

FALLBESKRIVNING

Perkutant aortaklaffbyte kan bli framtidens terapi vid aortastenosis

Ny teknik främst för högriskpatienter



GÖRAN OLIVECRONA, med dr, överläkare, hjärtröntgensektionen
goran.olivecrona@med.lu.se
PER WALLENTIN, överläkare, thoraxanestesisektionen; båda Universitetssjukhuset i Lund

MARTIN MALINA, docent, överläkare, Kärlcentrum Malmö–Lund, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
PER JOHNSON, docent, överläkare, thoraxkirurgisektionen, Universitetssjukhuset i Lund

Aortastenosis är en vanlig sjukdom i den äldre populationen med en förekomst på upp till 3 procent [1], medan aortaskleros (som kan vara ett förstadium) förekommer hos cirka 25 procent av populationen över 65 års ålder [2]. Förekomst av symptom hos patienter med uttalad aortastenosis (aortaklaffarea <1,0 cm²) leder till hög risk för plötslig död och hjärtsvikt, och utan operation har patienter en 1-årsöverlevnad på <50 procent [3].

Sedan nästan 50 år behandlas symptomgivande aortastenosis med öppen hjärtkirurgi, varvid aortaklaffen excideras och ersätts med en mekanisk eller biologisk klaffprotes (aortic valve replacement, AVR), vilket i dag är en klass I-rekommendation enligt rådande riktlinjer i Europa och USA [4, 5]. Behandlingen har lett till symptomfrihet och förlängd överlevnad [6-9]. Även patienter i hög ålder har framgångsrikt behandlats med AVR, där en speciellt gynnsam prognos noterats om operationen har skett utan samtidig bypasskirurgi [10, 11].

Risken för mortalitet i samband med kirurgi varierar mellan mindre än 1 procent och upp till 20 procent beroende på ålder, kön, komorbiditet och erfarenhet hos operatören/centret [12].

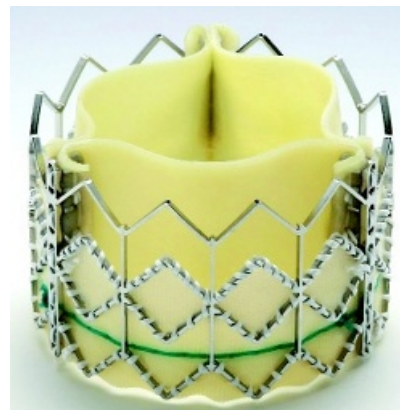
Ny metod för högriskpatienter

Det finns emellertid en stor grupp patienter med symptomgivande aortastenosis som behandlas konservativt [13] på grund av hög ålder och förekomst av komorbiditet samt på grund av att patienten tackar nej till operation. Komorbiditet utgörs dels av faktorer som finns inkorporerade i de mest använda riskskattningssystemen (EuroSCORE [14] och STS score [15]), men även andra faktorer, som förekomst av uttalad förkalkning av aorta ascendens (s k porslinsaorta) och genomgången strålbehandling av bröstkorget samt olika bröstkorgsdeformiteter, har alla en avgörande betydelse för överlevnaden efter AVR.

Det finns nu en ny möjlighet att behandla patienter med symptomgivande aortastenosis med en uttalad eller oacceptabelt hög risk vid kirurgisk AVR genom perkutan inläggning av en ny

biologisk aortaklaff antingen via arteria femoralis, s k transarteriell inläggning, eller genom hjärtspetsen via en mindre incision i 4:e eller 5:e revbensinterstitiet, s k transapikal inläggning.

Henning Ruud Andersen utvecklade metoden och visade 1987 att den kunde fungera när han transarteriellt implanterade en stentbaserad biologisk klaff i aortaostiet i en grismodell [16]. Det dröjde därefter till 2002 innan den första framgångsrika humana perkutana implantationen av en stentbaserad biologisk aortaklaff (transcatheter heart valvuloplasty [THV]) utfördes av Alain Cribier [17] i Rouen, Frankrike.



Figur 1. Biologisk aortaklaff för perkutan implantation. Den är stentbaserad, tillverkad av kalvperikard och uppbyggd av tre klaffkuspar. (Edwards Life Sciences Sapien-klaff; bilden publiceras med tillstånd från Edwards Life Science.)

Två CE-märkta biologiska klaffar på marknaden

Sedan Cribiers första ingrepp har nu drygt 2 000 THV-ingrepp (via a femoralis eller apex cordis) utförts i världen med de biologiska klaffar som finns tillgängliga, dels Edwards Life Sciences Sapien (Figur 1), dels Corevalves Revalving. Dessa klaffar är för närvarande de enda som har CE-märkning. Båda klaffarna är stentbaserade, biologiska klaffar tillverkade av kalv- respektive grisperikard och uppbyggda av tre klaffkuspar, identiska med de biologiska klaffar som inplanteras med den konventionella kirurgiska tekniken.

Sapien-klaffen sätts in med ballongexpansion med antingen den transarteriella retrograda tekniken via a femoralis eller den antegrada tekniken via vänster kammars apex, medan Revalving-klaffen sätts in som en självexpanderande stent med den retrograda tekniken. Insättningen av själva klaffprotesen föregås alltid av en ballongvalvuloplastik för att göra aortaklaffostiet tillräckligt stort för att medge placeringen av stentklaffen.

»Oversizing« för att undvika paravalvulärt läckage

Under själva insättningen av klaffen stimuleras hjärtat med en temporär pacemakerkabel i höger kammare till en frekvens på cirka 200 slag per minut för att drastiskt minska det pulsatila blodflödet i aorta. Man får därvid närmast ett kortvarigt, <10–15 sekunder, fysiologiskt cirkulationsstillestånd. Klaffpla-

SAMMANFATTAT

Symptomgivande aortastenosis är en relativt vanlig sjukdom, som framgångsrikt kan behandlas med öppen hjärtkirurgi och implantation av en artificiell hjärtklaff hos patienter med få riskfaktorer. **Patienter** med många riskfaktorer har markant ökad risk vid öppen hjärtkirurgi. **Perkutan** transarteriell eller

transapikal insättning av en artificiell aortaklaff är en ny metod som eventuellt kan förbättra prognosen för patienter med många riskfaktorer. **Vi rapporterar** nu om de två första patienterna i Sverige som med gott resultat genomgått perkutan transarteriell inläggning av en aortaklaff.

nets rörelser minimeras, och man minskar risken för att klaffen placeras på fel nivå eller att klaff och ballong disloceras under ballongexpansionen.

Vid insättningen är det av vikt att klaffen hamnar helt rätt så att ingen del obstruerar koronarkärlsvägarna eller påverkar mitralisklaffen. Stenten måste även vara tillräckligt stor för att undvika paravalvulärt läckage. Detta åstadkoms med ett visst mått av »oversizing«. För närvarande finns endast klaffstorlekar tillgängliga för behandling av klaffostier i storleken 18–24,5 mm. Med transesofageal ekokardiografi mäts avståndet mellan klaffkusparnas infästning i aortaklaffen. Avstånd större än 25 mm kommer att kunna behandlas först efter det att en större klaffprotes blir tillgänglig, vilket beräknas ske 2008–2009, då en större storlek enligt tillverkaren ska lanseras.

Alla patienter som genomgår ett THV-ingrepp ska behandlas med acetylsalicylsyra som livslång behandling samt klopido-grel under 30 dagar efter ingreppet. I samband med själva ingreppet ges 6 000 IE heparin intravenöst, medan warfarin inte är indicerat i efterförloppet. Alla patienter behandlas med antibiotika (kloxacillin eller motsvarande) peroperativt och postoperativt på samma vis som de som genomgår traditionell kirurgi med AVR.

Ny riskmodell kan behövas

Båda de transfemorala klafftyper som finns tillgängliga liksom den som finns för transapikal implantation har utvärderats i studier på patienter med förhöjd mortalitetsrisk vid traditionell öppen hjärtkirurgi (logistisk EuroSCORE >20 procent och/eller STS score >10). Resultaten av dessa studier har visat drygt 50 procent lägre observerad mortalitet för THV än den förväntade mortaliteten vid ett öppet kirurgiskt ingrepp [18–20]. Men EuroSCORE och STS score är inte validerade på patienter som planeras för klaffkirurgi, utan huvudsakligen på patienter som ska genomgå bypasskirurgi.

Dessutom anses logistisk EuroSCORE ange en högre förväntad mortalitet än den observerade, medan det omvända förhållandet råder för STS score.

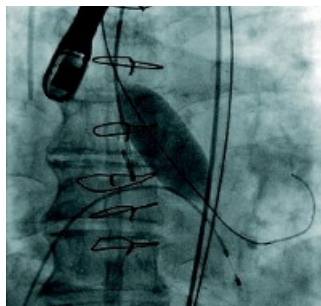
Således finns det möjligen ett behov av en ny riskmodell för patienter som ska utvärderas för klaffkirurgi eller THV-ingrepp.

Vid Hjärt- och lungdivisionen på Universitetssjukhuset i Lund i samarbete med Kärllcentrum Malmö–Lund på Universitetssjukhuset MAS i Malmö har vi utfört de två första THV-ingreppen i Sverige. I ytterligare ett fall gjordes ett försök som dock fick avbrytas efter ballonganuloplastik på grund av att patientens iliaca-kärl inte visade sig tillåta passage av de grovkalibriga införingsskidor som är en förutsättning för klaffinsättningen.

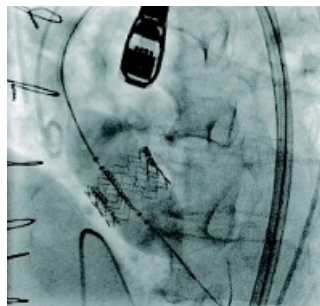
FALLBESKRIVNINGAR

Patientfall 1 – gott resultat

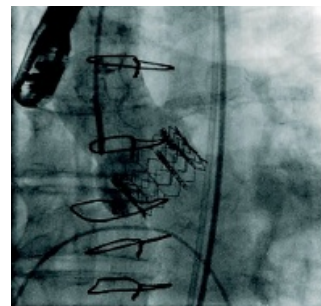
Vår första patient var en 70-årig, tidigare kranskärlsopererad, dialysberoende man med hög förväntad operationsrisk och symtomgivande uttalad aortastenosis. Han hade daglig angina och andfäddhet som bedömdes bero på hans aortaste-



Figur 2. Fullt expanderad ballong i aortaostiet (fall 3).



Figur 3. Stentklaffen under full expansion av ballong (fall 3).



Figur 4. Status efter klaffinläggning med väl fungerande stentklaff i aortaostiet, som visualiseras med kontrastinjektion i aortaorten (fall 3).

nos. Såväl patientens dialysläkare som patienten själv, beslutsfattande kardiologer och kirurger hade bedömt operationsrisken som oacceptabelt hög och avvaktat. Då möjligheten till ett kateterburet ingrepp erbjöds, accepterades detta omedelbart.

Ingreppet, som utfördes i full narkos, inleddes med incision i höger ljumske och friläggning av a femoralis communis. Man utförde ballongvalvuloplastik på aortaklaffen med en 23 mm ballong följt av inläggning av en 24 French (F) införingsskida inför stentklaffinläggningen. Därefter implanterades en 26 mm Sapien-ballongexpanderad stentklaff med bra resultat. I samband med implantationen uppstod en tvärlesion i artären, vilken slöts med sutur.

Patienten kunde extuberas och överföras till intensivvårdsavdelningen.

Två timmar senare uppstod blödning från sårområdet, vilket explorerades på operationsavdelningen, varvid en blödande, tidigare dold artärgren kunde omstickas.

Patienten hämtade sig väl. Dagen efter ingreppet utfördes dialys, varvid man för första gången vågade dra patienten på en större mängd vätska (4 liter).

Patienten mätte väl och var anginafri. Han skrevs hem 6 dagar efter ingreppet. Ekokardiografi visade en peak-gradient över aortaostiet på 19 mm Hg och ett obetydligt paravalvulärt läckage.

Patientfall 2 – ingreppet misslyckades

Vår andra patient var en vital 84-årig kvinna med symtomgivande uttalad aortastenosis och med uttalade förkalkningar i aorta ascendens, »porlins-aorta«.

Ingreppet, som återigen utfördes i full narkos, gjordes den här gången helt perkutant utan friläggning av a femoralis. Insticksstället i ljumsken förbereddes med ett perkutant kärlslutningsinstrument, Prostar XL. Ballongvalvuloplastik utfördes på aortaklaffen med en 20 mm ballong. Fördilatationen av a iliaca inför placeringen av 24 F-införingsskidan försvarades av plack i kärlväggen. Efter implantation av ett täckt stentgraft i a iliaca kunde dilatatorerna föras in, men 24 F-införingsskidan kunde fortfarande inte föras på plats.

Ytterligare ett täckt stentgraft implanterades, och vid dilatation av detta uppstod en spricka i väven med åtföljande blödning från iliaca-kärlet, vilken snabbt kunde åtgärdas med in-

»Det kan inte nog poängteras att ett gott och prestigelöst samarbete över specialitetsgränserna är en absolut förutsättning ...«

FAKTA 1. Multidisciplinärt team

I det multidisciplinära team som ansvarar för kateterburen klaffoperation i Lund–Malmö ingår följande läkare

- Jan Harnek, interventionell radiolog
- Per Johnsson, toraxkirurg
- Per Ola Kimblad, toraxkirurg
- Martin Malina, kärllkirurg
- Carsten Metzsch, toraxanestesiolog
- Göran Olivecrona, interventionell kardiolog
- Anders Roijer, kardiolog (ekokardiografi)
- Björn Sonesson, kärllkirurg
- Per Wallentin, toraxanestesiolog

läggning av ett tredje täckt stentgraft. Eftersom 24 F-införings-skidan fortfarande inte kunde införas, avstod vi från ytterligare försök.

Vid slutningen med Prostar XL-suturen upptod blödning, som fick åtgärdas öppet.

Patienten hämtade sig väl efter ingreppet. Ekokardiografiskt noterades att gradienten över aortaostiet minskat från 110 mm Hg till 75 mm Hg med endast lindrig aortainsufficiens. Patienten har senare framgångsrikt behandlats med en transapikal THV.

Patientfall 3 – gott resultat

Det tredje fallet var en 80-årig, tidigare kranskärlopererad man med symtomgivande uttalad aortastenosis, angina pectoris, »porlinsaorta« och förväntad hög operationsrisk. Denne patient hade kranskärlförändringar som ett par veckor före klaffingreppet på ett tillfredsställande sätt hade åtgärdats med percutan koronarintervention (PCI) och stentläggning.

Klaffingreppet skedde i full narkos utan föregående friläggning av ljumsken. Två Prostar XL-suturer applicerades i höger ljumske. Ballongvalvuloplastik utfördes med en 23 mm ballong utan problem (Figur 2). Man kunde föra upp 24 F-katetern utan problem, varefter implantationen av en 26 mm Sapienstentklaff kunde utföras utan svårighet (Figur 3 och 4).

Efter ingreppet noterades dock inferiora ST-höjningar. Höger kranskärl angiograferades men var utan påverkan. Ultraljudsundersökning av hjärtat visade hypokinesi inferiort. Efter en liten stund och utan att några åtgärder hade vidtagits gick dock EKG-förändringarna tillbaka, och den inferiora rörligheten normaliserades. Insticksstället i a femoralis slöts framgångsrikt med Prostar XL-suturen, dock kompletterade med Femostop (kompressionsförband i ljumsken).

Patienten hämtade sig snabbt och skrevs hem efter 5 dagars vistelse på sjukhus, anginafri och i gott skick. Ekokardiografi visade en peak-gradient över aortaostiet på 9 mm Hg och obetydligt paravalvulärt läckage.

DISKUSSION

Två patienter har härmed behandlats med THV av aortaklaffstenosis i Sverige. Detta har möjliggjorts genom ett nära samarbete mellan flera specialiteter (interventionell kardiologi/radiologi, toraxkirurgi, kärllkirurgi och anestesiologi) (Fakta 1). Personal från såväl operationsavdelningen som angiografilaboratoriet har behövts. Det kan inte nog poängteras att ett gott och prestigelöst samarbete över specialitetsgränserna är en absolut förutsättning för att dessa komplexa ingrepp ska kunna utföras med tillfredsställande resultat och säkerhet. Initialt behövs även en handledare med omfattande egen erfarenhet av ingreppet.

Våra operationer utfördes på angiografilaboratoriet. Den ideala miljön för den här typen av ingrepp är naturligtvis ett s k

hybridoperationsrum, och ett sådant planeras för närvarande vid Universitetssjukhuset i Lund.

Patienter som kan komma ifråga för THV är i huvudsak de som i dag antingen avböjs för kirurgi eller som har en kraftigt förhöjd risk vid ett operativt ingrepp på grund av hög ålder och komorbiditet. En genomgång av patienter äldre än 75 år med symtomgivande aortastenosis (Euro Heart Survey) har visat att 33 procent nekats operation [13].

Det CE-godkännande som givits Sapien-klaffen av europeiska myndigheter medger för närvarande att den används endast på patienter med symtomgivande aortastenosis och med en risksumma >20 procent enligt logistisk EuroSCORE, eller STS score >10.

I de först publicerade studierna från en av pionjärklinikerna fanns en tydlig inlärningskurva med markant bättre resultat efter de 25 första implantationerna [20].

Med den erfarenhet som nu finns uppbyggd kring erfarna handledare kommer sannolikt inlärningsproblemen att vara mindre.

THV är emellertid inte något enkelt eller komplikationsfritt ingrepp. Skador på aorta, a iliaca och a femoralis kan uppkomma, vilka kräver omedelbart omhändertagande av kärllkirurg med omfattande endovaskulär erfarenhet. Aortadissektion och skador på koronarkärlsavgångarna har förekommit. En mindre andel patienter med genomgången THV får AV-block III och behöver permanent pacemaker.

Anestesiologin vid tät aortastenosis är komplicerad och räknas till de svåraste uppgifterna en toraxanestesiolog ställs inför. Även om anestesiologens uppgift måhända blir något mindre utmanande efter den inledande ballonganuloplastiken, är dock god hemodynamik med bra blodtryck en förutsättning för en lyckad operation.

Införandet och implantationen av stentklaffen ställer stora krav på katetervana. Klaffen måste under de sekunder ballongen expanderas få en helt korrekt placering utan att varken koronarkärlsavgångar eller mitralisklaff påverkas.

Vid alla ingrepp finns hjärt-lungmaskin i beredskap för att med hjälp av stödperfusion kunna avhjälpa en kritisk situation eller, i de fall en öppen hjärtoperation inte anses fullständigt utesluten, ge möjlighet att konvertera ingreppet. Behovet av detta har dock erfarenhetsmässigt varit litet vid de transfemorala ingreppen. Vid transapikal insättning är dock stödperfusion inte helt ovanligt.

Hos de tre första patienterna i Sverige som erbjöds denna nya klaffoperation kunde vi således fullfölja behandlingen med bra resultat i två fall och med symtomlindring i det tredje, där patienten sedan behandlades med transapikal THV.

För närvarande saknas randomiserade jämförande studier av THV och AVR. Endast resultaten från några mindre register har publicerats [18-20]. En större randomiserad studie på 600 patienter pågår dock nu i Nordamerika (PARTNER-IDE trial,

FAKTA 2. Indikationer för percutant aortaklaffbyte

Indikationer under 2008 för percutant aortaklaffbyte med Sapien-klaff

- Symtomgivande aortastenosis med AVA <0,8 mm²
- Logistisk EuroSCORE >20 procent eller STS score >10 procent
- Aortaklaffostium >18 mm och <24,5 mm
- För THV via a femoralis ska minsta diametern i a femoralis överstiga 7 mm för 23 mm-klaffen och 8 mm för 26 mm-klaffen.

(<http://www.clinicaltrials.gov>). Resultaten från en registerstudie utförd i Europa på 125 patienter (PARTNER-EU) väntas snart bli offentliga beträffande 30-dagarsdata.

Till dags dato har vi i Lund behandlat 11 patienter med THV (4 via a femoralis och 7 via hjärtats apex). Vi har hittills inte observerat någon mortalitet eller neurologiska komplikationer, och våra erfarenheter tyder på att metoden med THV tycks fungera väl men bör ske inom ramen av ett multidisciplinärt samarbete bestående av erfarna specialister. I första hand lämpar sig metoden för att utföras på sjukhus där kateterinterventioner, toraxkirurgi och kärlkirurgi genomförs. Därför blir det främst regionsjukhusen som kommer att utföra ingreppet under den närmaste framtiden.

För närvarande accepteras bara patienter med hög risk för

komplikationer vid traditionell kirurgi (Fakta 2). Resultaten från den pågående randomiserade studien (PARTNER-IDE) kommer sannolikt att bli vägledande för i vilken utsträckning patienter med lägre risk i framtiden kan komma att erbjudas THV.

I Sverige planeras ett webbaserat centralt register, liknande det som finns för perkutan koronar intervention (PCI) och hjärtkirurgi, för att fortlöpande utvärdera metoden på nationell basis.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220-5.
- Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:827-34.
- Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9 Suppl E:57-64.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2006;114(5):e84-231.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(2):230-68.
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation.* 1982;66(5):1105-10.
- Smith N, McAnulty JH, Rahimtoola SH. Severe aortic stenosis with impaired left ventricular function and clinical heart failure: results of valve replacement. *Circulation.* 1978;58(2):255-64.
- Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation.* 1990;82(1):124-39.
- Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):747-56.
- Levin IL, Olivecrona GK, Thulin LI, Olsson SB. Aortic valve replacement in patients older than 85 years: outcomes and the effect on their quality of life. *Coron Artery Dis.* 1998;9(6):373-80.
- Fruitman DS, MacDougall CE, Ross DB. Cardiac surgery in octogenarians: can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(6):2129-35.
- Ambler G, Omar RZ, Royston P, Kinsman R, Keogh BE, Taylor KM. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation.* 2005;112(2):224-31.
- Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
- Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(1):101-5.
- Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, Eiken MC, DeLong ER, Chen A, et al. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(6):1856-64; discussion 1864-5.
- Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. 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):704-8.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
- Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation.* 2007;116(11 Suppl):I240-5.
- Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation.* 2006;113(6):842-50.
- Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation.* 2007;116(7):755-63.