

Katetriteitse asetettava läppä(TAVI) iäkkäiden aorttaläppästennoosin hoidossa

Pesälä, Otto

Syventävien opintojen tutkielma

Sisätautien klinikka

Oulun yliopisto

Joulukuu 2015

Ohj. Matti Niemelä, Olli-Pekka Piira

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

TIIVISTELMÄ

Pesälä Otto: Katetriteitse asetettava läppä(TAVI) iäkkäiden aorttaläppästennoosin hoidossa

Taustaa

TAVI(transcatheter aortic valve implantation)-toimenpide on perinteistä aorttaläppäleikkausta mini-invasiivisempi operatiivinen vaihtoehto oireisen aorttaläpän stenoosin hoidossa.

Aineisto ja menetelmät

Tutkimme retrospektiivisesti marraskuun 2011 ja syyskuun 2015 välisenä aikana TAVI:lla hoidettujen (n=123) potilaiden päätetapahtumien esiintyvyyttä. Vertailuaineistona toimii ikävakioidut perinteisellä aorttaläppäleikkauksella hoidetut potilaat (n=68).

Tulokset

Sairaalakuolleisuudessa ei todettu eroa TAVI:lla ja AVR:lla hoidettujen potilaiden välillä. Verisuonikomplikaatioita esiintyi merkittävästi enemmän TAVI-ryhmässä ja RIFLE-luokituksen mukaista akuuttia munuaisten vajaatoimintaa kehittyi merkittävästi useammalle AVR-ryhmässä. Komplikaatioita kehittyi vähemmän transfemoraalista reittiä hyödyntäen kuin muilla TAVI-tekniikoilla.

Pohdinta

OYS:ssa TAVI:lla hoidettujen potilaiden hoidon tulokset komplikaatioiden esiintyvyys ovat samaa tasoa kuin kansainvälisissä tutkimuksissa on aiemmin esitetty. Olennaiset hoidon lopputulemat ovat samankaltaiset TAVI:lla ja perinteisen läppäkirurgia välillä.

SISÄLLYS

1. Taustaa.....	1
2. Aineisto ja menetelmät.....	2
3. Tulokset.....	3
4. Pohdinta.....	6
5. Lähteet.....	8

1. Taustaa

Aorttaläpän ahtauma on valtaosin iäkkäiden sairaus, joka edetessään voi johtaa vasemman kammion ulosvirtauksen alentumiseen, rasituskyvyn heikkenemiseen, sydämen vajaatoimintaan sekä verisuoniperäisiin kuolemiin (Otto, Prendergast 2014). Sairaus yleistyy iäkkäillä, ja se todetaan 1,3% 65-75 –vuotiaista ja 2,8%:lla ≥ 75 täyttäneistä (Nkomo ym. 2006). Oireisten potilaiden ennuste on huono, sillä noin 50% menehtyy kahden vuoden seurannassa (Coeytaux ym. 2010). Väestön ikärakenteen muuttuessa aorttaläppästenosi tulee kuormittamaan terveydenhuoltoa tulevaisuudessa yhä enemmän.

Aorttaläpän ahtauman kehittymisen riskiin vaikuttavat aorttaläpän anatomia, geneettiset tekijät sekä elämäntavat. Normaali aorttaläppä on kolmipurjeinen (trikuspinen) ja sen läppäaukon pinta-ala (AVA) on yli 2 cm^2 . Läppäpurjeiden kalkkeutuessa ja sklerosoituessa niiden toiminta jäykistyy ja vasemman kammion ulosvirtaus heikkenee läppäaukon pienenemisen myötä. Painegradientti aortan ja vasemman kammion välillä nousee, mikä aiheuttaa aorttastenoosin tyypillisimmät oireet: rasitushengenahdistuksen, rasitussynkopeen, sydämen vajaatoiminnan sekä rintakivun (Coeytaux ym. 2010).

Kaksipurjeinen (bikuspinen) aorttaläppä on yleisin synnynnäinen sydänvika ja merkittävä riskitekijä aorttastenoosille. Bikuspinen aorttaläppä todetaan 0,5-2%:lla väestöstä, mutta alle 70-vuotiaiden aorttaläppäleikkauksineistossa esiintyvyys on jopa 60%. Aorttastenoosin periytyvyys on osoitettu sekä bikuspisissa että trikuspisissa läppämuodoissa (Otto, Prendergast 2014).

Merkittävä aorttaläppäahtauma on perinteisesti hoidettu kirurgisesti korvaamalla ahtautunut läppä biologisella tai mekaanisella läpällä ("aortic valve replacement", AVR). Leikkauksen on osoitettu helpottavan oireita ja parantavan sydämen funktiota sekä eliniän ennustetta (Coeytaux ym. 2010). Perinteinen AVR tehdään avosydänleikkauksella sternotomiasta. Sydän-keuhkokone pitää potilaan verenkiertoa yllä ja aortta pihditetään aorttaläpän molemmin puolin, jolloin ahtautunut aorttaläppä reunaplakkeineen poistetaan ja tilalle ommellaan mekaaninen tai biologinen tekoläppä. Läppäleikkaus on iäkkäille ja monisairaille riskialtis toimenpide, koska heillä on usein muita läppäkirurgian riskejä kohottavia liitännäissairauksia. Tällaisia ovat korkea ikä, krooninen keuhkosairaus, kohonnut keuhkovaltimopaine, alentunut vasemman kammion

toiminta, hankala sepelvaltimotauti, aiempi sydänleikkaus ja sairastettu aivohalvaus (Leontev ym. 2009). Näillä potilailla on tarve vähemmän invasiivisiin hoitomuotoihin.

TAVI ("Transcatheter Aortic Valve Implantation")-toimenpiteessä biologinen aorttaläppä viedään verisuoniteitse kohteeseen katetritekniikalla. Toimenpide tehdään ensisijaisesti reisivaltimon kautta ("transfemoral", TF). Tällöin yleisanestesiaa ei tarvita ja toimenpide suoritetaan kevyessä sedaatioissa paikallispuudutuksella. Vaihtoehtoisesti toimenpide voidaan tehdä solisvaltimon kautta sekä kirurgisesti transapikaalista(TA) tai transaortaalista(TAO) reittiä. Tällöin käytetään yleisanestesiaa. TAVI-läppätoimenpiteellä on osoitettu perinteiseen leikkaukseen verrattavia tuloksia erittäin korkean leikkaurisriskin potilailla (Mack ym. 2015). Toimenpiteen etu on, että se on perinteistä AVR:aa vähemmän invasiivinen ja potilaiden toipuminen toimenpiteestä on nopeampaa. TAVI-läppien ongelmana on ollut läpän asettamisen jälkeen esiintyvä paravalvulaarivuoto (Walther ym. 2012), joka johtuu läpän alle jäävästä entisestä läppärakenteesta ja voimakkaasta kalsifikaatiosta. Tällöin läppä ei kaikilta osin tule riittävän hyvin kiinni läpän annulukseen. Nykyään ongelma on pääosin poistunut, sillä viime vuosina käyttöön otettuihin uuden sukupolven läppiin liittyy aiempaa huomattavasti pienempi postoperatiivisen paravalvulaarivuodon riski (Webb 2014).

Tämä tutkimus tarkastelee vuosina 2011-2015 OYS:ssa TAVI:lla hoidettujen aorttastenoosipotilaiden hoidon tuloksia, ennustetta ja komplikaatioiden esiintyvyyttä. Hoidon tuloksia verrataan vastaavan ikäluokan perinteisellä aorttaläppäleikkauksella(AVR) hoidettuihin potilaisiin, joille ei samanaikaisesti suoritettu ohitusleikkausta tai muun läpän leikkausta.

2. Aineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistona ovat marraskuun 2011 ja syyskuun 2015 välisenä aikana Oulun yliopistollisessa sairaalassa TAVI:lla hoidetut perättäiset iäkkäät, oireiset aorttaläppäahtaumapotilaat. Aineisto kerättiin retrospektiivisesti kardiologisella osastolla. Vertailuaineistoksi valittiin samanikäiset

perinteisellä aorttaläppäleikkauksella(AVR) hoidetut iäkkäät potilaat. Potilaiden sairauskertomuksista kerättiin esitiedot, tiedot oirekuvasta (NYHA-luokka), sydämen ultraäänitutkimuksen ja sepelvaltimoiden varjoainekuvauslöydökset. Lisäksi kerättiin laboratorioarvot (pieni verenkuvaa, nestetasapainoarvot, seerumin BNP-taso, seerumin CRP:n taso, veren troponiini-I:n taso). Sairauskertomuksista kerättiin myös tiedot toimenpiteen kulusta ja sairaalahoidon aikana esiintyvät komplikaatiot . Potilaiden toimenpidettä edeltävä leikkausriskiluokka määritettiin laskemalla logistinen EuroScore ja Euroscore II (www.euroscore.org) sekä STS-luokka (www.sts.org). Tutkimuksen tärkeimmät seurattavat tapahtumat olivat sairaalakuolleisuus, neurologiset komplikaatiot, munuaisten vajaatoiminta toimenpiteen jälkeen, toimenpiteen jälkeinen vakava verenvuoto, verisuonikomplikaatio ja pysyvän tahdistimen tarve. Lisäksi määritettiin tehohoidon sekä sairaalahoidon kesto toimenpiteen jälkeen. Potilaita oli yhteensä 191, joista 123 hoidettiin TAVI-läpällä ja 68 perinteisellä läppäleikkauksella.

3. Tulokset

Potilaiden keskimääräinen ikä oli ryhmien välillä sama (TAVI 82.8 vuotta, AVR 82.6 vuotta). TAVI-ryhmässä 97.6% potilaista kuului NYHA-luokkiin 3 ja 4 ennen leikkausta ja vastaavasti AVR-ryhmässä 72.1% potilaista. Riskilaskureiden perustella potilaiden leikkausriskit olivat suuremmat TAVI-ryhmässä (taulukko 1).

Taulukko 1. Potilasaineisto	TAVI N=123	AVR N=68
Esitiedot		
Ikä	82.8 ± 5.7	82.6 ± 2.3
Miespotilaat	65 (52.0%)	24 (34.3%)
NYHA	3.02 ± 0.3	2.74 ± 0.5
NYHA lkm		
I	0	0
II	3 (2.4%)	19 (27.4%)
III	115 (93.5%)	48 (70.6%)
IV	5 (4.1%)	1 (1.5%)
STS Score(%)	4.2 ± 2.6	2.4 ± 0.8
Logistinen EuroScore	22.2 ± 11.5	10.4 ± 3.8
Euroscore II	6.6 ± 5.3	3.0 ± 1.8
Diabetes	34 (27.8%)	9 (13.2%)
Munuaisten vajaatoiminta	61 (49.6%)	22 (32.4%)
Verenpainetauti	68 (54.4%)	34 (50.0%)
Perifeerinen verisuonisairaus	33 (26.8%)	5 (7.5%)
Krooninen keuhkosairaus	28 (22.4%)	7 (10.3%)
Vasemman kammion ejektiofraktio	57.0 ± 13.8	60.4 ± 9.7
Sydänperäiset riskitekijät		
Aiempi sydänleikkaus	31 (25.2%)	3 (4.4%)
Aiempi PCI	32 (26.0%)	6 (8.8%)
Tahdistinhoito	13 (10.6%)	3 (4.4%)
Aiempi sydäninfarkti	12 (12.2%)	1 (1.5%)
Eteisvärinä/eteislepatus	34 (27.6%)	20 (29.4%)
Toimenpiteen ominaisuudet		
Yleisanestesia	92 (74.8%)	68 (100%)
Transfemoraalinen reitti	98 (79.7%)	0

Lyhenteet: NYHA, New York Heart Association; STS, Society of Thoracic Surgeons; PCI, Percutaneous Coronary Intervention

Taulukossa 2 on kuvattu tutkimukset tärkeimmät päätetapahtumat. Vakavia verenvuotoja toimenpiteen aikana tai sen jälkeen kehittyi ryhmien välillä saman verran (TAVI-ryhmässä 7.3% ja AVR-ryhmässä 8.8%). Verisuonikomplikaatio (iliofemoraalivaltimoiden dissekaatio) havaittiin TAVI-ryhmässä 10.6%:lla. Sairaalakuolleisuus oli 2.4% TAVI-potilailla ja 8.8% läppäleikkauksen jälkeen. RIFLE-luokituksen mukainen akuutti munuaisten vajaatoiminta oli merkittävästi yleisempää

läppäleikkauksen jälkeen verrattuna TAVI-ryhmään. Kliinisesti todettavan aivoinfarktin, neurologisen muun komplikaation tai sydäninfarktin esiintyvyydessä ei havaittu merkittävää eroa ryhmien välillä. Pysyvän tahdistimen tarve oli ryhmien välillä samanlainen. Hoitoaikojen suhteen ei havaittu merkittävää eroa. Hoitoaika teho-osastolla oli TAVI-potilailla keskimäärin 1.92 päivää ja AVR-potilailla 2.93 päivää. Yliopistosairaalan osastolla hoito jatkui TAVI-potilailla keskimäärin 5.86 päivää ja AVR potilailla 4.84 päivää.

Taulukko 2. Päätetapahtumat	TAVI N=123	AVR N=68	<i>p-arvo</i>
Komplikaatiot			
Vakava verenvuotokomplikaatio	9 (7.3%)	6 (8.8%)	0.711
Verisuonikomplikaatio	13 (10.6%)	0	0.001
Sairaalakuolleisuus	3 (2.4%)	6 (8.8%)	0.071
Munuaisvaurio(RIFLE)	11 (8.9%)	15 (22.1%)	0.015
Postoperatiivinen dialyysi	3 (2.4%)	1 (1.5%)	0.683
Sydäninfarkti	1 (0.8%)	4 (5.9%)	0.055
Neurologinen komplikaatio (TIA, sekavuus, ym.)	14 (11.4%)	2 (2.9%)	0.056
Aivoinfarkti	4 (3.3%)	0	0.133
Uusi tahdistin	7 (5.7%)	4 (5.9%)	1.000
Hoitopäivät			
Tehohoidossa	1.92 ± 3.8	2.93 ± 3.3	0.067
Sairaalan osastolla	5.86 ± 7.4	4.84 ± 3.1	0.275

Lyhenteet: RIFLE, Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease; TIA, Transient Ischemic Attack

Resisivaltimoreitin kautta tehdyssä toimenpiteessä päätetapahtumien määrä oli vähäisempi kuin apikaali- ja transaortaalista reittiä tehdyissä TAVI-toimenpiteissä (taulukko 3).

Taulukko 3. Päätetapahtumat TAVI:ssa toimenpidemenetelmittain	TF N=98	TA/TAO N=25
Sairaalakuolleisuus	1 (1.0%)	2 (8.0%)
Neurologinen komplikaatio	9 (9.2%)	5 (20.0%)
Munuaisvaurio	5 (5.1%)	6 (24.0%)
Aivoinfarkti	4 (4.1%)	0
Uusi tahdistin	6 (6.1%)	1 (4.0%)

4. Pohdinta

OYS:ssa vuonna 2011-2015 hoidettujen TAVI-potilaiden hoidon tulokset ovat linjassa aiemman kansainvälisen tutkimustiedon kanssa.

GARY-rekisterin 15964:n TAVI-potilaan riskiluokka oli samaa tasoa oman aineistomme TAVI-potilaiden kanssa (logistinen Euroscore 18.3%, STS score 5%). Potilaiden sairaalakuolleisuus oli 5.2% ja vastaavasti omassa aineistossamme 2.4%. Vakavien verenvuotokomplikaatioiden esiintyvyys (26.3%) oli suurempi kuin omassa aineistossamme (7.3%). Merkittävien verisuonikomplikaatioiden esiintyvyys (4.1%) ja aivoinfarktien määrä (1,5%) oli GARY-rekisterissä hieman matalampi verrattuna omaan aineistoomme (Walther ym. 2015). Ero suurimmalta osalta selittynee erilaisella tutkimuspopulaatiolla ja aineiston koolla, eikä löydöksellä ollut vaikutusta kuolleisuuteen.

US-PIVOTAL-tutkimuksessa vertailtiin TAVI:a perinteiseen aorttaläppäleikkaukseen kohonneen leikkausriskin potilaiden hoidossa. Potilaiden riskiluokka logistisella EuroScorella arvioituna oli pienempi kuin oman aineistomme potilailla (17.6% vs. 22.2%). Verisuonikomplikaatioita US-PIVOTAL –aineistossa havaittiin 5.9%:lla ja omassa aineistossamme 10.6%:lla, mikä voi osittain selittyä sillä, että omat potilaamme olivat korkeamman riskiluokan potilaita. Yksi selittävä tekijä lienee myös, että alkuvaiheessa omassa aineistossamme hoidettiin kirurgisesti lievätkin perifeerisen suonen dissekaatiot. Myöhemmin näihin ei puututtu eikä tällä ollut vaikutusta myöhemmin ilmaantuviin verisuonikomplikaatioihin. Akuutti munuaisten vajaatoiminta todettiin 6.0%:lla ja omassa aineistossamme 8.9%:lla potilaista. Toimenpiteen jälkeinen pysyvä tahdistimen tarve oli omilla potilaillamme vain 5.7% ja US-PIVOTAL-aineistossa 19.8% (Adams ym. 2014). Kolminkertainen tahdistimen tarve selittyy pääosin sillä, että US-PIVOTAL-tutkimuksessa käytettiin itsestään laajenevaa TAVI-läppää, mihin liittyy merkittävästi korkeampi tahdistimen tarve toimenpiteen jälkeen verrattuna pallolla laajennettavaan TAVI-läppään. Omassa tutkimuksessamme suurimmalle osalle potilaista asennettiin pallolla laajennettava TAVI-läppä.

Verrattaessa TAVI:lla hoidettuja perinteisellä tavalla leikattuihin todetaan tässä aineistossa yhtäläiset tulokset komplikaatioiden esiintyvyyden suhteen. Verisuonikomplikaatioita esiintyi merkittävästi enemmän TAVI-ryhmässä aiemman tutkimustiedon tapaan. Perinteisellä tavalla leikatuilla esiintyi merkittävästi enemmän akuuttia munuaisten vajaatoimintaa operaation jälkeen.

TAVI-läpällä hoidettujen kuolleisuus oli 2.4% ja leikkauksella hoidettujen 8.8%, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävää.

Yhtäläisesti aiemman tutkimustiedon kanssa (Conrotto ym. 2014) komplikaatioiden määrä oli pienempi reisivaltimoreitin kautta tehdyssä TAVI:ssa kuin transapikaalista/-aortaalista reittiä suoritettussa TAVI:ssa (taulukko 3).

Aineisto sisältää kaikki potilaat noin neljän vuoden ajalta ja tänä aikana TAVI:n hoitokäytäntö on osittain muuttunut tuoreimman tutkimustiedon johdosta. Läpän koon arviointi perustuu nykyään aortan tietokonetutkimuksen löydöksiin aiemman ruokatorven kautta tehdyn ultraäänitutkimuksen sijaan. Nykyään toimenpide pyritään aina suorittamaan kevyessä sedaatioissa paikallispuudutuksessa aiemmin käytetyn yleisanestesian korvaten. TAVI-läpän asemoinnin helpottamiseksi käytetään nykyään hyväksi rotaatioangiografiaa.

TAVI:lla on satunnaistettujen tutkimusten perusteella osoitettu merkittävä asema suuren riskin aorttaläppäahtaumapotilaiden hoidossa. Sen on todettu merkittävästi parantavan ennustetta ja vähentävän oireita sellaisilla aorttaläppäahtaumapotilailla, joilla leikkaushoito on vasta-aiheinen. Tämän lisäksi TAVI:lla on vähintään yhtä hyvä teho verrattuna läppäkirurgiaan potilailla, joiden leikkausriski on korkea. Hiljattaisen näytön perusteella hoito on leviämässä myös matalamman riskin potilaisiin (Thyregod ym. 2015).

Oman selvityksemme perustella sairaalamme TAVI-potilaiden hoitotulokset ja komplikaatioiden määrä on samaa tasoa kuin kansainvälisissä aineistossa ja kestää vertailun sekä rekisteriaineistoihin että potilasmateriaaliltaan valikoidumpiin satunnaistettuihin aineistoihin. Verrattuna läppäkirurgiaan hoidon tulokset ovat samankaltaiset, eikä ”kovien päätapahtumien” (kuolema, halvaus, sydäninfarkti) välillä todettu ryhmien välillä eroa. Tuloksia tulkittaessa on huomiotava, että potilasryhmät eivät olleet samankaltaisia, sillä TAVI-ryhmän riskiprofiili oli kirurgista ryhmää korkeampi.

5. Lähteet

Catherine M. Otto, M.D., and Bernard Prendergast, D.M. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *N Engl J Med* 2014;371:744-56.

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, ym. Burden of valvular heart diseases: a population based study. *Lancet* 2006;368:1005-11.

Coeytaux RR, Williams JW Jr, Gray RN, Wang A. Percutaneous heart valve replacement for aortic stenosis: state of the evidence. *Ann Intern Med.* 2010 Sep 7;153(5):314-24

Leontev S, Walther T, Borger MA, ym. Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1440-5.

Webb J, on behalf of the SAPIEn 3 investigators. 30-day outcomes from the Sapien 3 trial. Late braking trial, Euro PCR 2014, Paris.

Walther T, Blumstein J, van Linden A, ym. Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard. *Heart* 2012;98(suppl 4):23-9.

Michael J Mack, Martin B Leon, Craig R Smith, D Craig Miller. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477–84.

David H. Adams, M.D., Jeffrey J. Popma, M.D., Michael J. Reardon, M.D. et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. DOI: 10.1056/NEJMoa1400590, 2014

Hans Gustav Hørsted Thyregod, MD,* Daniel Andreas Steinbrüchel, MD, DMSC,* Nikolaj Ihlemann, MD et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis. JACC VOL. 65, NO. 20, 2015.

Thomas Walther, MD,* Christian W. Hamm, MD,y Gerhard Schuler, MD,z Alexander Berkowitsch, MD et. al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. JACC VOL. 65, NO. 20, 2015

Conrotto F, D'Ascenzo F , Francesca G, Colaci C, Sacchi P, Biondi-Zoccai G, Moretti C, D'Amico M, Saita F, Marra S. Impact of access on TAVI procedural and midterm follow-up: a meta-analysis of 13 studies and 10,468 patients. J Interv Cardiol 2014;27:500-8.