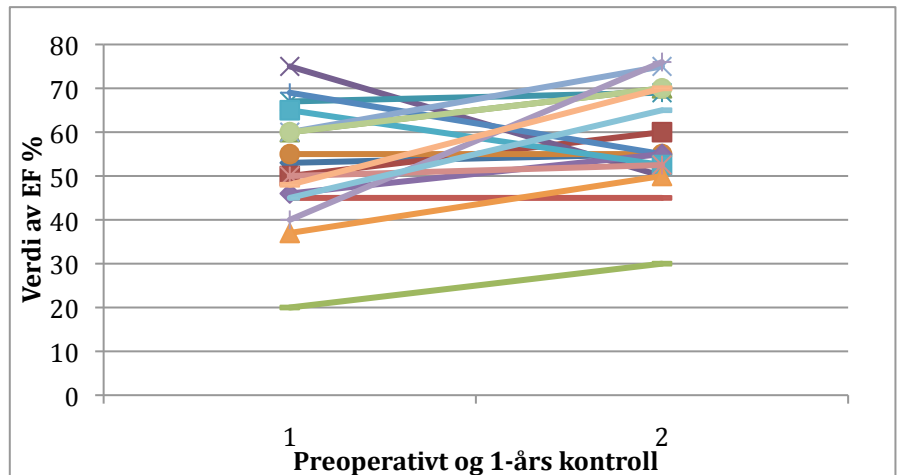
EF (%)	Før operasjon		1 år etter operasjon	
	Antall(%)		Antall(%)	
<25	1 (4,8)		0	
26-30	0		0	
31-35	0		1 (5,3)	
36-40	2 (9,5)		0	
41-45	2 (9,5)		1 (5,3)	
46-50	4 (19,1)		2 (10,5)	
51-55	2 (9,5)		7 (36,8)	
56-60	5 (23,8)		1 (5,3)	
61-65	2 (9,5)		1 (5,3)	
66-70	2 (9,5)		4 (21,1)	
>71	1 (4,8)		2 (10,5)	
Antall (%)	21 (100)		19 (100)	
Endringer(18 pasienter)	Max	Min	Mean (KI)	P (KI)
Før operasjon	75	20	52.5 (±13.2)	
Etter operasjon	76	30	58.6 (±11.8)	
Før-Etter			6,1 (±14,1)	P=0.085 (-0.92-13.03)

Middelgradient (mmHg)	Før operasjon		1 år etter operasjon	
	Antall (%)		Antall (%)	
<40	0		< 5	0
41-50	1 (4.6)		6 - 10	5 (27.8)
51-60	6 (27.3)		11 - 15	9 (50.0)
61-70	6 (27.3)		16 - 20	3 (16.7)
71-80	4 (18.2)		<20	1 (5.5)
81-90	2 (9.1)			
91-100	2 (9.1)			
101-110	0			
111-120	1 (4.6)			
<120	0			
Antall (%)	22 (100)		18 (100)	
Endringer (18 pasienter)	Max	Min	Mean (KI)	P (KI)
Før operasjon	120	43	73.0 (± 17.9)	
Etter operasjon	23	5.5	12.4 (± 4.3)	
Før-Etter (1*)			60 (±15.3)	P<0.001 (68.12- 92.1)

*1: Positivt tall indikerer hvor mye middelgradienten har blitt redusert.

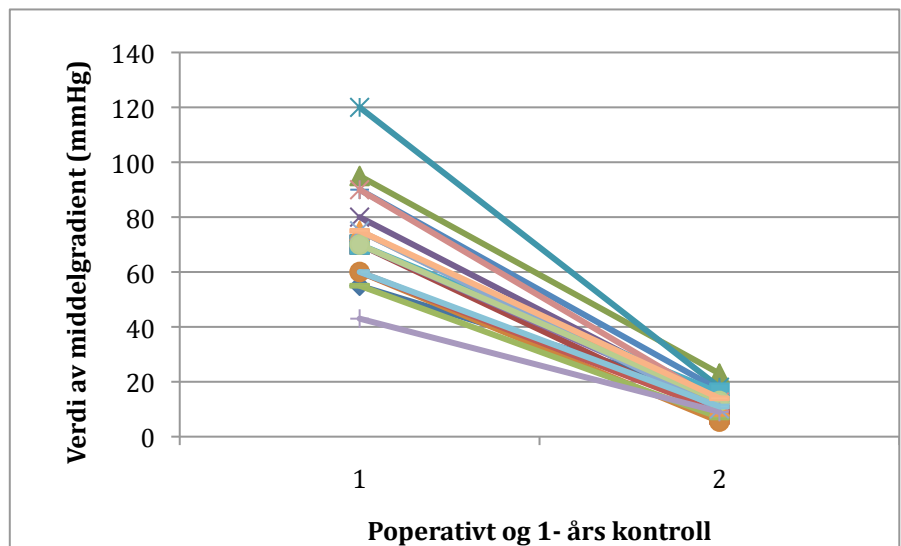
Figur 10

Figuren viser endringene av EF hos hver enkelt av de 18 pasientene, med verdier før operasjon og ved ett- års kontroll.



Figur 11

Figuren viser endringene av middelgradient hos hver enkelt av de 18 pasientene, med verdier før operasjon og ved ett- års kontroll.



13. Referanser

1. Bernard lung, Gabriel Baron, Eric G. Butchart, François Delahaye, Christa Gohlke-Bärwolf, Olaf W. Levang, Pilar Tornos, Jean-Louis Vanoverschelde, Frank Vermeer, Eric Boersma, Philippe Ravaud and Alec Vahanian
A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease
European Heart Journal (2003) 24, 1231–1243
2. Y Logeais, T Langanay, R Roussin, A Leguerrier, C Rioux, J Chaperon, C de Place, P Mabo, JC Pony and JC Daubert
Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors.
Circulation. 1994 Dec;90(6):2891-8.
3. Bernard lung, Alec Vahanian
Valvular heart diseases in elderly people
The Lancet Volume 368, Issue 9540, 16-22 September 2006, Pages 969-971
4. Eduardo Keller SAADI1
Percutaneous aortic valve replacement myth or reality
Rev Bras Cir Cardiovasc 2008; 23(1): 93-96
5. M Lindroos, M Kupari, J Heikkila, and R Tilvis
Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample.
J Am Coll Cardiol. 1993 Apr;21(5):1220-5.
6. Vuyisile T Nkomo MD, Prof Julius M Gardin MD, Prof Thomas N Skelton MD, Prof John S Gottdiener MD, Christopher G Scott MS and Prof Maurice Enriquez-Sarano MD.
Burden of valvular heart diseases: a population-based study
The Lancet, Volume 368, Issue 9540, Pages 1005 - 1011, 16. September 2006.

7. Padmini Varadarajan, MD, Nikhil Kapoor, MD, Ramesh C. Bansal, MD, Ramdas G. Pai, MD*
Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis.
Ann Thorac Surg 2006;82:2111-2115 © 2006 The Society of Thoracic Surgeons
8. Jordi Soler-Soler, Enrique Galve
Valve disease. Worldwide perspective of valve disease
Heart 2000;83:721–725-1225
9. Textbook of Medical Physiology. Arthur C. Guyton / John E. Hall.
Elevent edition. ISBN 9780721602400
10. Bernard Lung, Agnès Cachier, Gabriel Baron, David Messika-Zeitoun, François Delahaye, Pilar Tornos, Christa Gohlke-Bärwolf, Eric Boersma, Philippe Ravaud and Alec Vahanian
Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?
Eur Heart J (December 2005) 26 (24): 2714-2720
11. Norsk thoraxkirurgisk forening. Hjerteregeteret.
<http://www.legeforeningen.no/id/84429.0>
12. Nalini M. Rajamannan, MD
Calcific Aortic Stenosis A Disease Ready for Prime
Time Circulation. 2006;114:2007-2009
13. F. Roques*, S.A.M. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, M. David, A. Faichney, F. Gabrielle, E. Gams, A. Harjula, M.T. Jones, P. Pinna Pintor, R. Salamon, L. Thulin
Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients
European Journal of Cardio-thoracic Surgery 15 (1999) 816±823

14. AT Culliford, MD, Aubrey C. Galloway, MD, Stephen B. Cplvin, MD, Eugene A. Grossi, MD, F. Georgory Baumann, PhD, Rick Esposito, MD, Greg H. Ribakove, MD, And Frank C. Spencer, MD.
Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Persons Aged 80 Years and Over
The American Journal of Cardiology. Volume 67, Issue 15, 1 June 1991, Pages 1256-1260
15. Ted Feldman, MD; Martin B. Leon, MD
Prospects for percutaneous valve therapies
Circulation. 2007;116:2866-2877. 2007 American Heart Association, Inc.
16. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV.
Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis
Circulation. 2007 Aug 14;116(7):755-63. Epub 2007 Jul 23.
17. Jian Ye*, Anson Cheung, Samuel V. Lichtenstein*, Sanjeevan Pasupati, Ronald G. Carere, Christopher R. Thompson, Ajay Sinhal, John G. Webb
Six-month outcome of transapical transcatheter aortic valve implantation in the initial seven patients
Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:16-21
18. Webb JG
Percutaneous aortic valve replacemet
CURRENT CARDIOLOGY REPORTS, Volume 10, Number 2, 104-109.
19. H. R. Andersen, L. L. Knudsen and J. M. Hasenkam.
Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs.
Eur Heart J (1992) 13 (5): 704-708.

20. Philipp Bonhoeffer Dr, MD, Younes Boudjemline MD^a, Zakhia Saliba MD, Jacques Merckx MD, Yacine Aggoun MD^a, Damien Bonnet MD, Philippe Acar MD, Jérôme Le Bidois MD, Prof Daniel Sidi MD and Prof Jean Kachaner MD.
Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction.
The Lancet, Volume 356, Issue 9239, 21 October 2000, Pages 1403-1405
21. Alain Cribier, MD; Helene Eltchaninoff, MD; Assaf Bash, PhD; Nicolas Borenstein, MD; Christophe Tron, MD; Fabrice Bauer, MD; Genevieve Derumeaux, MD; Frederic Anselme, MD; François Laborde, MD; Martin B. Leon, MD
Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. First human case description.
Circulation. 2002;106:3006.
22. Alan Zajarias, MD and Alain G. Cribier, MD
Outcomes and Safety of Percutaneous Aortic Valve Replacement
Journal of the American College of Cardiology Vol. 53, No. 20, 2009
ISSN 0735-1097
23. <http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article3150600.ece>
24. Alain Cribier, MD, FAC^{*}, Helene Eltchaninoff, M^{*}, Christophe Tron, MD^{*}, Fabrice Bauer, M, Carla Agatiello, M^{*}, Deborah Nercolini, M^{*}, Sydney Tapiero, M^{*}, Pierre-Yves Litzler, MD, Jean-Paul Bessou, MD and Vasilis Babaliaros, M^{*}
Treatment of Calcific Aortic Stenosis With the Percutaneous Heart Valve.
J Am Coll Cardiol, 2006; 47:1214-1223, doi:10.1016/j.jacc.2006.01.049
25. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering.
Kateterbasert implantasjon av hjerteklaffer
<http://www.kvalitetogprioritering.no/Saker/12355.cms>
26. Store Norske leksikon <http://www.snl.no/>