

**Behandling av den trange aortarot ved aortastenose med  
annuloplastikk. Et pasientmateriale.**

**5. års Hovedoppgave  
Medisinsk Embetsstudium, Universitetet i Tromsø**

**Av  
Elisabeth K. Fagertun, MK- 98**

**Veiledere:  
Overlege dr. med. Steinar Solberg  
og  
Prof. dr. med. Dag Sørli  
avd. for hjerte, lunge og karkirurgi, UNN**

## **Innholdsfortegnelse**

Sammendrag.....	2
Innledning.....	3
Metode og materiale.....	4
Pasientene.....	5
Diskusjon.....	16
Konklusjon.....	20
Vedlegg.....	21
Referanseliste:.....	24

## Sammendrag

Over en 14 års periode, 1983- 1997, blei det operert 654 aortaklaffer ved RST/RiTØ (UNN), hvorav 28 pasienter med annuloplastikk. Av disse var det 20 kvinner og 8 menn (median alder: 66 år). Dyspnoe, angina og syncope/nær-syncope de vanligste symptomene preoperativt. 4 hadde gjennomgått giktfeber, 1 pericarditt, og 2 endokarditt. 3 hadde kjent medfødt aortastenose, 2 hadde annen kjent medfødt hjertefeil. Av tidligere gjennomgatte inngrep hadde 3 hatt valvulotomi, 1 innsatt klaffeprotese, 1 operert flere ganger pga medfødt hjertefeil. Det ble utført EKG og Ecco- Kardiografi, samt Rtg. Thorax hos de fleste (noen få angiografi).

Hos 26 av 28 forelå det venstre ventrikkelhypertrofi preoperativt. 15 hadde aortastenose og 13 hadde kombinasjonen aortastenose/- insuffisiens. Gjennomsnittlig preoperativ NYHA- klasse var funksjonsklasse III. Ved klaffeskifte fikk alle 28 pasientene sydd inn en pericard patch, med intensjonen om å utvide aortaringen for å gi plass til en større kunstig klaff. Plastikken gav en gevinst på 2- 4 mm økt klaffestørrelse. Det blei satt inn 12 biologiske og 16 mekaniske klaffer. 16 operasjoner var ukompliserte, 5 relativt kompliserte og 7 hadde alvorlige komplikasjoner. To pasienter døde peroperativt. Av de gjenværende 26, hadde 6 pasienter ulike rytmeforstyrrelser, 2 hadde treg oppvåkning hvorav én blei cerebralt affisert, 1 utviklet væske i plaura og pericard, 1 hadde blødningskomplikasjon og blei vellykket reoperert samme dag. Operativ mortalitet var 7,1 % .

Postoperativt var der en signifikant reduksjon i trykkfall over aortaklaffen ( $p < 0,01$ ), 84 % oppnår delvis eller full remodelering av hjertet og der var signifikant bedring i NYHA- klasse ( $p < 0,01$ ).

Det var ingen påvisbar forskjell i postoperativt trykkfall, remodelering eller NYHA mellom ventilstørrelse 21 mm og 23/25 mm. Men det var signifikant forskjell i remodelering mellom store ( $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ ) og små ( $BSA < 1,70 \text{ m}^2$ ) pasienter ( $p < 0,025$ ). Denne trenden ble ikke gjenfunnet i trykkfall og NYHA.

Annuloplastikk medfører en økt risiko, og sannsynligvis er det færre pasienter som har behov (stor BSA og høyt postoperativt aktivitetsbehov) for annuloplastikk med dagens klaffeprotoser.

## Innledning

Ved utskifting av aortaklaffen pga. stenose/insuffisiens er det et poeng at den nye innsatte klaffen er stor nok til å tillate et normalt hjerteminuttvolum hos den enkelte pasient uten trykkfall på mer enn 20 mmHg. Noen pasienter har et svært trangt aortaostium i tillegg til klaffestenosen. Annulplastikk gjøres for å utvide slike ostier, for å gi plass til en klaff med større diameter/større hemodynamisk kapasitet. Formålet er å gi lavere postoperativt trykkfall (gradient) over klaffen, noe som i neste omgang kanskje bedrer venstre hjertekammers normalisering i måneder og år etter operasjonen. Som kompensasjon for trykkfallet over aortaostiet har disse pasientene en ofte betydelig hypertrofi av ventrikkelveggen.

I forbindelse med et slikt inngrep kan man sette opp følgende hypoteser:

1. Dette inngrepet gir bedre langtidseffekt (tilfredstillende postoperativ trykkfall og remodelering) enn ved et ordinært klaffeskifte.
2. Dette inngrepet utgjør en større fare for komplikasjoner, enn den pasienten hadde vært utsatt for med bare innsetting av en mindre klaff.

I denne oppgaven vil jeg prøve å belyse disse hypotesene nærmere ved å undersøke et eget pasientmateriale og sammenligne med studier fra litteraturen.

## Metode og materiale

Pasienter operert med annuloplastikk som tilleggsprosedyre ved skifte av aortaklaffen, er gjennomgått ved retrospektiv gjennomgang av operasjonsbeskrivelse, kontrollnotater og journal for øvrig.

Utvelgelsen av pasientene skjedde ved hjelp av diagnosekode- søk i Universitetssykehuset i Nord- Norge sitt arkiv for en bestemt tidsperiode, og inkluderer både biologiske og mekaniske klaffer.

Initialt var pasientene henvist til RST/RiTØ av egen lege eller andre lokalsykehus i Nord- Norge. Pasientene blei deretter preoperativt utredet/ vurdert ved RST/RITØ (UNN).

Foruten klinisk undersøkelse blei det utført EKG og Ecco- Kardiografi på nesten alle pasienter, en del fikk tatt Rtg. Thorax, og noen få gjennomgikk også angiografi preoperativt. Valg av type klaff før operasjonen skjedde ut fra den enkelte pasients risikovurdering (helse/ alder). Valg av klaffestørrelse skjedde ut fra den enkelte kirurgs vurdering etter annuloplastikken.

Postoperative kontroller med og uten echo- doppler blei utført ved pasientenes respektive lokalsykehus el./fylkessykehus. Disse sykehusene blei kontaktet per telefon eller per brev, med spørsmål om å få tilsendt kopi av papirjournalene. Noen pasienter gikk til kontroll ved forskjellige sykehus, alt etter hvorvidt det var en ordinær hjertemedisinsk kontroll, eller om de skulle til ekkokardiografi.

De sistenevnte var av særlig interesse, spesielt med tanke på evt. remodellering og postoperativt trykkfall over den nye klaffen. Kontrollene blei utført av forskjellige leger ved forskjellige sykehus uten noe standardisert oppsett, og med varierende journalførte detaljer etter undersøkelsene. Registreringen ved gjennomgang av kontrollnotatene, ble dermed begrenset til eventuelle "fellesnevner" som kunne finnes igjen i de fleste notatene, eksempelvis: tilstedeværende hypertrofi og hvorvidt der forelå full, delvis eller ingen remodellering postoperativt. Hos noen pasienter var funksjonsnivået klassifisert (NYHA: New York Heart Assosiation- klassifisering), hos andre var funksjonsnivået kun beskrevet, og disse ble klassifisert ut fra beskrivelsen. Etterkontrollene skjedde jevnlig for den enkelte pasient, men Ecco- Cor blei utført ved ulike tidspunkt (postoperativt); noen allerede etter 3 mnd, andre ikke før nesten 3 år etter operasjonen. For noen pasienter var ekko- cor indisert pga helsesituasjonen, for andre var det rutinemessig oppfølging.

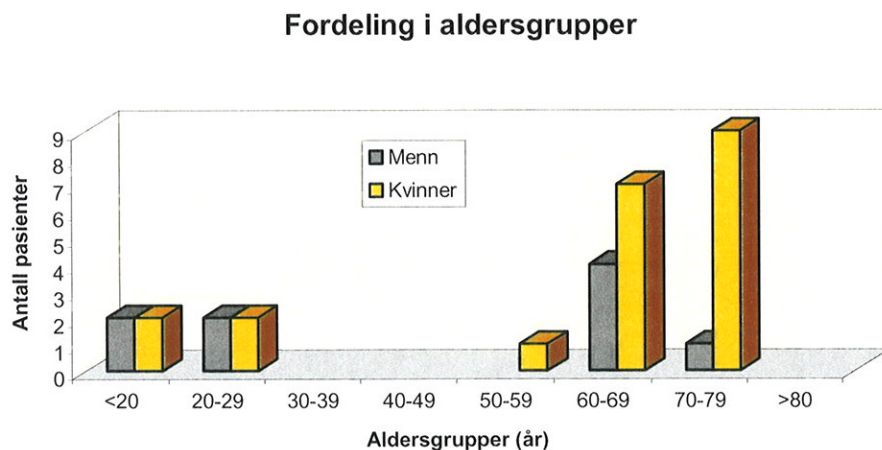
Ved noen funn har jeg brukt statistikk beregnet på små utvalg for å se om der er signifikans tilstede.

## Pasientene

Over en 14 års periode, 1983- 1997, blei det operert 654 aortaklaffer, hvorav 28 pasienter (4,3%), fikk gjennomført annuloplastikk som tilleggsprosedyre. Av disse var det 20 kvinner og 8 menn fordelt på et aldersspenn fra 15- 76 år, med en median alder på 66 år (mot gjennomsnittlig alder på 57 år).

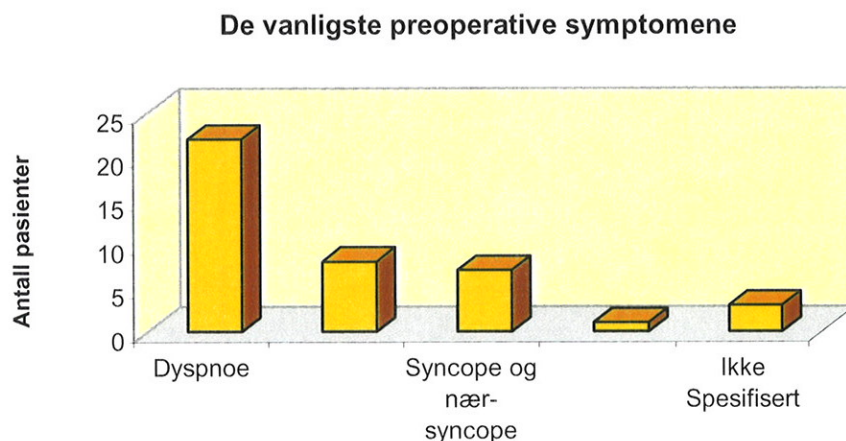
Av figur 1 ser vi at den eldste aldersgruppen(70-79 år) består hovedsakelig av kvinner. Foruten dette fordeler utvalget seg i en ”yngre” og en ”eldre” gruppe.

Figur 1:



**Anamnestisk** var dyspnoe, angina og syncope/nær-syncope de vanligste symptomene preoperativt. Mange pasienter hadde flere symptomer. Figur 2 viser frekvensfordelingen av de vanligste preoperative symptomene.

Figur2

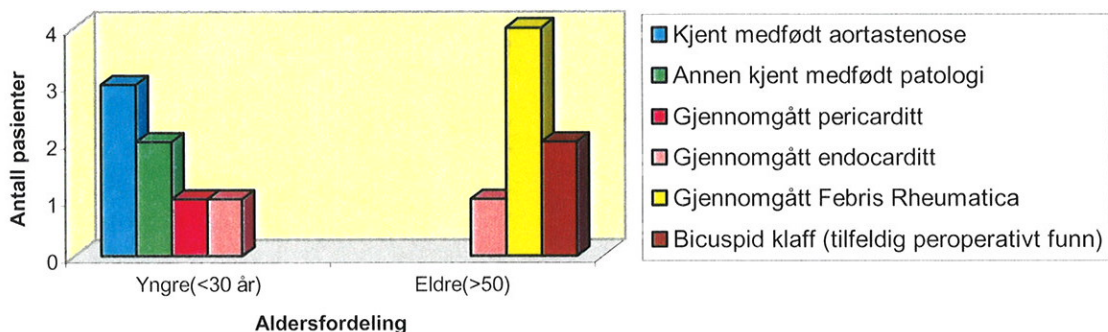


Preoperativt hadde 4 gjennomgått giktfeber, 1 hadde gjennomgått pericarditt, og 2 hadde hatt endokarditt. 3 hadde kjent medfødt aortastenose, 2 hadde annen kjent medfødt hjertefeil. (I tillegg ble det preoperativt oppdaget 2 bicuspide klaffer). Av figur 3 ser det ut som om disse erkjente bakenforliggende tilleggårsakene fordeler seg ulikt mellom de to aldersgruppene: ”yngre” og ”eldre”(jfr.: figur 1).

Av historisk interesse er at gjennomgått febris rheumatica forårsaket av gruppe A  $\beta$ -hemolytiske Streptokokker<sup>1</sup>, kun finnes i den ”eldre” gruppen.

**Figur 3:**

**Fordeling av erkjente bakenforliggende tilleggårsaker etter alder**



Av tidligere gjennomgåtte hjerteoperasjoner hadde 3 pasienter hatt valvulotomi, 1 hadde fått innsatt en Hall-Medtronic klaffeprotese, og 1 pasient hadde flere hjerteoperasjoner bak seg (multippel medfødt hjertefeil).

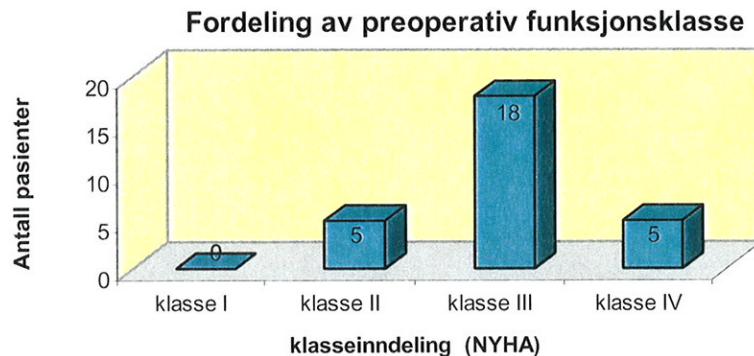
**Tilleggsundersøkelser:** Foruten klinisk undersøkelse blei det utført EKG og Ecco-Kardiografi på nesten alle pasienter, en del fikk tatt Rtg. Thorax, og noen få gjennomgikk også angiografi preoperativt.

Hos 26 av 28 forelå det venstre ventrikkelhypertrofi preoperativt. Klinisk hadde 15 av de 28 pasientene aortastenose og 13 hadde kombinasjonen aortastenose/- insuffisiens.

Pasientenes funksjonsnivå blei klassifisert etter New York Heart Assosiation- funksjonsklasse inndeling: disse er presentert i figur 4; Ingen av pasientene tilhørte klasse I (ingen symptomer), 5 tilhørte klasse II (symptomer ved stor aktivitet), 18 tilhørte klasse III

(symptomer ved dagliglivets aktiviteter), og de 5 siste befant seg i klasse IV (symptomer i hvile). Gjennomsnittlig preoperativ NYHA- klasse var funksjonsklasse III.

**Figur 4:**

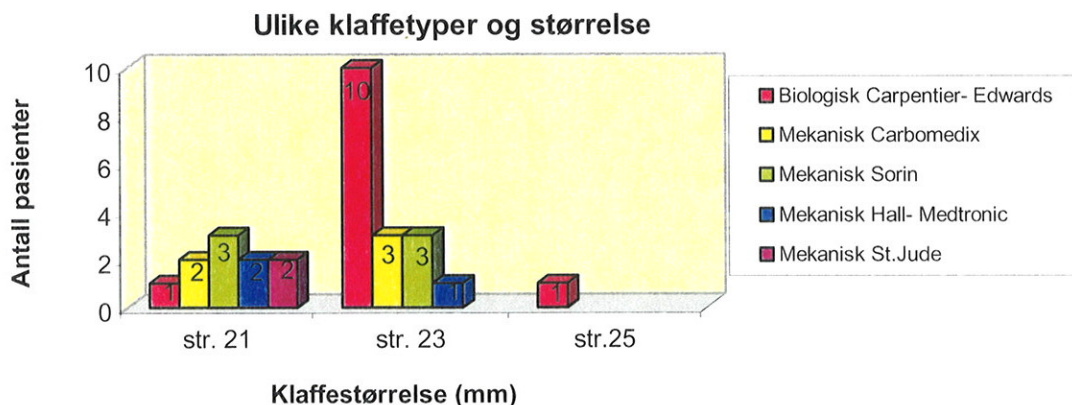


Preoperativt ble patologisk aortaklaffeapparat eksidert, deretter ble ostiene tolket og vurdert som for små, hvorpå 27 av 28 pasientene fikk utført annuloplastikk på selve aortaostiet/ringen før klaffeskifte. En pasient fikk utført plastikk på en supralvalvulær stenose og samtidig utskiftning av et ødelagt klaffeapparat.

Alle 28 pasientene fikk sydd inn en pericard patch, med intensjonen om å utvide aortaringen for å gi plass til en større kunstig klaff/ unngå supralvalvulær stenose.

Ikke alle operatører har dokumentert ostiets størrelse før plastikken, noen anga bare ostiet som ”trang/småkalibret”. Blant de som oppgav før- størrelsen (10 tilfeller), gav plastikken en gevinst på 2- 4 mm økt klaffestørrelse. Etter plastikken ble det satt inn ny klaff: 12 biologiske og 16 mekaniske klaffer. Figur 5 viser klaffestørrelse og type: 10 stk no.21, 17 stk no.23 og 1 stk no.25.

**Figur 5:**





Peroperativt var 16 operasjoner anmerket som ”ukomplisert forløp” og 5 som relativt/mindre kompliserte. Komplikasjoner av mer alvorlig art oppstod under 7 av operasjonene. 6 av disse operasjonene blei blant annet komplisert med blødninger, hvorav 2 var blødning langs patchen.

En av pasientene med blødning langs patchen (blant annet), døde 1.postoperative døgn, pga. ischemisk ettersykdom med dekompensert svikt. Preoperativt hadde hun en aortastenose med trykkfall over klaffen på max: 96 mmHg og middel: 78 mmHg. I tillegg hadde hun mitral insuffisiens. Hun var i funksjonsklasse III, og hadde en BSA på 1,35 m<sup>2</sup>. Aortaostiet hennes blei funnet for trangt under operasjonen (nøyaktig diameter er ikke oppgitt) og det blei utført en annuloplastikk, som gav plass til en biologisk klaff no 23 mm. Hun ble 74 år gammel.

Den siste av de 7 med alvorlige peroperative komplikasjoner utviklet total myocardsvikt og døde etter innsatt biologisk klaff no 23 mm, samt anlegging av 3 aortacoronare by-pass. Denne pasienten var en 76 år gammel kvinne og den eldste i utvalget. Hun var i NYHA-funksjonsklasse III, og en hadde en BSA på 1,64 m<sup>2</sup>. Preoperative trykkfallsgradienter over hennes aortaklaff var max: 72 mmHg og middel: 63 mmHg. Under operasjonen ble hennes aortaosti tolket til 21 mm: hvorpå hun fikk utført en annuloplastikk for å gi plass til en biologisk klaff no. 23 mm. Ved overgang fra hjerte- lunge- maskin fikk hun trykkfall; det ble blant annet forsøkt med aortabalong pumpe samt pacemaker, men hun utviklet etter hvert total myocardsvikt og døde på operasjonsbordet. Her var nok lang ischemitid som følge av den omfattende operasjonen en sannsynlig medvirkende faktor bak den postischemiske pumpesvikt.

Begge disse pasientene blei preoperativt vurdert til å ha svært høy risiko. De ble informert om dette, men ønsket likevel å gjennomføre operasjonen.

Av de gjenværende 26, hadde 13 pasienter komplikasjoner knyttet til operasjonen (< 30 dager). Blant annet hadde 6 pasienter ulike rytmeforstyrrelser, 2 hadde treg oppvåkning hvorav én blei cerebralt affisert. 1 utviklet væske i plaura og pericard. 1 hadde blødningskomplikasjon og blei vellykket reoperert samme dag.

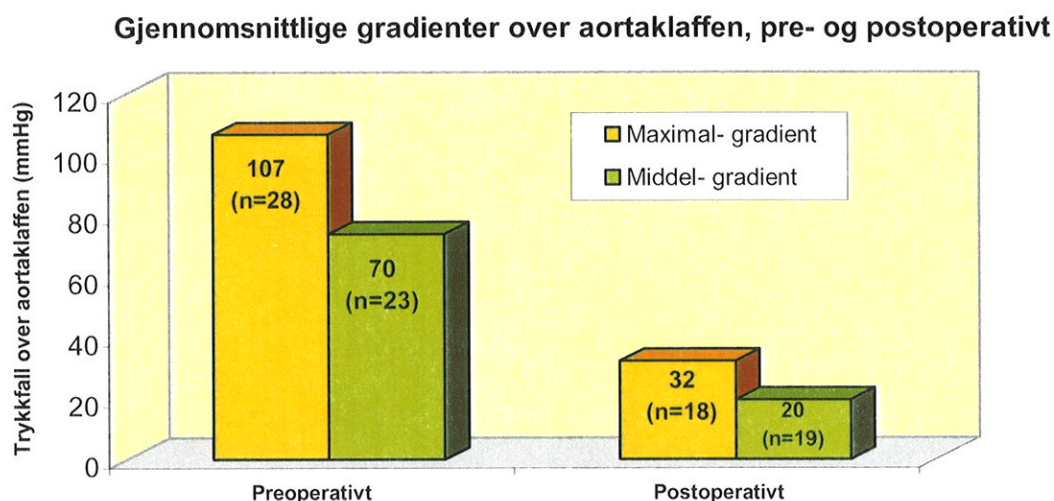
**Den operative mortaliteten** (død innen 30 dager) var 7,1 % (2 av 28).

I pasient hadde svært komplisert per- og postoperativt forløp; hun måtte re-opereres umiddelbart pga. blødning (tot. Opr.tid 10 t); initialt etter operasjonen trengte hun assistert ventilasjon. Etter hvert viste hun lite tegn til bedring, hun utviklet svikt, hadde en del rytmeforstyrrelser mm. Før operasjonen hadde hun høyt trykkfall over aortaklaffen sin (max: 180 mmHg, middel:86 mmHg). Hun hadde en BSA på 2,0 m<sup>2</sup>, og hun var i NYHA- klasse IV både før og etter operasjonen.

Denne pasienten kom seg aldri helt; hun døde etter 3 måneder.

**Trykkfallet over aortaklaffeapparatet:** Av Figur 6 ser vi de ulike gradientene (oppgitt i mmHg) max- og middelgradienter, før og etter operasjonen. Dette er et reint gjennomsnitt, beregnet ut fra antall i hver kategori; standardavvik og standard feil er beregnet i tabell 1 (jf. Vedlegg 1).

**Figur 6**



Hvis vi ser på trykkfallet, der det for hver pasient foreligger før- og ettermålinger, kan disse analyseres i en Wilcoxon signed rank test for parede, ikke- parametriske data<sup>2</sup>. Her inkluderes kun de parede gradientene (der det er angitt både pre- og postoperative gradienter).

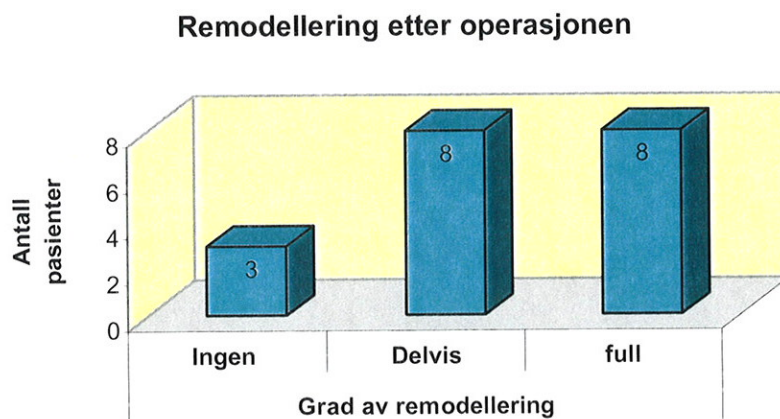
Det er 18 parede målinger for maxgradienter og 15 parede målinger for middelgradienter.

**Wilcoxon signed rank test** på utvalget viser at det er en signifikant reduksjon i trykkfall over aortaklaffen (for både max- og middelgradienter) etter operasjonen,  $p < 0,01$  (jf. vedlegg 2).

**Remodellering:** 26 av 28 pasienter hadde venstre ventrikkelhypertrofi før operasjonen. Etter operasjonen foreligger det opplysninger om remodellering hos 19 pasienter.

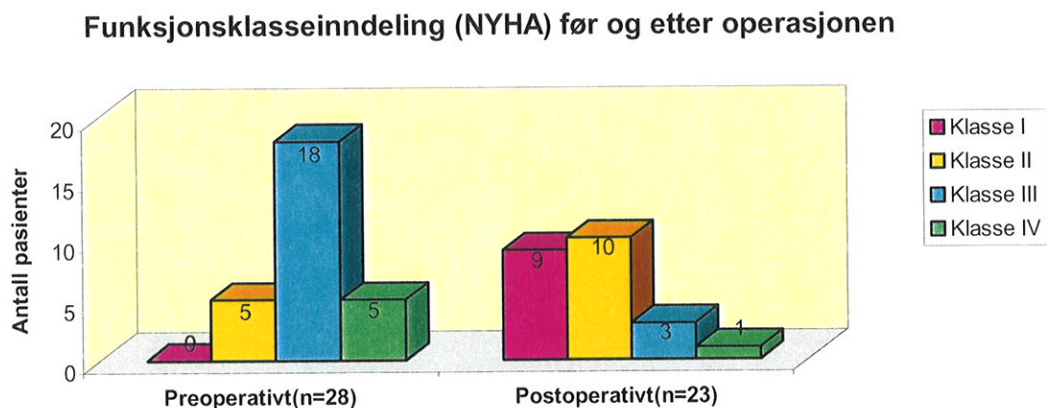
Figur 7 viser at 3 pasienter har persisterende hypertrofi etter operasjonen, 8 oppnår delvis remodellering og 8 oppnår full remodellering. (84 % oppnår delvis eller full remodellering)

**Figur 7**



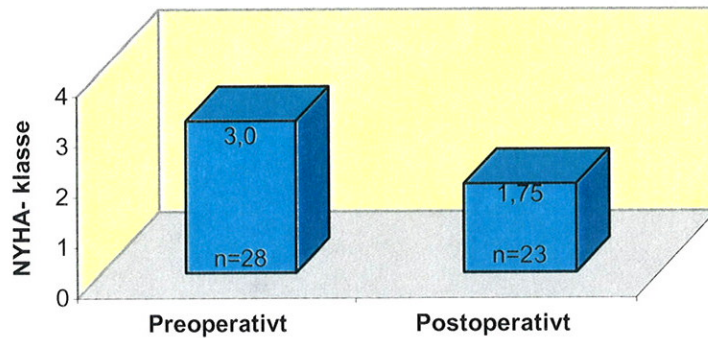
**NYHA:** Figur 8 viser NYHA- fordeling i utvalget før og etter operasjonen. Postoperativt foreligger det funksjonsopplysninger om 23 pasienter.

**Figur 8**



**Figur 9**

**Gjennomsnittlig NYHA-klasse før og etter operasjonen**

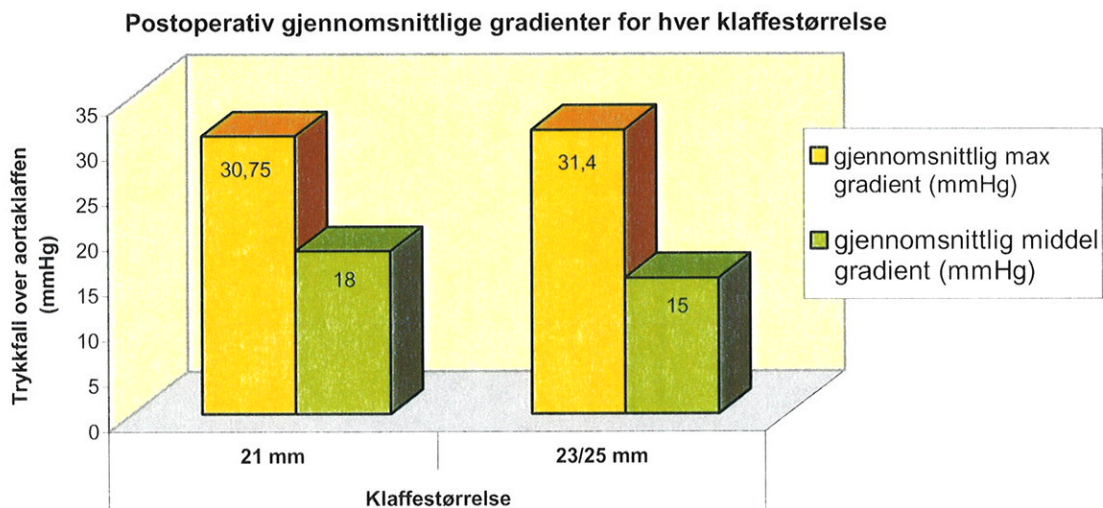


Figur 9 viser gjennomsnittlig NYHA- klasse for utvalget pre- og postoperativt. For å undersøke hvorvidt det foreligger en reell endring i NYHA- klassifisering etter operasjonen, kan Wilcoxon signed rank test benyttes. Det viser seg at der foreligger en signifikant bedring i NYHA- klasse etter operasjonen med p- verdi  $< 0,01$  (jf. Vedlegg 1)

## Trykkfall, remodellering og NYHA sett i lys av klaffestørrelse

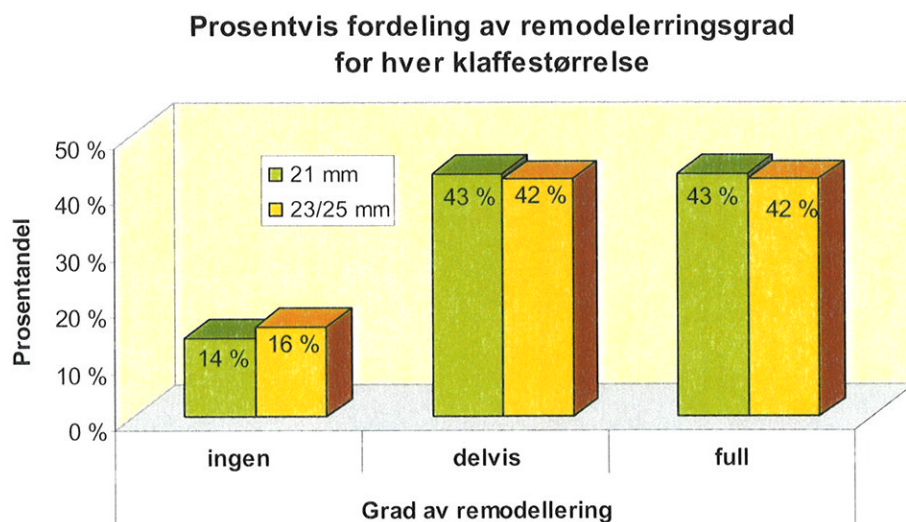
Ved å dele opp klaffene i to grupper: 21 mm og 23/25 mm (det er kun en 25 mm), kan man se på de ulike variablene for de to størrelsesgruppene.

Figur 10



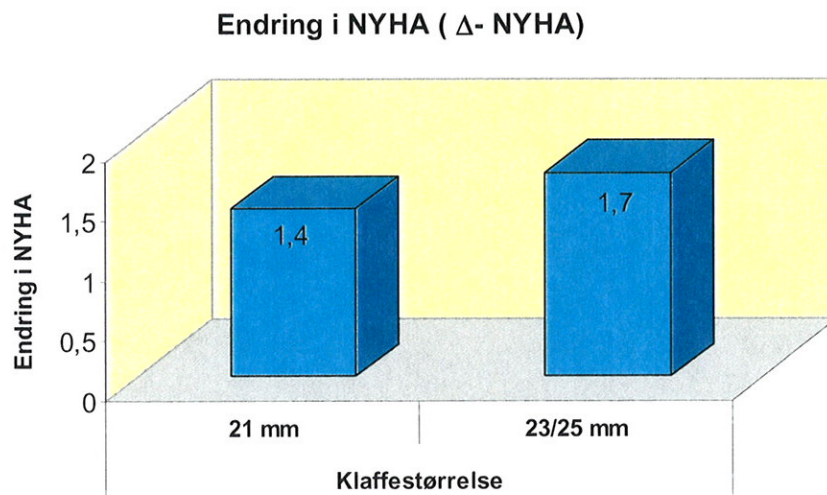
**Trykkfall og klaffestørrelse:** Figur 10 viser postoperativt trykkfall for hver klaffestørrelse. Det er ingen påvisbar forskjell i postoperativt trykkfall mellom størrelse 21 mm og 23/25 mm.

Figur 11



**Remodellering og klaffestørrelse:** Figur 11 viser prosentvis fordeling av remodellering i hver klaffestørrelse: det er ingen påvisbar forskjell mellom de to størrelsene.

Figur 12

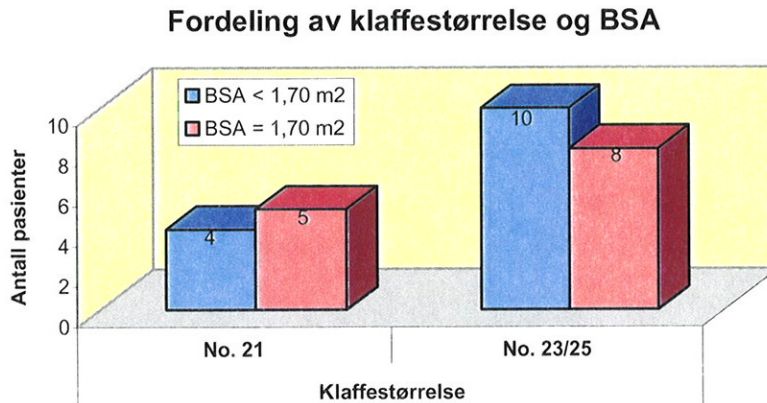


Endring i NYHA sett i lys av klaffestørrelse er fremstilt i figur 12. De ser ikke ut til å være noen forskjell i  $\Delta$ - NYHA mellom de to klaffestørrelsene.

## Trykkfall, remodellering og NYHA sett i lys av overflateareal (BSA)

I utvalget er det 14 pasienter med  $BSA < 1,70 \text{ m}^2$  og 13 pasienter med  $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ . Fordeling av BSA og klaffestørrelse i utvalget er vist i Figur 10:

Figur 13

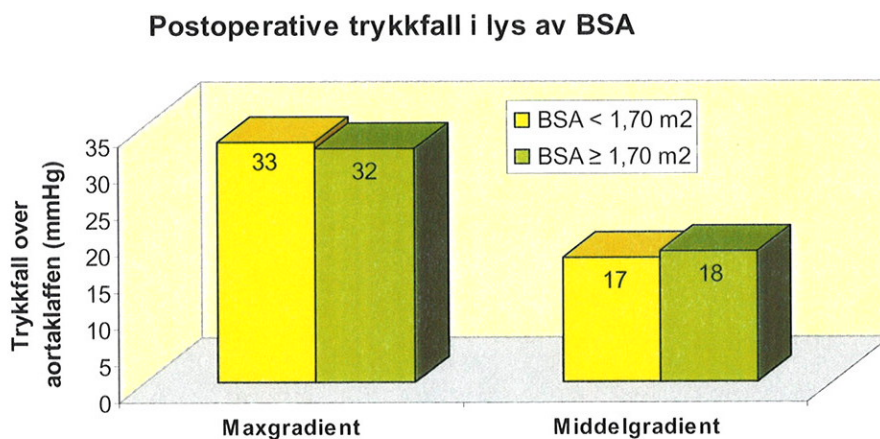


Ved bruk av Mantel- Haenszel  $\chi^2$ - kvadrat- test, ser vi at det er ingen forskjell i fordeling av klaffestørrelser mellom de to BSA- gruppene (jf. Vedlegg 3).

Videre betraktninger tar utgangspunkt i nettopp at BSA- gruppene ikke er påvirket av klaffestørrelse (da størrelse 21 og 23/25 fordeler seg likt mellom BSA-kategoriene)

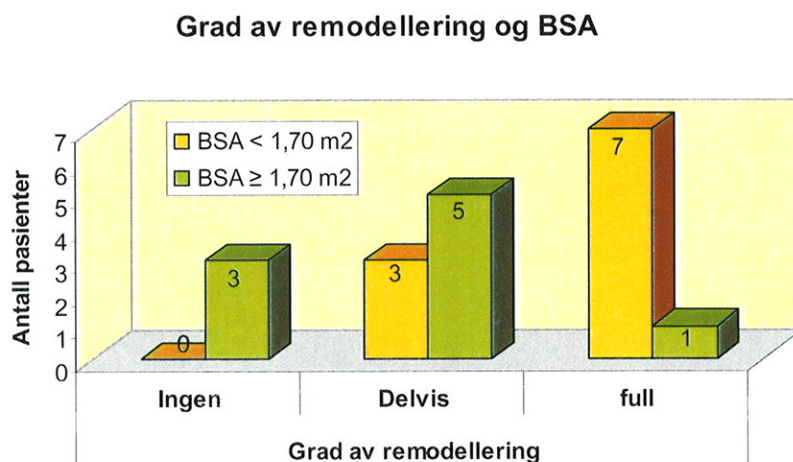
Figur 14

≧



Figur 14 viser postoperativ max- og middelgradient over aortaklaffen, sett ut BSA- størrelse: Det ser ut til at det ikke er noen forskjell i trykkfall mellom  $BSA < 1,70 \text{ m}^2$  og  $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ .

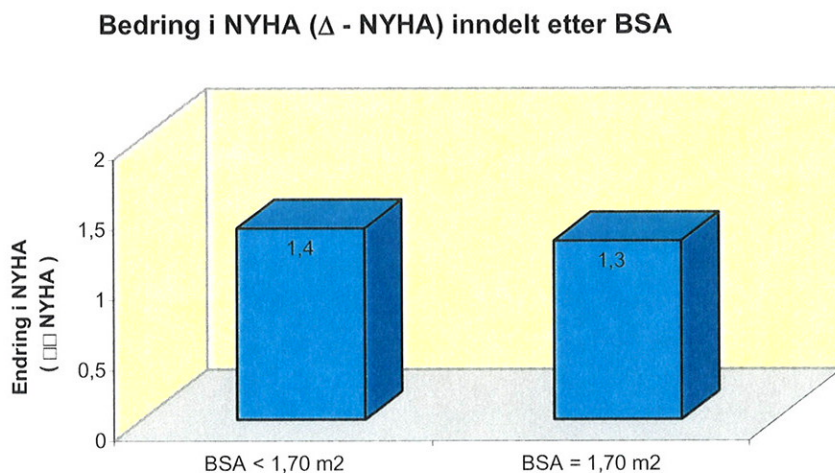
Figur 15



**Remodellering og BSA:** Figur 15 viser grad av remodellering sett opp mot BSA.

100 % av de med liten kroppsoverflate oppnår delvis el/ full remodellering mot bare 67 % av de med stor kroppsoverflate. Det ser dermed ut til å foreligge en trend der  $BSA < 1,70 \text{ m}^2$ , kommer bedre ut i grad av remodellering enn  $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ . Hvorvidt denne trenden er signifikant er testet med Chi- kvadrat, 2 x c- tabell (jf. Vedlegg 3), som viser at det foreligger en signifikant forskjell i remodellering mellom de to BSA- gruppene ( $p < 0,025$ ). Obs: Utvalg på  $n = 19$  er på nedre grense for signifikant testing.

Figur 16



Figur 16 viser endring i NYHA ( $\Delta$ - NYHA) for hver av de to BSA- kategoriene ( $BSA < 1,70 \text{ m}^2$  og  $BSA \geq 1,7 \text{ m}^2$ ). Det påvises ingen forskjell i  $\Delta$ - NYHA mellom de to BSA- kategoriene.



## Diskusjon

### Ad. metode og materiale:

Pasientene blei funnet ved søk på diagnosekodenummer for annuloplastikk på aortaringen i sykehusets datafiler. Alle plastikkopererte ble dermed inkludert i materialet og ingen ble ekskludert fra den aktuelle tidsperioden.

Ved gjennomgang av journalene fant man at pasientene ble utredet ved klinisk undersøkelse, supplert med EKG, røntgen Thorax, Echo- Doppler og hjertekateterisering: disse er anerkjente diagnostiske undersøkelser ved utredning av aorta- stenose<sup>3</sup>.

Echo- cor ble utført postoperativt ved ulike tidspunkt: noen allerede 3 mnd postoperativt, andre ikke før nesten 2,5 år postoperativt (obs: 2 pasienter av de som fortsatt lever, har ennå ikke fått utført echo- cor). Etter- kontrollene har for enkelte vært utført ved flere ulike sykehus, da mange sykehus ikke fikk egne echo- doppler maskiner før ut på slutten av 90-tallet. Intensjonen var vel å få kontroller etter 6 mnd og etter 2 år, og de fleste er faktisk kontrollert med ekko en eller flere ganger i løpet av dette tidsintervallet (for de pasientene som har fått utført flere undersøkelser, har jeg valgt å legge vekt på den som ligger nærmest 2 år postoperativt).

En slik spredning i tidsintervall fra operasjon til kontroll, er en betydelig svakhet ved materialet, spesielt med tanke på remodellering og øyeblikksbilder som trykkfallsgradienter. I tillegg mangler det opplysninger hos enkelte pasienter for flere variabler, som nevnt underveis i presentasjonen av materialet. Det er umulig å si om disse ville ha påvirket resultatet i den ene eller den andre retningen.

Ideelt sett skulle selvsagt alle vært innkalt til fast kontroll, og echo- cor undersøkelsen burde vært utført etter standardiserte skjemaer, men det har ikke vært mulig å utføre for **denne** retrospektive undersøkelsen.

Sist men ikke minst, dette er et lite materiale: og etter hvert som operativ mortalitet og manglende journalopplysninger kommer frem, er det resterende utvalget så lite at evt. signifikans blir vanskelig å beregne. I tillegg hadde det selvsagt vært ønskelig med ei kontrollgruppe, aller helst randomisert.

### **Ad. Risiko i forbindelse med operasjonen:**

De to kvinnene som døde peroperativt var begge blant de aller eldste i utvalget: de var begge preoperativt vurdert til å ha høy tilleggsrisiko i forbindelse med inngrepet. Begge hadde BSA < 1,70 m<sup>2</sup>, og begge fikk utført annuloplastikk og satt inn en biologisk klaff no. 23. Hos den ene var ostiet før plastikken tolket til størrelse 21, hos den andre var før- størrelsen ikke oppgitt.

En stor kvinneandel i de eldste aldersgruppene har vært sett i flere studier, og det er anmerket en sterk korrelasjon mellom kjønn og lite aortaostium, samt liten BSA (< 1,70 m<sup>2</sup>)<sup>4,5</sup>.

I tillegg er det i flere studier argumentert for å benytte små klaffer (ned tom no. 19 mm) som alternativ til annuloplastikk<sup>6</sup> hos eldre pasienter (spesielt kvinner) med liten BSA og lite postoperativt aktivitetsbehov<sup>7,8</sup>.

### **Ad. de viktigste funn i materialet:**

- En stor kvinneandel i materiale, spesielt blant de eldste.
- Trykkfallet over aortaklaffen er signifikant redusert ( $p < 0,01$ ) etter operasjonen: gjennomsnittlig postoperative middelgradient er 19,6 mmHg.
- Remodellering (delvis eller full) sees hos 84% for materialet totalt.
- NYHA- funksjonsklasse bedres signifikant ( $p < 0,01$ )
- Det er ikke mulig å påvise noen forskjeller mellom klaffestørrelse no. 21 mm og no. 23/25 mm postoperativt, verken for trykkfall, remodellering eller  $\Delta$ - NYHA.
- Det er ikke mulig å påvise noen forskjeller i postoperativt trykkfall eller  $\Delta$ - NYHA mellom små (BSA < 1,70 m<sup>2</sup>) og store (BSA  $\geq$  1,70 m<sup>2</sup>) pasienter, derimot viser figur 15 en trend til at BSA < 1,70 m<sup>2</sup> oppnår i større grad remodellering enn ved BSA  $\geq$  1,70 m<sup>2</sup> ( $p < 0,025$ )

Bruk av trykkfall over aortaklaffen som indikator for hvorvidt en aortastenose er alvorlig (Korte leveutsikter), er i Hurt's "The Heart" fremstilt som følger:

<b>Max Gradient</b>	<b>Middel Gradient</b>	<b>Vurdering av aortastenose</b>
< 60 mmHg	< 50 mmHg	Usikker om alvorlig aortastenose
60- 70 mmHg	50- 69 mmHg	Mest sannsynlig alvorlig aortastenose
$\geq$ 80 mmHg	$\geq$ 70 mmHG	Svært sannsynlig alvorlig aortastenose

I materialet er gjennomsnittlig preoperativ max- og middelgradient hhv. 107 og 70 mmHg, og pasientene hadde følgelig svært sannsynlig aortastenose av alvorlig grad.

Postoperativt er disse falt signifikant til max: 32 og middel: 20 mmHg ( $p < 0,01$ ), der gjennomsnittlig postoperativ middelgradient på 20 mmHg, må sies å være et tilfredsstillende resultat.

Det fremkommer ingen forskjell i trykkfall verken mellom klaffestørrelsene eller BSA-gruppene, noe som er overraskende. Man kunne antatt en forskjell i Cardiac Output/ minuttvolum i hvile (og enda større forskjell under belastning).

Det ser ut til at blant de pasientene som overlever operasjonen, er den innsatte klaffen stor nok til å tillate et normalt hjerteminuttvolum i hvile hos den enkelte pasient uten å produsere et for høyt postoperativt trykkfall<sup>(9, 10)</sup>

Vurdering av regress av hypertrofi (remodellering) er basert på Echo- doppler- undersøkelser. Svakheten med inndeling i "ingen", "delvis" eller "full" remodellering er blant annet at nyansene i kategorien: "delvis remodellering" ikke kommer frem. Reduksjon i hypertrofi målt i mm, ville selvsagt vært et mer sensitivt mål på grad av remodellering.

Likevel ser vi at det foreligger remodellering, delvis eller full, hos 84 % av pasientene etter operasjonen. Det framkommer ingen forskjeller i remodellering mellom klaffestørrelsene (no.21 mm og no. 23/25 mm), i motsetning til hva vi kunne forvente<sup>11</sup>.

BSA fordeler seg likt/tilfeldig mellom klaffestørrelsene (jf. Figur13), og gir dermed mulighet for å se på betydningen av kroppsoverflateareal.

Ser vi på remodellering og kroppsoverflatearealet(BSA), oppnår 100 % av de små pasientene ( $BSA < 1,70 \text{ m}^2$ ) delvis eller full remodellering, mot 67 % av de store pasientene ( $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ )<sup>12</sup>, dvs. at alle de som ikke fikk remodellering av hjertet postoperativt, tilhørte gruppen med stort kroppsoverflateareal ( $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ ), jf. Figur 15. Forskjellen mellom de to BSA-gruppene er signifikant ( $p < 0,025$ ).

Forholdet indikerer at 21 og 23 mm ventiler er for små for store mennesker ( $BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$ ), i motsetning til små mennesker, som ser ut til å tåle disse ventilene bedre.

Etter operasjonen er det en signifikant bedring i NYHA- funksjonsklasse i utvalget, men det påvises heller ikke her noen forskjell mellom klaffestørrelsene eller BSA- kategoriene.

Den trenden ( $p < 0,025$ ) som kommer frem i Figur 15, og som indikerer at pasienter med lite kroppsoverflateareal/ BSA oppnår remodellering i større grad enn for de med stor BSA, lar seg ikke gjenspeiles i verken postoperative gradienter eller i funksjonsklasseendring ( $\Delta$ -NYHA).

Mulig årsak til at det ikke kommer frem noen forskjell i mellom klaffestørrelsene, er den store variasjonen i klaffetyper i materialet (jf. Figur 5), og at i størrelsesgruppen 23/25 mm utgjør biologiske klaffer en forholdsvis stor andel(11 av 18) i motsetning til i gruppe 21mm (1 av10) hovedandelen (lik klaffestørrelse trenger ikke bety lik hemodynamisk funksjon for forskjellige klaffetyper).

## Konklusjon

Følgende hypoteser var satt opp angående annuloplastikk på aortaklaffen

1. Dette inngrepet gir bedre langtidseffekt (tilfredsstillende postoperativ trykkfall og remodelering) enn ved et ordinært klaffeskifte.
2. Dette inngrepet utgjør en større fare, enn den pasienten hadde vært utsatt for med en mindre klaff.

I mitt materiale ser det ut til at postoperative variabler som trykkfall, remodelering og NYHA- klassifisering er signifikant bedre etter operasjonen. Gjennomsnittlig postoperativ middelgradient er 20 mmHG. Den innsatte klaffen ser ut til å være stor nok til å tillate et hjerteminuttvolum som ikke produserer et for høyt postoperativt trykkfall. Men materialet sier intet om hvorvidt en mindre klaff hadde gitt dårligere resultat. Det var for eksempel ingen forskjell på 21 og 23 mm klaffene i dette materialet.

Tilleggsrisikoen ved annuloplastikk i forbindelse med klaffeskifte, må vurderes for hver enkelt pasient. Nyten ved inngrepet må sees opp mot pasientens behov i hverdagen vs. pasientens risiko (alder/helsetilstand) for å klare inngrepet. Hvis pasienten er en eldre person, med liten BSA (<1,70 m<sup>2</sup>) og med mindre postoperative aktivitetskrav, må man vurdere om man kan klare seg med en mindre klaff (for eksempel 21 mm). I litteraturen er det også fremholdt at små klaffer hos denne pasientkategorien (til og med 19 mm klaffer) har fungert tilfredsstillende. Klaffer av nyere dato har også vist seg å ha bedre hemodynamikk, selv ved små størrelser.

Alt i alt medfører annuloplastikk en økt risiko, og sannsynligvis er det færre pasienter som har behov (stor BSA og høyt postoperativt aktivitetsbehov) for annuloplastikk med dagens klaffepoteser.

### **Tusen Takk til :**

Steinar Solberg og Dag Sørli for endeløs tålmodig veiledning og oppmuntring ☺ ☺

Til alle som hjalp til under innsamling av journalnotater fra sykehus rundt om i Nord- Norge.

Tom Wilsgård for statistiske forslag og veiledning.

Og sist, men ikke minst: min alltid tålmodige ektemann for all hjelp og støtte.

# Vedlegg

## Vedlegg 1

### Gjennomsnittlig Trykkfall med standardavvik og standardfeil.

Tabell 1	Preoperative trykkfall		Postoperative trykkfall	
	Maksimal gradient	Middelgradient	Maksimalgradient	Middelgradient
Antall målinger	n = 28	n = 23	n = 18	n = 19
Gjennomsnittlig (mmHg)	106,5	69,5	32,2	19,6
Standardavvik (mmHg)	32,3	21	12,6	12,3
Standardfeil	6,1	4,4	3	2,8
Median (mmHg)	100	70	31,5	17

### Statistiske betraktninger av NYHA

Wilcoxon signed rank test, for NYHA- klassifisering pre og postoperativt:

*Nullhypotese: Det er ingen bedring i NYHA- klassifisering etter operasjonen.*

Testobservator;  $T =$  den minste verdien av  $T+$  og  $T-$ , der  $T+ = \sum t+$  (Summen av rank- nummer for de positive differansene) og der  $T- = \sum t-$  ( Summen av rank- nummer for de negative differansene)

**Tabell 4:** Paret NYHA- klassifisering pre- og postoperativt

ID	Preoperativt	Postoperativt	Differanse (t =Etter – Før)	Rank (uavh. Fortegn)
1	3	2	-1	8,5
2	4	1	-3	23
4	4	2	-2	19
5	2	1	-1	8,5
6	2	1	-1	8,5
7	2	3	1	8,5
8	3	2	-1	8,5
9	3	2	-1	8,5
10	2	1	-1	8,5
11	3	1	-2	19
12	3	2	-1	8,5
13	3	1	-2	19
14	3	4	1	8,5
15	3	1	-2	19
16	3	2	-1	8,5
19	3	2	-1	8,5
22	3	2	-1	8,5
23	4	2	-2	19
24	3,5	3	-0,5	1
25	3	2	-1	8,5
26	3	1	-2	19
27	3	1	-2	19
28	4	3	-1	8,5

$T+ = 17$ , og  $T- = 259$ . Testobservatoren blir da:  $T = 17$

Kritisk verdi for testobservator ved Wilcoxon paired sign rank test er 55 når  $n=23$  ( $p=0,01$ ).

*Svar: Vi forkaster null- hypotesen: det er en signifikant bedring i NYHA- klassifisering etter operasjonen ( $p < 0,01$ ).*

## Vedlegg 2

### Statistiske beregninger av trykkfall pr- og postoperativt:

Wilcoxon signed rank test, for trykkfall over aortaklaffen pre- og postoperativt:

*Nullhypotese: Det er ingen reduksjon i trykkfall over aortaklaffen etter operasjonen.*

Testobservator;  $T =$  den minste verdien av  $T+$  og  $T-$ , der  $T+ = \sum t+$  (Summen av rank- nummer for de positive differansene) og der  $T- = \sum t-$  ( Summen av rank- nummer for de negative differansene)

<b>Tabell 2</b>				
<b>Maxgradient over aortaklaffen, n=18</b>				
ID	Preoperativt	Postoperativt	Differanse	Rank(uavh.fortegn)
Pasient 2	92	31	-61	7
Pasient 3	100	49	-51	3
Pasient 5	73	21	-52	4
Pasient 6	118	26	-92	16
Pasient 7	48	40	-8	1
Pasient 8	123	35	-88	14
Pasient 9	100	32	-68	10
Pasient 11	90	8	-82	12
Pasient 13	116	16	-100	17
Pasient 15	100	40	-60	6
Pasient 16	80	24	-56	5
Pasient 18	116	52	-64	9
Pasient 19	150	40	-110	18
Pasient 20	90	27	-63	8
Pasient 22	70	35	-35	2
Pasient 24	100	25	-75	11
Pasient 25	110	23	-87	13
Pasient 28	145	56	-89	15

$$T+ = \sum t+ = 0, \text{ og } T- = \sum t- = 171$$

Vurdering: Fra tabell av kritiske verdier for Wilcoxon paired sign rank test, er kritiske øvre verdi for n=18;  $T$  (minste)=28, ved  $p=0,01$ . Den minste  $T$  er i dette tilfelle  $T+ = 0$  ( $p < 0,01$ )

*Svar: Vi forkaster null- hypotesen: det er signifikant fall i maxgradient etter operasjonen ( $p < 0,01$ ).*

**For middelgradienter:** av oppgitte middelgradienter det 15 parrede. Av tabell 3 ser vi rankingen av maxgradienter etter differanse: Differanse= Etter(Postoperativt)- Før(preoperativt).

<b>Tabell 3</b>				
<b>Middelgradienter pre- og postoperativt over aortaklaffen</b>				
ID	Middelgr. Før	Middelgr. Etter	Differanse(t)	Rank (uavh.fortegn)
Pasient 2	55	18	-37	5
Pasient 4	97	12	-85	15
Pasient 5	50	10	-40	6
Pasient 6	78	13	-65	12
Pasient 7	31	20	-13	2
Pasient 8	83	20	-63	10,5
Pasient 9	73	17	-56	8
Pasient 12	53	27	-26	3
Pasient 13	82	16	-66	13
Pasient 18	85	25	-60	9
Pasient 19	85	22	-63	10,5
Pasient 22	45	13	-32	4
Pasient 23	74	64	-10	1
Pasient 25	60	13	-47	7
Pasient 28	95	28	-67	14

$$T+ = \sum t+ = 0, \text{ og } T- = \sum t- = 120$$

Vurdering: Fra tabell av kritiske verdier for Wilcoxon paired sign rank test, er kritiske øvre verdi for n=15;  $T=16$ , ved  $p=0,01$ . Den minste  $T$  er i dette tilfelle  $T+ = 0$  ( $p < 0,01$ )

*Svar: Vi forkaster null- hypotesen: det er en signifikant forskjell i middelgradienter før og etter operasjonen ( $p < 0,01$ ).*

### Vedlegg 3

Fordeling av antall klaffer i de ulike størrelsene no. 21 og no. 23/25 (slår sammen 23 og 25 da det bare er 1 klaff nr 25) i de to BSA- gruppene:

Nullhypotese:  $H_0 = \text{det er ingen forskjell i fordeling av klaffestørrelse mellom de to BSA-gruppene.}$

Observert (O)	Klaffestørrelse	
	No. 21	No. 23/25
BSA < 1,70 m <sup>2</sup>	4	10
BSA ≥ 1,70 m <sup>2</sup>	5	8

Forventet (F)	Klaffestørrelse	
	No. 21	No. 23/25
BSA < 1,70 m <sup>2</sup>	4,5	9
BSA ≥ 1,70 m <sup>2</sup>	4,5	9

Testobservator;  $T = \sum (O - F - 0,5)^2 / F$ ;  $T = 0,222 + 0 + 0,277 + 0,25 = 0,749$

$T = 0,749$

Frihetsgrad:  $f = n - 1$ , der  $n = \text{antall kategorier, dvs; } f = 3$

**Svar:** vi beholder  $H_0$ : det er ingen forskjell i fordeling av klaffestørrelse mellom de to BSA- gruppene.

#### **Chi- kvadrat test for en trend: 2 x c tabell, med d.f.: c-2 (jf. Fig. 15)**

Test for remodelisering og BSA: 2 x 3 tabell med d.f.: 1

$H_0 = \text{Det er ingen forskjell i grad av remodelisering mellom de to kategoriene: } BSA < 1.70 \text{ m}^2 \text{ og } BSA \geq 1,70 \text{ m}^2$

BSA	Grad av remodelisering			Total
	Ingen	Delvis	Full	
< 1,70 m <sup>2</sup>	0	3	7	10
≥ 1,70 m <sup>2</sup>	3	5	1	9
Total	3	8	8	19
Trendscore	1	2	3	

$\sum(rx) = 0 \times 1 + 3 \times 2 + 7 \times 3 = 27$  ;  $\sum(nx) = 3 \times 1 + 8 \times 2 + 8 \times 3 = 43$  ;  $\sum(nx^2) = 3 \times 1 + 8 \times 4 + 8 \times 9 = 107$

$R = 10$ ,  $N = 19$ ,  $N - R = 9$

$A = \sum(rx) - R/N \sum(nx) = 4,378$

$B = R(N - R) / N^2(N - 1) [N \sum(nx^2) - (\sum(nx))^2] = 2,548$

$\chi^2_{(trend)} = (|A| - 0,5)^2 / B$ , d.f.: 1

= 5,902 fra tabell av chi- kvadratfordeling av prosentpoeng, ser vi at  $\chi^2 > \text{enn } 0,025\text{- verdien.}$

**Svar:** Vi forkaster  $H_0$ ; det er en signifikant forskjell i grad av remodelisering mellom de to BSA- gruppene ( $p < 0,025$ )



## Referanseliste:

---

<sup>1</sup> Medisinsk Kompendium, s. 447

<sup>2</sup> Betty R. Kirkwood; Essential of Medical Statistics, s. 47

<sup>3</sup> Hurt's: "The Heart", s.1759

<sup>4</sup> Bloomstein, Gielchinsky, Bernstein, Parsonnet, Saunders, Karanam and Graves; Aortic Valve Replacement in Geriatric Patients: Determinants of In- Hospital Mortality (Annals of Thoracic Surgery 2001; 71: 597- 600)

<sup>5</sup> Sawant, Singh, Feng, Bert, Rotenberg; Nineteen- millimetre Aortic St. jude Medical Heart Valve Prostheses: Up too sixteen years' follow up (Annals of Thoracic Surgery 1997; 63: 964- 70)

<sup>6</sup> Obadia, Martelloni, Bastien m.fl. ; Long term follow- up of small (size 20 and 21) Medtronic- Hall Aortic valve Prothesis (Annals of Toracic surgery 1997; 64:421-5)

<sup>7</sup> Medalion, Lytle, McCarty, Stewart, Arheart, Arnold, Loop,Cosgrove; Aortic Valve Replacement for Octogenarians: Are Small Valves Bad? (Annals of Thoracic Surgery 1998; 66: 699- 706)

<sup>8</sup> Becassis, Hayot, Frapier m.fl.; Postoperativ Exercisetolerance after aortic valve replacement by small- size Prothesis (Ammerican College of Cardiology 2000; 36: 871-7)

<sup>9</sup> Wiseth R, Levang O.W, Sande E, Tangen G, Skjaerpe T, HatleL; Heamodynamic evaluation by Doppler Echocardiography of small ( $\leq 21$  mm) prostheses and bioprosheses in the aortic valve position. (American Journal of Cardiology 1992; 70: 240- 246)

<sup>10</sup> Kadir, B.Izzat, Birdi, Wilde, Reeves, Walsh, Bryan, Angelini; Hemodynamic Performance og the 21- mm St. Jude Biolimplant Prostheses using Dobutamine Doppler Echocardiography (American Journal of Cardiology 1998;81: 599- 603)

<sup>11</sup> Gonzalez- Juanatey, Garzà- Acuña, Fernandez, Cendón, Garcia- Bengoechea, Pena: Influence of the size of aortic valve prostheses on hemodynamics and change in left ventricular mass: Implications for the surgical management of aortic stenosis(The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Aug -96, vol 112, no 2)

<sup>12</sup> Kratz, Sade, Crawford, Crumbley, Stroud; The risk of small st. Jude aortic valve prosteses.(Annals of Thoracic surgery 1994; 57: 1114- 9)