

# ASYMPTOMATISK HØYGRADIG AORTASTENOSE – AVVENTE ELLER IGANGSETTE BEHANDLING?

*Espen Bøe, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet*

## Introduksjon

Aortastenose er den vanligste behandlingstrengende klaffelidelsen i vestlige land, og antallet øker med en aldrende befolkning (1). Pasienter med høygradig stenose deles inn i symptomatiske og asymptomatiske, hvorav de sistnevnte utgjør 1/3- 1/2 av pasientene ved diagnosetidspunktet (2, 3). Den eneste effektive behandlingen er kirurgisk (Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR)) eller perkutan klaffeerstatning (Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR)). Behandlingstidspunktet for symptomatiske pasienter er godt etablert i retningslinjene, mens det er mer uavklart for asymptomatiske pasienter. Tidligere retningslinjer har anbefalt kontroll av asymptomatiske pasienter med høygradig aortastenose for å fange opp progresjon som medfører behandlingsindikasjon ved hjelp av ekkokardiografi eller symptomutvikling, såkalt «watchful waiting». Denne strategien har i den senere tid blitt utfordret av to nye randomiserte studier som har vist positiv effekt av tidlig intervensjon hos disse pasientene (4, 5). Rasjonale for tidlig behandling er å unngå irreversibel myokardskade som er assosiert med økt morbiditet og å redusere kardiovaskulær død. Utviklingen av perkutan

behandling har redusert risikoen ved behandling sammenlignet med kirurgi, og har dermed senket terskelen for behandling hos eldre multimorbide pasienter. Denne artikkelen vil gjennomgå ny forskning på feltet, redegjøre for igangsatte upubliserte studier og til slutt oppsummere viktige poeng som kan være til hjelp for klinikere på et høyst debattert felt.

## Patofysiologi, diagnose og gradering av aortastenose

Hagen-Poiseuilles lov er nyttig i forståelsen av aortastenose, selv om ikke alle lovens betingelser oppfylles i sirkulasjonen (figur 1). Loven beskriver energitap i rør forårsaket av friksjon og er analog til Ohms lov innenfor elektrisitet (6).

Blodstrømmen (liter/min) i venstre ventrikkle, aortaklaffen og aorta ascendens er den samme hvis man ser bort ifra koronarsirkulasjonen, og tilsvarer hjertets minuttvolum. I aortastenose vil en reduksjon av radiusen i klaffen/klaffearealet øke motstanden, noe som vil resultere i et økt trykkfall over klaffen og dermed betydelig fall i perfusjonstrykket. Ettersom faktoren i mostandsleddet i svært liten grad kan endres, vil det å øke trykket før stenosen, altså i venstre ventrikkle, være den eneste måten å opprettholde et adekvat perfusjonstrykk. Dette vil igjen føre til økt slagarbeid og dermed økt oksygenbehov for hjertet med de konsekvenser det medfører. Det er viktig å påpeke tre ting ved aortastenose ut ifra Hagen-Poiseuilles lov:

1. Radiusen er det som påvirker mostanden, og klaffearealet er dermed det ideelle målet for alvorlighetsgraden av aortastenose.
2. Trykkforskjellen er et indirekte mål for økningen i motstand i klaffen, selv om dette brukes som gullstandard i klinikken.
3. Trykkforskjellen er påvirket av endringer i

$$Q = \frac{\pi r^4}{8l\eta} \Delta P$$

*Figur 1. Væskeledd der  $Q$ =væskestrøm. Mostandsledd der  $r$ =radius av røret,  $l$ = lengde av røret og  $\eta$ =væskeviskositet. Trykkledd der  $\Delta P$ =trykket før (dvs. venstre ventrikketrykket) - trykket etter røret (trykket i aorta).*

|                                                              | Aortasklerose | Mild    | Moderat   | Høygradig | Kritisk |
|--------------------------------------------------------------|---------------|---------|-----------|-----------|---------|
| Aortaklaffareal (cm <sup>2</sup> )                           |               | > 1,5   | 1,1–1,5   | ≤ 1,0-0,6 | < 0,6   |
| Maksimal hastighet (m/s)                                     | ≤ 2,5         | 2,6–2,9 | 3,0–3,9   | ≥ 4,0-4,9 | ≥ 5     |
| Gjennomsnittsgradient (mm Hg)                                |               | < 20    | 20–39     | ≥ 40-59   | ≥ 60    |
| Indeksert aortaklaffareal (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) |               | > 0,85  | 0,59–0,85 | ≤ 0,6-0,4 | < 0,4   |
| Hastighetsratio                                              |               | > 0,50  | 0,25–0,50 | < 0,25    | < 0,2   |

Tabell 1. Gradering av aortastenose modifisert fra referanse 7 og 8.

hjerterminuttvolumet fordi motstandsleddet er tilnærmet konstant.

Ekkokardiografi er det viktigste verktøyet for å diagnostisere og gradere aortastenose. Det gjøres ved å kombinere parametere fra kontinuitetsligningen for aortaklaffarealet og bernoulliligningen for trykkforskjellen mellom venstre ventrikkels utløpstractus (LVOT) og aortaklaffen (7, 8). Klaffarealet er det ideelle målet og er i seg selv en prognostisk faktor (se under), men er forbundet med stor målevariabilitet ved ekkokardiografi. Maksimal hastighet over klaffen og gjennomsnittlig trykkgradient er de mest robuste målene. Parametere fra begge ligningene brukes ved gradering av aortastenose (tabell 1). CT kan også brukes som et verktøy for å diagnostisere aortastenose og har en særskilt rolle i å kartlegge muligheten for perkutan behandling eller tilleggspatologi som krever kirurgi. På norsk brukes oftest betegnelsene mild, moderat, høygradig og kritisk for de engelske betegnelsene mild, moderate, severe og very severe/critical.

## Asymptomatisk høygradig aortastenose i retningslinjene

I de europeiske retningslinjene, gjengitt i tabell 2, faller behandlingsindikasjon for pasienter med asymptomatisk høygradig aortastenose inn i tre pasientkategorier: 1. Pasienter med redusert systolisk funksjon uten annen påvisbar årsak. 2. Pasienter som får symptomer eller blodtrykksfall ved belastningstest. 3. Pasienter med normal systolisk funksjon med tilleggskriterier som indikerer enten kritisk stenose, en gitt progresjon av stenose over tid eller påvirkning av venstre ventrikkle i form av økte nivåer av biomarkører (9).

I tillegg har flere ekkokardiografiske parametere vist å være av prognostisk betydning. Dette gjelder blant annet venstre ventrikkle-strain, venstre atrievolum, alvorlig venstre ventrikkelhypertrofi og venstre atrie-strain (9–11).

| B) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis                                                                                                                       |     |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <50%) without another cause. <sup>9,238,239</sup>       | I   | B |
| Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and demonstrable symptoms on exercise testing.                                            | I   | C |
| Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF <55%) without another cause. <sup>9,240,241</sup> | IIa | B |
| Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and a sustained fall in BP (>20 mmHg) during exercise testing.                      | IIa | C |

|                                                                                                                                                                                    |     |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|
| Intervention should be considered in asymptomatic patients with LVEF >55% and a normal exercise test if the procedural risk is low and one of the following parameters is present: |     |   |
| ● Very severe aortic stenosis (mean gradient ≥60 mmHg or V <sub>max</sub> >5 m/s). <sup>9,242</sup>                                                                                | IIa | B |
| ● Severe valve calcification (ideally assessed by CCT) and V <sub>max</sub> progression ≥0.3 m/s/year. <sup>164,189,243</sup>                                                      |     |   |
| ● Markedly elevated BNP levels (>3× age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements and without other                                                      |     |   |

Tabell 2. European Society of Cardiology-retningslinjer for behandling av høygradig asymptomatisk aortastenose fra referanse 9.

## Er pasientene symptomatiske eller asymptomatiske?

De tradisjonelle symptomene funksjonsrelatert dyspné, brystmerter og synkope er som regel mulig å få frem i samtale med pasienten. Dette kan imidlertid være utfordrende hos pasienter som er lite aktive eller har annen komorbiditet som gjør at de i liten grad utfolder seg fysisk. Fatigue eller nedsatt arbeidskapasitet kan være assosiert med mange andre sykdommer og er dermed lite spesifikke på aortastenose. Pasienter med komorbiditet eller fatigue/nedsatt arbeidskapasitet uten klare tradisjonelle symptomer på aortastenose kan derfor by på en utfordring. I slike tilfeller kan det være nyttig å gjøre en belastningstest for å bedømme pasientens fysiske kapasitet, avdekke blodtrykksfall eller annen patologi. I AVATAR-studien (Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis) gjennomførte alle de 157 pasientene en belastningstest som var negativ dersom pasienten klarte å nå submaksimal hjerterefrekvens uten utvikling av symptomer, blodtrykksfall  $> 20$  mm Hg eller viste tegn til myokardiskemi på EKG eller stressekkokardiografi (5). 14 pasienter i studien (ca. 10 %) hadde positiv test, og andre har referert positive tester på oppimot 20-30 % i tilsvarende pasientgrupper (8,9,12). Submaksimal hjerterefrekvens er et fornuftig utgangspunkt for belastningstest, men dette defineres ikke nærmere i studien.

## Utfall hos asymptomatiske pasienter med høygradig aortastenose og pasienter som har gjennomgått aortaklaffintervensjon

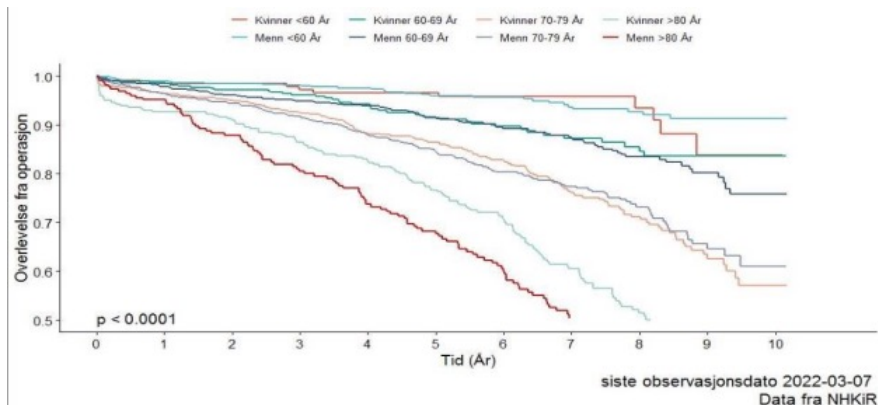
Total overlevelse i en multisenter, retrospektiv registerstudie av 861 pasienter med høygradig asymptomatisk aortastenose i alderen  $72 \pm 12$  år (gjennomsnitt  $\pm$  SD) var  $92 \pm 1$  %,  $80 \pm 3$  % og  $60 \pm 8$  % ved henholdsvis 2, 4 og 8 år (1). Overlevelse fri for kardiovaskulær død i de samme tidsrommene var  $96 \pm 1$  %, 87

$\pm 3$  % og  $71 \pm 9$  %. Etter ca. 2,5 år hadde 50 % av pasientene fortsatt ikke utviklet indikasjon for klaffeerstattende behandling, 40 % hadde fått klaffeerstattende behandling og 10 % var døde. Av 861 pasienter fikk 388 (45 %) klaffeerstattende behandling i løpet av 8 år. Av de 65 pasienten som døde var ca. 50 % relatert til kardiovaskulær død hvorav 23 skyldtes hjertesvikt, 4 plutselig kardiovaskulær død, 2 myokardiskemi, 1 hjerneslag og 1 lungeembolisme.

I en metaanalyse av pasienter med asymptomatisk høygradig aortastenose bestående av 29 studier med en gjennomsnittsalder på 72 år fant man hos 3041 pasienter en årlig dødsrate på 4,8 pr 100 pasienter (95 % KI, 3,6-6,4) og kardial dødsrate på 3,0 (2,2-4,1) per 100 pasienter (13). Dette besto av død relatert til hjertesvikt på 2,0 (1,3-3,1) per 100 pasienter og plutselig kardiovaskulær død på 1,1 (0,6-2,1) per 100 pasienter. Den årlige raten for progresjon til aortaklaffintervensjon var på 18,1 (12,8-25,4) per 100 pasienter.

En mindre retrospektiv studie på 108 pasienter med aortastenose som ble medisinsk behandlet, viste sammenheng mellom symptomer og overlevelse (14). Her hadde symptomatiske pasienter med høygradig eller kritisk aortastenose lavere overlevelse sammenlignet med tilsvarende pasientgrupper uten symptomer. Overlevelse hos asymptomatiske pasienter med kritisk aortastenose tilsvarte symptomatiske pasienter med høygradig aortastenose.

Pasienter som har gjennomgått klaffeerstattende behandling, har til nå i stor grad hatt symptomer. Det blir derfor vanskelig å bruke retrospektive data fra disse pasientene til å gjenspeile en forventet effekt av klaffeerstattende behandling og mulig komplikasjonsrate hos pasienter med høygradig asymptomatisk aortastenose. Det kan allikevel være nyttig for å danne seg et bilde av potensiell behandlingsgevinst. Overlevelse etter elektiv aortakirurgi i Norge med begrenset kirurgisk risiko gruppert i 10 års kohorter etter alder og kjønn fra 2012-2021 er vist i figur 2 (15). Data fra samme register viser også at pasienter over 70 og 80 år har svak nytte av kirurgisk



Figur 2 fra referanse 15.

behandling sammenlignet med en norsk referansebefolkning.

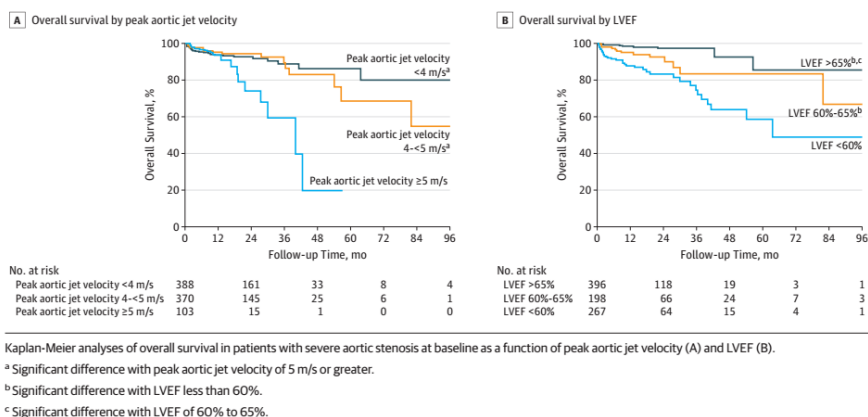
## Effekten av grad av aortastenose, ejsksjons fraksjon (EF) og biomarkører på overlevelse hos pasienter med asymptomatisk aortastenose

Effekten av maksimal hastighet over aorta-klaffen og EF på overlevelse ble vurdert i den

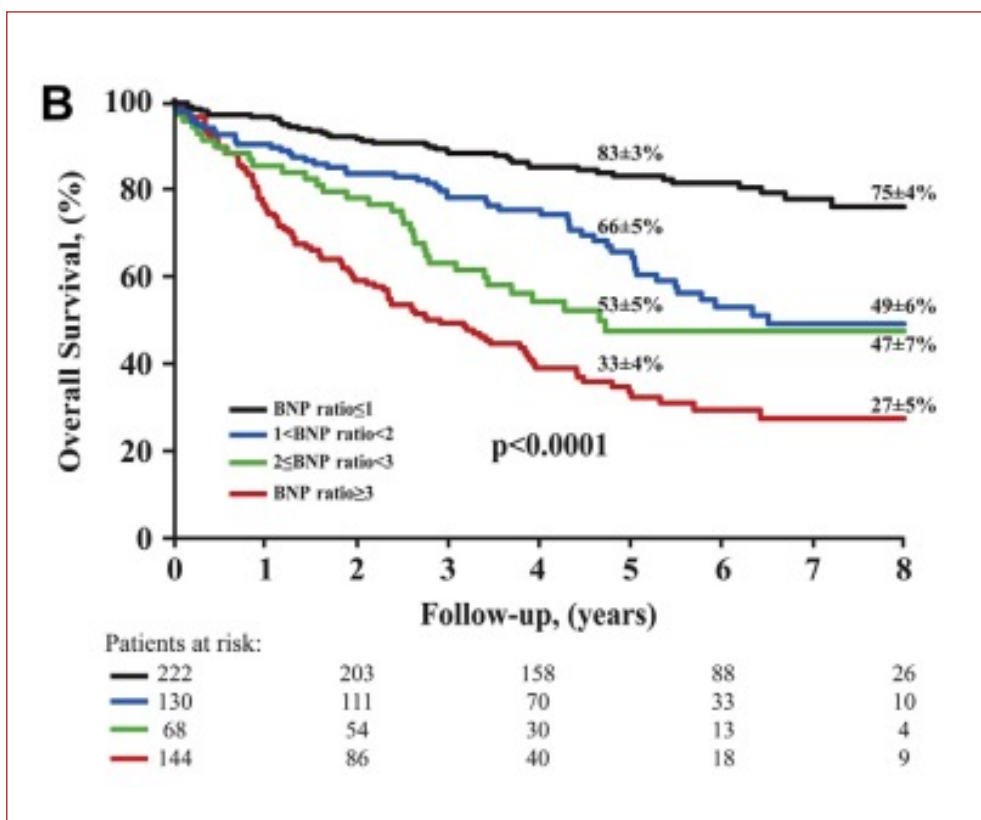
tidligere omtalte multisenter, retrospektive registerstudien (figur 3) (1). En hastighet på  $\geq 5$  m/s hadde en uttalt negativ effekt på overlevelse, og fallende EF var også assosiert med redusert overlevelse.

Forhøyet BNP er forbundet med redusert overlevelse hos pasienter med asymptomatisk høygradig aortastenose. I en observasjonsstudie, hvor man fulgte biomarkører hos pasienter med klaffesykdom, hadde 565 pasienter asymptomatisk høygradig aortastenose med en gjennomsnittsalder på  $74 \pm 12$

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates for Events in Patients With Severe Aortic Stenosis According to Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) and Peak Aortic Jet Velocity



Figur 3, fra referanse 1.



Figur 4, fra referanse 15.

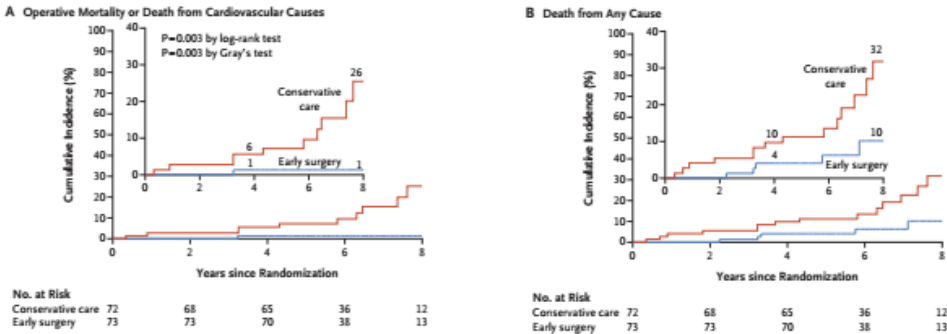
år (16). Overlevelseskurven for de ulike gruppene basert på ratioen målt BNP/høyeste normale alders- og kjønns-spesifikke BNP sees i figur 4. Her observerer man en negativ sammenheng mellom høy BNP-verdi og overlevelse, som også ble vist i en annen studie (17). I dagens retningslinjer brukes  $\geq 3$  ganger øvre alders- og kjønns-spesifikke normalområdet som en terskel for intervensjon (tabell 2 og rød kurve i figur 4). Studien viser imidlertid at alle patologiske verdier (rød, grønn og blå kurve i figur 4) er assosiert med redusert overlevelse sammenlignet med normale verider (svart kurve figur 4). Fremtidige studier vil se på NT-proBNP spesifikt, men BNP og NT-proBNP korrelerer sterkt, slik at overnevnte gjelder også svært sannsynlig for NT-proBNP.

## Randomiserte studier: RECOVERY og AVATAR

Det er to randomiserte studier som har sammenlignet behandling i form av SAVR med en konservativ strategi/ medisinsk behandling hos pasienter med asymptomatisk høygradig til kritisk aortastenose. RECOVERY-studien (Randomized Comparison of Early Surgery versus Conventional Treatment in Very Severe Aortic Stenosis) er en multisenterstudie i et land med en median observasjonstid på 6 år hvor det primære endepunktet var operativ mortalitet eller kardiovaskulær død (tabell 3) (4). Dette inntraff hos 1 pasient (1 %) i SAVR-gruppen mot 11 (15 %) i den konservative gruppen (hasardratio (HR) 0,09 (95 %

|                                                           | RECOVERY                          | AVATAR      |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|
| Aortaklaffareal (cm <sup>2</sup> )                        | ≤ 0,75                            | ≤ 1         |
| Maksimal hastighet (m/s)                                  | ≥ 4,5                             | > 4         |
| Gjennomsnittsgradient (mm Hg)                             | ≥ 50                              | ≥ 40        |
| Ejeksjonsfraksjon (%)                                     | > 50                              | > 50        |
| Intervensjon                                              | SAVR                              | SAVR        |
| Alder (år)                                                | 64                                | 67          |
| Pasienter (totalt (intervensjon/konservativ))             | 145 (73/72)                       | 157 (78/79) |
| Antall pasienter i den konservative gruppen som fikk SAVR | 53 (74 %)                         | 25 (32 %)   |
| Biskupid klaff (%)                                        | 61                                | 14          |
| Primære endepunkt                                         | Kardiovaskulær eller operativ død | <b>MACE</b> |
| Obs. tid (median)                                         | 6 år                              | 3 år        |
| Konservativ gruppe - total mortalitet etter 4 år (%)      | 10                                | 30          |
| Konservativ gruppe - kardiovaskulær død etter 3 år (%)    | 3                                 | 9           |

*Tabell 3. De viktigste forskjellene mellom RECOVERY- og AVATAR-studien fra referanser 4 og 5. Mean ± SD, SAVR = Surgical Aortic Valve Replacement, MACE = major adverse cardiovascular event (totalmortalitet, hjerteinfarkt, hjerneslag og hjertesvikt-relatert innleggelse)*

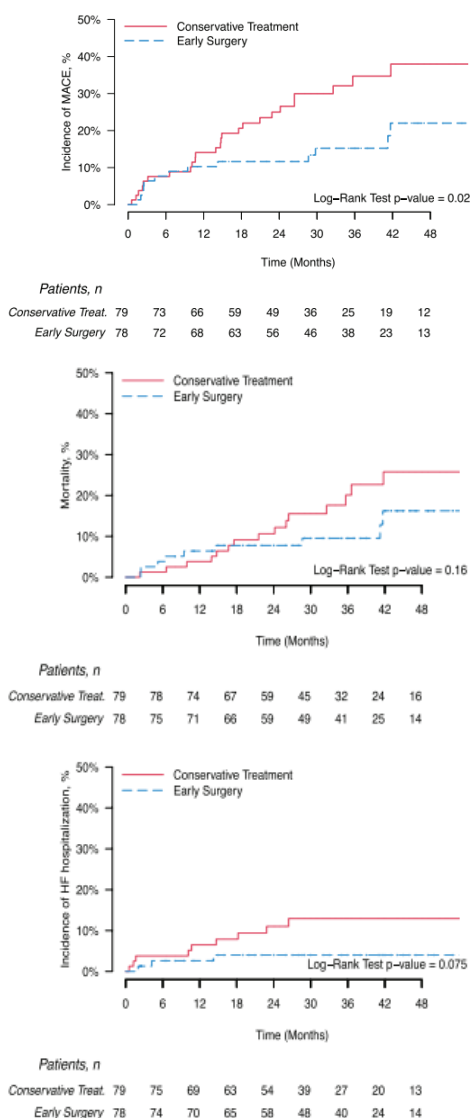


*Figur 5, fra RECOVERY-studien, referanse 4.*

KI 0,01-0,67); P = 0,003). Den samlede insidensen av det primære endepunktet var 1 % ved henholdsvis 4 og 8 år i SAVR-gruppen sammenlignet med 6 % og 26 % i den konservative gruppen i de samme tidsrommene (figur 5A). Data for total dødelighet i gruppene vises i figur 5B.

AVATAR er en multisenter, europeisk studie hvor primærendepunktet var et kompositt av totalmortalitet, akutt hjerteinfarkt, hjerneslag eller innleggelse på sykehus grunnet hjertesvikt (5). Det var en signifikant reduksjon i det kombinerte endepunktet for SAVR-gruppen

sammenlignet med den konservative gruppen (HR 0,46 (95% KI 0,23-0,90];  $P = 0,02$ ) (figur 6 øverst). I de individuelle endepunktene totalmortalitet og hjertesviktrelaterte innleggelser var disse redusert for SAVR-gruppen, men de nådde ikke statistisk signifikans (figur 6 midten og nederst).



Figur 6, fra AVATAR-studien, referanse 5.

## Sammenligning av RECOVERY og AVATAR

Det er flere viktige forskjeller mellom studiepopulasjonene som er markert i fet skrift i tabell 3. Pasientene i RECOVERY hadde en høyere grad av stenose, var yngre og hadde en større andel bikuspid aortaklaffer. Pasientene i den konservative gruppen fikk oftere SAVR sammenlignet med den samme pasientgruppen i AVATAR. Den operative mortaliteten i RECOVERY var overaskende lav (0 i begge gruppene), mens AVATAR ekskluderte pasienter med høy operativ risiko og tok heller ikke med blødning i primærendepunktet.

Ut ifra observasjonsstudiene nevnt innledningsvis, som er basert på et større pasientgrunnlag, ligger totalmortalitet for konservativ behandling etter 4 år på ca. 20 %, total kardiovaskulær død etter 3 år på 6-7 % og andelen av pasienter som utvikler indikasjon for klaffeerstattende behandling i løpet av 4 år på 50-70 % (1,13). Disse verdiene avviker på flere punkter og i begge retninger sammenlignet med studiepopulasjonene (tabell 3). Pasientene i den konservative gruppen i RECOVERY hadde lavere totalmortalitet og forekomst av kardiovaskulær død enn forventet, mens det motsatte er tilfelle i AVATAR. Det var ingen forskjell i kardiovaskulær død mellom intervensjonsgruppen og den konservative gruppen i AVATAR, og det var færre enn forventet som utviklet behov for SAVR i den konservative gruppen.

## Fremtidige studier

Pasientene i RECOVERY og AVATAR avviker fra populasjonen med høygradig asymptomatiske aortastenose fra observasjonsstudiene på flere viktige punkter. Dette reiser spørsmålet om resultatene fra RECOVERY og AVATAR, med til sammen ca. 300 pasienter, kan ekstrapoleres til pasienter i større skala og føre til endringer i klinisk praksis. Hovedhypotesen er at tidlig intervensjon kan redusere forekomsten av kardiovaskulær død. Som tidligere nevnt ligger dette årlig på total ca. 3 %, hvorav 2 % er relatert til hjertesvikt og 1 % til plutselig kardiovaskulær død. Til sammenligning er dødsfallraten i den norske befolkning

| Studie     | Stenosegrad                                                                                                                                  | Eksklusjons-kriterier                                                         | Behandlings-metode | Primært endepunkt                                                             | Antall pasienter | Oppfølgingstid |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------|
| ESTIMATE   | $V_{maks} > 4$ m/s og/eller gj. gradient $\geq 40$ mm Hg                                                                                     | EF $\leq 50$ %, kreatinin $> 160$ $\mu\text{mol/l}$ , positiv belastningstest | SAVR               | Totalmortalitet                                                               | 360              | 1 år           |
| EARLY-TAVR | 1) $AVA \leq 1$ $\text{cm}^2$ eller $\leq 0,6$ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ og<br>2) $V_{maks} \geq 4$ m/s og/eller gj. gradient $\geq 40$ mm Hg | EF $\leq 50$ %, ikke egnet for TAVR, positiv belastningstest                  | TAVR               | Total mortalitet, slag og kardiovaskulær Sykehusinnleggelse (ikke planlagt)   | 901              | minst 2 år     |
| EVOLVED    | 1) $V_{maks} \geq 4$ m/s eller<br>2) $V_{maks} \geq 3,5$ m/s med $AVA < 0,6$ $\text{cm}^2/\text{m}^2$                                        | EF $< 50$ %; eGFR $< 30$ ml/min/1,73 $\text{m}^2$ ; kontra-indikasjon for MR  | SAVR/TAVR          | Total mortalitet og ikke planlagt sykehusinnleggelse relater til aortastenose | 401†             | gj. 2.75 år    |
| DANA VR    | 1) $AVA \leq 1$ $\text{cm}^2$ og<br>2) $V_{maks} \geq 3,5$ m/s og<br>3) vurdert høygradig av hjerteteam                                      | LVEF $< 50$ %; $V_{maks} > 5$ m/s; eGFR $< 30$ ml/min/1,73 $\text{m}^2$       | SAVR/TAVR          | Total mortalitet                                                              | 1700†            | 5 år           |
| EASY AS    | 1) $V_{maks} \geq 4$ m/s og/eller gj. gradient $\geq 40$ mm Hg og<br>2) $AVA \leq 1$ $\text{cm}^2$ eller $\leq 0,6$ $\text{cm}^2/\text{m}^2$ | LVEF $< 50$ %; positiv belastningstest (selektiv)                             | SAVR/TAVR          | Kardiovaskulær død og sykehusinnleggelse grunnet hjertesvikt                  | 2844†            | 5 år           |

Tabell 4. Oppsummering av pågående studier modifisert fra referanse 17.  $V_{maks}$ =maksimal hastighet over aortaklaffen, gj=gjennomsnitt, EF=ejeksjonfraksjon, SAVR=Surgical Aortic Valve Replacement, TAVR=Transcatheter Aortic Valve Replacement, AVA= aortaklaffareal, eGFR=estimert glomerulær filtrasjonsrate, †=estimert antall.

i alderen 70-74 år på 2,0 og 1,4 pr 100 personer for henholdsvis menn og kvinner. Forventet gjenstående levetid ved 70 år er 15,2 år og 8,3 år ved 80 år (18).

Årlig forventet kardiovaskulær død er forholdsvis lav i pasienter med asymptomatisk høygradig aortastenose i 70-årene. Derfor kreves et stort pasientgrunnlag som observeres over lengre tid for å teste effekten at tidlig intervensjon på kardiovaskulær død. AVATAR var en mindre studie observert over en begrenset periode, og det er derfor ikke overraskende at man ikke så en signifikant endring i kardiovaskulær død. Hovedresultatet fra RECOVERY var en reduksjon i total kardiovaskulær død i intervensjonsgruppen, men pasientene var høyst selektert med kritisk aortastenose og en stor andel av

dem hadde bikuspidale klaffer. Dermed skilte de seg betraktelig fra pasientene med høygradig asymptomatisk aortastenose i observasjonsstudiene.

Samlet er det interessante funn fra studiene som kan tyde på gunstig effekt av tidlig behandling, men det er prematurt å overføre dette til større endringer i klinisk praksis og retningslinjer (19). Det gjenstår flere viktige spørsmål angående tidlig intervensjon som testes i pågående studier (tabell 4). Her vil man sammenligne behandlingsalternativene SAVR og TAVR og kartlegge bruken av MR, ekkokardiografi, belastningstester og biomarkører (inkludert NT-proBNP) for å veilede tidspunkt for behandling. I disse studiene ekskluderes pasienter med kritisk aortastenose og lav EF, og man evaluerer kost-nytte verdien av

tidlig intervensjon. Pirmærendepunktene består av totalmortalitet eller kompositt endepunkter, som kan være et fornuftig alternativ til total kardiovaskulær død alene.

## Oppsummering

Det er fortsatt ikke avklart om tidlig behandling eller observasjon er den optimale strategien for pasienter med asymptomatisk høygradig aortastenose. På tross av lovende resultater i AVATAR og RECOVERY har studiene flere svakheter som gjør at vi bør utvise forsiktighet og avvente endringer i klinisk praksis for tidlig intervensjon hos alle aktuelle pasienter.

Oppsummeringsvis kan det nevnes at pasienter med kritisk aortastenose eller redusert systolisk funksjon grunnet aortastenose med lavt klaffeareal bør tilbys behandling. Patologiske verdier av biomarkører trekker også i retning av behandling, og studiene viser at jo høyere verdiene er jo lavere er antatt overlevelse uten behandling. Ved usikkerhet knyttet til symptombildet eller i tvilstilfeller kan man utføre en belastningstest. Studier viser at dette kan avdekke symptomer hos

inntil 20-30 % av pasientene. Dersom pasienten faller i kategorien asymptomatisk høygradig aortastenose med normal EF og biomarkører, bør man vurdere ekkokardiografiske parametere som er av prognostisk betydning. Andre momenter som bør tas med i vurderingen er at 40 % av pasientene utvikler indikasjon for behandling i løpet av 2.5 år, og at det tar tid fra henvising til eventuell behandling. Komorbiditet, alder og pasientens ønske om behandling spiller også inn i totalvurderingen. Tabell 5 inneholder en liste over faktorer, med referanseverdier, som bør vurderes i avgjørelsen om pasienten skal observeres eller behandles. Tabellen er ment som et verktøy som kan brukes i klinisk praksis. Den angir en rekke faktorer ut i fra verdi og hvilken strategi de trekker i retning av, uten at en enkelt faktor skal være avgjørende for hva som velges. Dette må baseres på en helhetsvurdering av alle faktorene.

Flere pågående store studier vil avklare viktige spørsmål i årene som kommer som igjen gir klarere svar med hensyn til det ideelle tidspunkt for behandling.

|                                    | Konservativ strategi | ?         | Intervensjon |
|------------------------------------|----------------------|-----------|--------------|
| Aortaklaffareal (cm <sup>2</sup> ) |                      | 1-0,6     | < 0,6        |
| Maksimal hastighet (m/s)           | < 4,0                | 4-4,9     | ≥ 5          |
| Gjennomsnittsgradient (mm Hg)      | < 40                 |           | ≥ 60         |
| EF (%)                             | > 55                 | < 55      | < 50         |
| NT-proBNP-ratio                    | < 1                  | 1-2       | 3            |
| Ekkokardiografiske parametere      |                      | Vurderes† |              |
| Egenhet for SAVR/TAVR              | Dårlig               |           | God          |
| Pasientønske                       |                      |           |              |
| Belastningstest                    |                      | Vurderes‡ |              |

Tabell 5. Faktorer, med referanseverdier, som bør brukes i vurdering om pasienter med asymptomatisk aortastenose (se tekst).

†=Global longitudinell strain, venstre atriestørrelse, venstre atrie-strain, venstre ventrikkelhypertrofi, ‡=A-EKG/stressekkokardiografi

## Referanser

1. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R et al. Outcomes of patients with asymptomatic aortic stenosis followed up in heart valve clinics. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 1060-8.
2. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-Up. *Circulation* 2005; 111: 3290-5.
3. G  n  reux P, Stone GW, O'Gara PT et al. Natural history, diagnostic approaches, and therapeutic strategies for patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2263-88.
4. Kang DH, Park SJ, Lee SA et al. Early surgery or conservative care for asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 111-9.
5. Banovic M, Putnik S, Penicka M et al. Aortic valve replacement versus conservative treatment in asymptomatic severe aortic stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation* 2022; 145: 648-58.
6. Wall  . Kombinere poiseuilles lov med ohm og bernoulli. 2016; [https://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MED2200/v16-1/timeplan/hemodynamikk/hemodynamikk-v-lars-walloe\\_kombinere-poiseuilles-lov-med-ohm-og-bernoulli\\_del-6-av-7.mp4?vrtx=view-as-webpage](https://www.uio.no/studier/emner/medisin/med/MED2200/v16-1/timeplan/hemodynamikk/hemodynamikk-v-lars-walloe_kombinere-poiseuilles-lov-med-ohm-og-bernoulli_del-6-av-7.mp4?vrtx=view-as-webpage)
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: A focused update from the European association of cardiovascular imaging and the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 372-92.
8. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2021; 143: E72-227.
9. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632.
10. Tan ESJ, Jin X, Oon YY et al. Prognostic value of left atrial strain in aortic stenosis: A competing risk analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2023; 36: 29-37.e5.
11. Kitano T, Nabeshima Y, Negishi K et al. Prognostic value of automated longitudinal strain measurements in asymptomatic aortic stenosis. *Heart* 2021; 107: 578-84.
12. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309-13.
13. Head SJ, Gahl B,   elik M, et al. Natural history of asymptomatic severe aortic stenosis and the association of early Intervention with outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1102-12.
14. Kitai T, Honda S, Okada Y, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* 2011; 97: 2029-32.
15. Fiane AE, Bj  rnstad J. Norsk hjertekirurgiregister   rsrapport for 2021 med plan for forbedringstiltak [Internet]. 2021. <https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/2022-06/%C3%85rsrapport%202021%20Norsk%20hjertekirurgiregister.pdf>
16. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: Impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2016-25.
17. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, et al. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart* 2019; 105:384-90.
18. Statistisk sentralbyr  . 05375: Forventet gjenst  ende levetid, etter kj  nn og alder 1986 - 2022 <https://www.ssb.no/statbank/table/05375>
19. Hillis GS, McCann GP, Newby DE. Is asymptomatic severe aortic stenosis still a waiting game? *Circulation* 2022; 145: 874-6.

