

# EUROPEISKE RETNINGSLINJER 2021 FOR BEHANDLING AV KLAFFESYKDOMMER - KIRURGISKE SYNSPUNKTER

*Rune Haaverstad, Robert M. Persson, Solveig Moss Kolseth og Vegard S. Ellensen,  
Thoraxkirurgisk seksjon, Hjerteavdelingen, Haukeland universitetssjukehus*

Europeiske retningslinjer for behandling av klaffesykdommer ble fornyet i 2021 i et samarbeid mellom European Society of Cardiology (ESC) og European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) (1). Det er ingen prinsipielt nye metoder som er etablert siden forrige utgave fra 2017 (2). Derimot har en tilegnet seg mer kunnskap om kliniske resultater av perkutane intervensjoner, hybride prosedyrer og åpne hjerteoperasjoner. Man vet fortsatt lite om varighet av implantater og langtids overlevelse etter perkutane og hybride metoder. På bakgrunn av vår virksomhet ved Haukeland universitetssjukehus kommenterer vi en del forhold som er relevant for hjertekirurgisk behandling i Norge. Vi trekker frem følgende hovedmomenter:

- Tidligere intervensjon ved asymptomatisk klaffesykdom
- Klaffereparasjon dersom mulig og med tilstrekkelig ekspertise
- Valg av biologisk eller mekanisk klaffeprotese
- Transkateter (TAVI) versus standard aortaklaffekirurgi (SAVR) ved aortastenose
- Behandlingsvalg ved sekundær mitralklaffeleksjon
- Kirurgi ved lekkasje i trikuspidalklaffen
- Hvilken rolle skal et "heart team" ha?

## Tidligere intervensjon ved asymptomatisk klaffesykdom

Holdningen om tidligere intervensjon er i tråd med den praksis mange hjertesentra

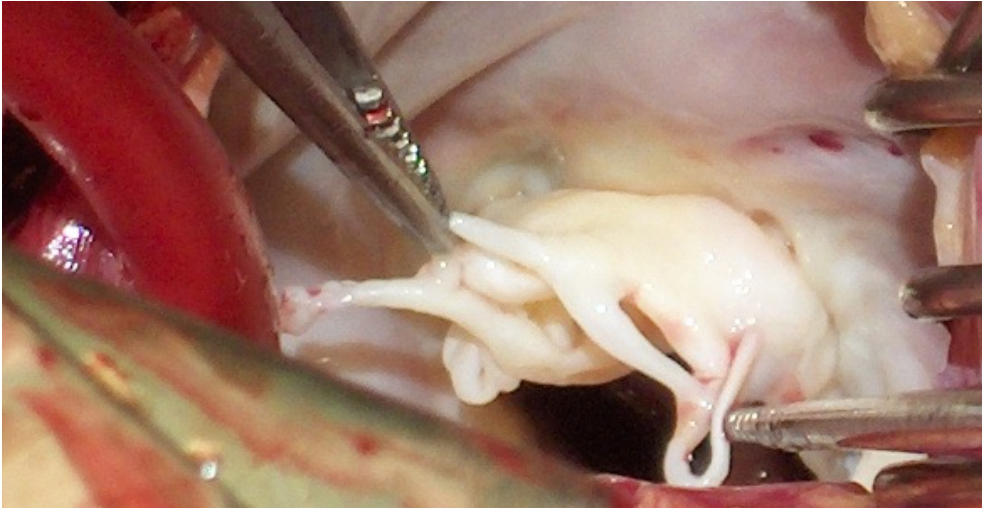
har hatt de siste årene. Dette gjelder både ved sykdom i aorta- og mitralklaffen og fremheves sterkere i de siste retningslinjene. Dette vil føre til at flere pasienter blir tilbudt behandling før det skjer irreversibel skade i venstre ventrikel og atriene med påfølgende forhøyet risiko for arytmier og hjertesvikt.

Ved mitrallekkasje er operasjon anbefalt hos asymptotiske pasienter med venstre ventrikkelsvikt og tegn til dilatasjon (venstre ventrikkels endesystoliske diameter (LVESD) > 40 mm) eller redusert funksjon (venstre ventrikkels ejeleksjonsfraksjon (LVEF) < 60 % (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B). For aortaklaffeleksjon anbefales kirurgi hos asymptotiske pasienter med LVEF < 50 % eller LVESD > 50 mm eller LVESD > 25 mm/m<sup>2</sup> kroppsoverflate hos små personer (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B).

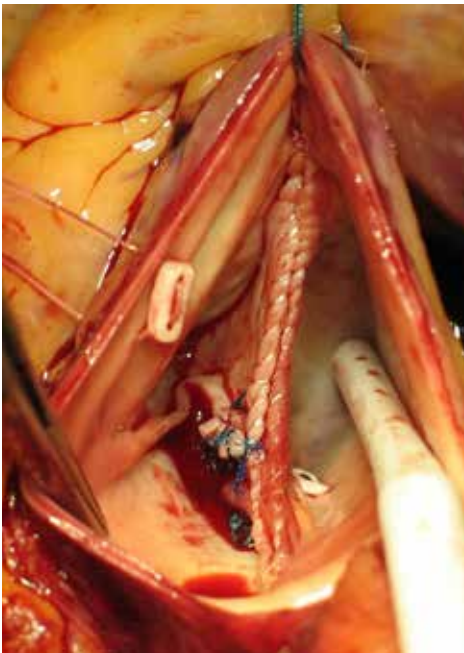
## Klaffereparasjon dersom mulig og med tilstrekkelig ekspertise

Fordeler med reparasjon av hjerteklaffer er at pasientene kan unngå livslang antikoagulasjon og sannsynligvis ha noe redusert risiko for endokarditt. Dersom det oppstår endokarditt senere, er det også vanligvis lettere å utføre reoperasjon.

Rekonstruksjon av mitralklaffen er anbefalt dersom resultatet er forventet å ha lang varighet (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B). Mitralklaffeplastikk har vært veletablert i Norge siden 1990-tallet (3), men de kirurgiske metodene har endret seg over tid med den hensikt å oppnå bedre funksjonalitet og økt varighet. Det



*Figur 1. Chordaruptur i fremre mitralseil som egner seg for rekonstruksjon av mitralklaffen (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).*

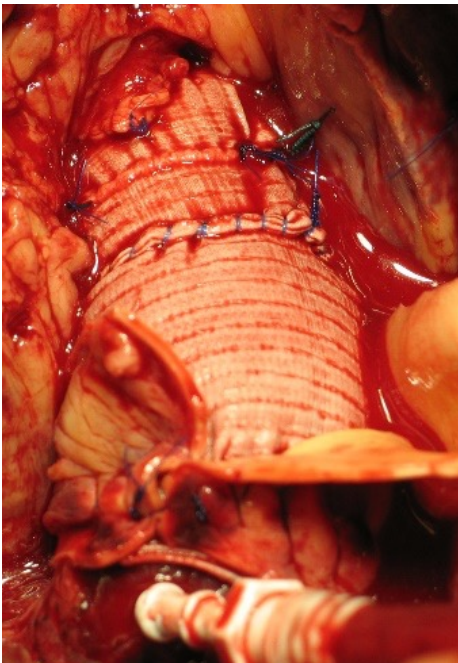
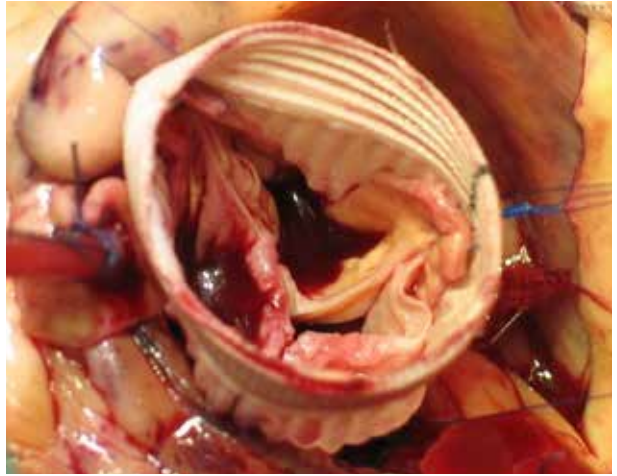


*Figur 2. Reparasjon av bikuspid aortaklaffe lekkasje pga. prolaps av fusjonert venstre- og høyresidig klaffeseil. Når klaffeseilene står i samme høyde og har god koaptasjon etter operasjonen, vil dette forhindre lekkasje (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).*

legges i dag vekt på å bevare en større del av klaffeseilene og reparere eller erstatte skadede chordae (figur 1) og sette inn større mitralringer enn tidligere.

De fleste aortaklaffereparasjoner utføres for medfødte bikuspidale klaffe-lekkasjer (figur 2). Reparasjon av aortaklaffen er anbefalt dersom hjertesenteret har god erfaring med dette (klasse 2b-anbefaling/evidensgrad C). Det foreligger ingen randomiserte studier, men flere observasjonsstudier på over 10 år viser god overlevelse og færre reoperasjoner ved reparasjon versus protesekirurgi (3). For norske forhold blir antall aortaklaffe-reparasjoner relativt få, men behandlingen er likevel godt etablert ved norske hjertesentra gjennom de siste 15 år.

Aortaklaffe lekkasje ved trikuspidale aortaklaffefeil, hvor årsaken er dilatert aortarot med sinus Valsalva-aneurisme, sees typisk ved medfødte bindevevssykdommer som Marfan og Loeys-Dietz syndrom, hvor diametergrensen for kirurgi er lavere enn for andre pasienter med aneurisme. Det kan også sees ved ervervet, degenerativ sykdom i aorta ascendens med utvikling av aneurisme. Det anbefales klaffebevarende reparasjon med såkalt reimplantasjonsteknikk (David-prosedyre) hos unge pasienter ved sentra med tilstrekkelig erfaring med metoden (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B; figur 3).



*Figur 3. Klaffebevarende reparasjon med reimplantasjonsteknikk (David-prosedyre) er anbefalt hos unge pasienter med dilatert aortarot (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).*

## Valg av biologisk eller mekanisk klaffeprotese

De siste 15 årene har biologiske proteser blitt dominerende ved klaffeoperasjoner både i aorta- og mitralposisjon. Dette har vært både en internasjonal og nasjonal trend. I dag anvendes bioprotese ved omkring 80 % av standard klaffeoperasjoner og ved alle transkateterbaserte klaffeimplantasjoner. Det har ikke

kommet nye mekaniske klaffeprotoser på markedet i løpet av de siste 15-20 årene, og de som anvendes ved norske sykehus i dag er velprøvde. Disse har vist gode kliniske resultater både når det gjelder hemodynamiske egenskaper, evne til å motvirke trombose ved korrekt bruk av antikoagulasjon, langtidsvarighet og overlevelse for pasientene. Blødning og cerebrale hendelser vil alltid være en risiko ved mekaniske klaffeprotoser, men har sannsynligvis blitt et redusert problem med bedre seleksjon av pasientene og opplæring i INR-selvmonitorering. Dette er en forbedring for klaffepasienter over hele landet, selv om vi mener det tok altfor lang tid å få innført INR-selvmonitorering i Norge.

Det har de siste 15-20 år kommet nye biologiske klaffeprotoser på markedet, dels med forbedringer og dels helt nye produkter. Dette har gitt oss klaffeprotoser med bedret hemodynamikk og kanskje også varighet. Det siste er noe usikkert da det er få randomiserte studier og for kort observasjonstid for de nyeste bioprotosene. Nye hybride bioprotoser og transkateterimplanterte aortaklaffeprotoser (TAVI) er basert på samme prinsipper

som de etablerte kirurgiske bioprotesene. Problemet med biologiske klaffeprotoser er at alle med tiden vil utvikle strukturell degenerasjon med enten stenose, lekkasje eller en kombinasjon. Dette skjer vanligvis 10-15 år etter implantasjonen.

Strukturell klaffedegenerasjon skjer raskere hos yngre pasienter. En har sterkere evidens for bruk av mekanisk klaff i henholdsvis aortaposisjon hos pasienter < 60 år og mitralposisjon < 65 år i de nye retningslinjene fra 2021 versus de gamle fra 2017, hhv. klasse 2a-anbefaling/evidensgrad B versus klasse 2a-anbefaling/evidensgrad C. Risiko for proteseendokarditt ansees lik for alle typer kirurgiske klaffeprotoser.

Det er uendrede generelle anbefalinger (klasse 2a-anbefaling/evidensgrad C) om bruk av bioprotese i aortaposisjon > 65 år og i mitralposisjon > 70 år. Hos pasienter mellom 60-70 år er det en gråsoner hvor det er usikkert hva som er det beste protesevalget. Her må man vurdere komorbiditet, evne til å kunne bruke antikoagulasjon og forventet levetid. Det er også anbefalt at pasienten selv deltar i beslutningen i valg av mekanisk eller biologisk protese basert på god informasjon (klasse 1-anbefaling/evidensgrad C).

Sammenlignende undersøkelser mellom biologiske og mekaniske protoser fra det svenske hjertekirurgiregisteret (Swedeheart) viser at pasienter i alderen 50-69 år har lengre overlevelse med mekanisk aortaklaffeprotese sammenlignet med bioprotese. Risikoen for hjerneinfarkt er lik, men det er større risiko for reoperasjon og lavere risiko for hjerneblødning hos pasienter med bioprotese (5).

## Transkateter (TAVI) eller standard aortaklaffekirurgi (SAVR) ved aortastenose

I de nye retningslinjene for aortaklaffebehandling er SAVR anbefalt hos pasienter med aortastenose < 75 år og hos pasienter > 75 år som er operable og/eller uegnet for TAVI (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B). TAVI anbefales generelt > 75 år og hos yngre pasienter med høy risiko ved åpen kirurgi (klasse 1-anbefaling/evidensgrad A).

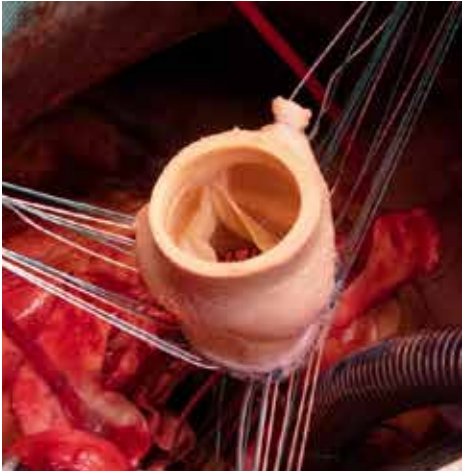
Generelt er anbefalingene basert på studier med kort observasjonstid, og

dette er et av de viktigste ankepunktene fra kirurgisk hold. Det foreligger foreløpig ingen pålitelige data på varighet av TAVI-klaffer hos yngre pasienter. SAVR har tradisjoner tilbake til 1960-tallet og har bevist gode resultater både med mekaniske og biologiske protoser i en rekke langtidsstudier med minst 10 års oppfølging. I tillegg viser registerdata fra de nordiske landene svært gode resultater sammenlignet med internasjonale studier.

Klaff-i-klaff TAVI-behandling av degenererte kirurgiske bioproteser er i dag en akseptert behandling med gode tidlige resultater, men det foreligger foreløpig bare middels lang observasjonstid (6). Mer enn én reoperasjon med TAVI er uheldig da dette hos de fleste vil medføre høye transvalvulære gradienter. Det foreligger tvil om hvordan pasienter som tidligere er behandlet med TAVI skal behandles når klaffedegenerasjon oppstår. Åpen hjertekirurgi medfører økt risiko hos TAVI-opererte, da fjerning av slike klaffer kan medføre stor skade av aortaroten. Resultater etter gjentatt kateterbasert klaffeimplantasjon (TAVI-i-TAVI) er også usikkert. Alderskriteriet for TAVI bør derfor vurderes i lys av pasientens funksjonsnivå og forventet levetid, da mange pasienter som i dag blir behandlet med TAVI vil bli aktuelle for ny klaffebehandling. Vi observerer stadig pasienter med TAVI-endokarditt, hvorav noen kan reopereres med åpen kirurgi. Vi vet fortsatt ikke om forekomsten av endokarditt er større ved TAVI-protoser enn ved kirurgiske protoser.

Det er positivt at de nye retningslinjene har implementert en anbefaling om valg av implantasjonsmetode med individuelle vurderinger ut fra kliniske og anatomiske forhold hos pasienten (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B). Representanter for den europeiske thoraxkirurgiske forening (EACTS), som deltok i arbeidet med de nye retningslinjene, presiserte at individuell vurdering bør vektlegges. Bakgrunnen er at åpen aortaklaffekirurgi også har lav mortalitet og morbiditet, og har i motsetning til TAVI, veldokumenterte langtidsresultater.

En klar fordel med SAVR er at klaffeseil og aterosklerose i aorta annulus, som ofte vokser ned i fremre mitralseil,



*Figur 4. Kombinert aortaklaffe-implantasjon og utskifting av aortaroten med en full-rot bioprotese fra gris av type Medtronic Freestyle® (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).*

blir fjernet, og det kan da utføres en reell utskifting av den degenererte aorta-klaffen. Dette gir mindre risiko for paravalvulær lekkasje og deformering av protesen. I tillegg er SAVR best egnet både ved bikuspide og unikuspide klaffer, noe som særlig forekommer hos de yngre med aortastenose. SAVR er også behandlingsvalget dersom det foreligger behov for tilleggsprosedyrer som koronar bypasskirurgi, myektomi, endokardittkirurgi og ved samtidig aneurisme i aorta ascendens eller aortarot. I sistnevnte tilfelle er det aktuelt med samtidig utskifting av aortaroten (figur 4).

Minimalt invasiv tilgang med hemisternotomi bidrar til at åpen klaffekirurgi er attraktivt hos en del pasienter med aortaklaffesykdom, og metoden gir både et kosmetisk og funksjonelt godt resultat. Dette medfører også mindre postoperativ blødning, lavere risiko for sternumløsning og raskere mobilisering. Dette behandlingstilbudet gis ved flere norske hjertesentra og bør være et tilbud som også diskuteres med pasientene ved valg av implantasjonsmetode.

Såkalt «rapid deployment» eller hybrid aortaklaffeprotese er aktuelt alternativ ved aortastenose, spesielt der det ikke skal utføres annen kirurgi

samtidig. Disse egner seg særlig godt ved samtidig minimalt invasiv tilgang, ved reoperasjonskirurgi og i tilfeller der en ønsker kortest mulig operasjonstid (figur 5).

Hva med TAVI hos pasienter med lav risiko og alder under 75 år? Mangel av langtidsresultater ved TAVI og usikkerhet med TAVI ved bikuspid aortaklaff er noen av de viktigste grunner til at aldersgrensen i europeiske retningslinjer for TAVI er 75 år. Haukeland universitetssjukehus er det eneste norske hjertesenter som deltar i den nordiske NOTION-2-studien, som sammenligner TAVI og SAVR hos lavrisiko-pasienter under 75 år. Selv om vi tror det vil ta lang tid før det foreligger en avklaring om TAVI er klinisk likeverdig og kostnadseffektivt sammenlignet med SAVR hos lavrisiko-pasienter, så mener vi det er viktig å bidra til gode vitenskapelige studier for å belyse dette nærmere.

For å tilfredsstille kriteriet om informert samtykke er det viktig å belyse



*Figur 5. Kirurgisk implantasjon av hybrid aortaklaffeprotese av type Edwards Intuity Elite® (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).*

ulike momenter ved metode- og protesevalg for pasientene. Fremdeles skal alle pasienter som behandles med enten TAVI eller SAVR diskuteres på tverrfaglig hjertemøte, og kateterbasert klaffebehandling skal kun utføres på senter med hjertekirurgi.

## Behandlingsvalg ved sekundær mitrallekkasje

Behandling av sekundær eller funksjonell mitrallekkasje er fortsatt et kontroversielt tema da det foreligger få langtidsresultater. Det dreier seg her om en heterogen pasientgruppe, oftest med iskemisk hjertesykdom, kardiomyopati eller kronisk atrieflimmer. Sammenlignet med de europeiske retningslinjene fra 2012 og 2017 har de nye fra 2021 vektlagt type mitrallekkasje i større grad. Dette inkluderer kvantitative beregninger av lekkasjen samt en bedre definisjon av nytteverdien. Det anbefales nå at mitralkirurgi eller annen intervensjon skal tilbys pasienter med symptomatisk stor mitrallekkasje etter at tilstanden først er forsøkt behandlet optimalt medikamentelt, inkludert eventuelt behov for resynkroniseringsterapi (klasse 1-anbefaling/evidensgrad B).

Behandlingsvalgene ved kirurgi er enten mitralplastikk med ring (LVEDD < 6,5 cm) eller mitralprotese hos dem med større venstre ventrikkeldimensjon. Mitralring forutsetter et velfungerende mitralapparat uten uttalt tjoring av chordae. Protesevalg ved stor ventrikkeldilatasjon vil oftest være biologisk. Data fra Haukeland universitetssjukehus viser at pasienter med iskemisk mitrallekkasje har relativt dårlig langtidsprognose. Etter operasjon har de lav 30-dagers mortalitet og god overlevelse i de første 5-6 årene, men deretter er det økt dødelighet (figur 6).

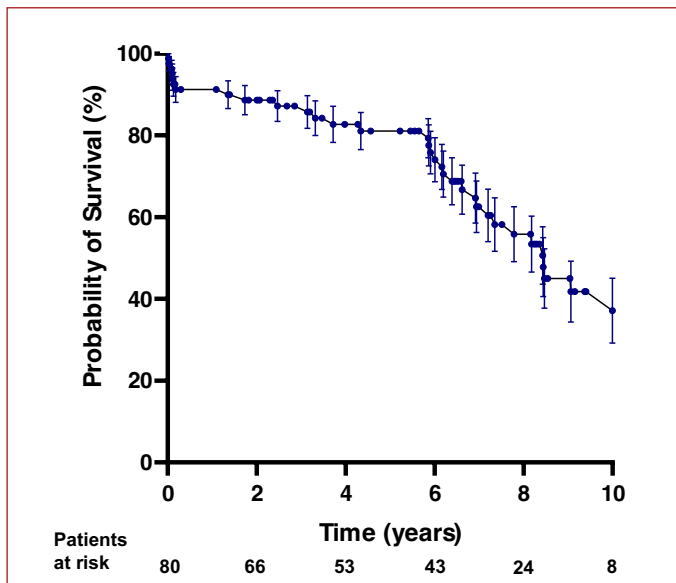
Kateterbasert mitralintervensjon med «edge-to-edge»-klipsing anvendes fortrinnsvis som symptomlindrende behandling hos pasienter med høy risiko eller som er inoperable for åpen kirurgi (klasse 2a-anbefaling/evidensgrad B).

## Kirurgi ved lekkasje i trikuspidalklaffen

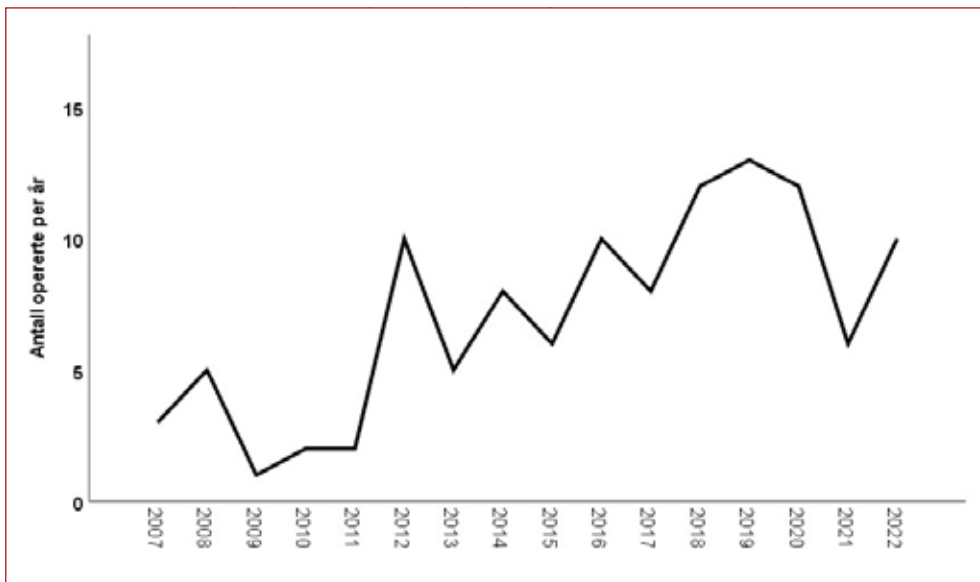
Det har vært en økning av trikuspidalkirurgi de siste 15 årene, også ved hjertesentra som ikke utfører hjertetransplantasjon (figur 7). Trikuspidalsykdom er en heterogen gruppe, hvorav noen er primære/organiske, mens

andre er sekundære/funksjonelle. Oftest dreier det seg om sekundære trikuspidallekkasjer. Vurdering av trikuspidalsykdom er en typisk problemstilling for hjertemøter med spesialkompetanse innen både kirurgi og kardiologi, samt av og til også andre spesialiteter som ved infeksøs endokarditt eller karsinoid tumor i abdomen. Revmatisk trikuspidallekkasje kan både være primær, sekundær/funksjonell eller en kombinasjon. Med økt innvandring ser vi nå en lett økning av pasienter med kronisk revmatisk hjertesykdom

ved norske hjertesentra. I forbindelse med vårt eget prosjekt



Figur 6. Forventet overlevelse for pasienter operert med iskemisk mitrallekkasje ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2007-2019 (n = 80).



Figur 7. Trikuspidaloperasjoner ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2007 - oktober 2022 (n = 113).

i Etiopia har vi fått ganske betydelig erfaring med evaluering og behandling av revmatiske vitier.

Det er fortsatt kontroversielt hvordan trikuspidallekkasje skal graderes, og likeledes er det ingen klar konsensus for behandling av primære og sekundære trikuspidallekkasjer. Det vil hos noen pasienter være mulig med plastikk, mens det hos andre er nødvendig med klaffeprotese. Denne vil hos de aller fleste voksne pasienter være biologisk uansett aldersgruppe.

En viktig indikasjonsstilling til operativ behandling av primær trikuspidallekkasje er at denne er alvorlig

og behandles samtidig med en venstresidig klaffesykdom (klasse 1-anbefaling/ evidensgrad C). En annen viktig indikasjon er isolert trikuspidallekkasje med fortsatt god funksjon av høyre ventrikel (klasse 1-anbefaling/ evidensgrad C). Symptomer er det viktigste grunnlag for behandling, men det legges også føringer for at asymptotiske pasienter bør behandles (klasse 2a-anbefaling/ evidensgrad C).

Funksjonell/sekundær trikuspidallekkasje er sterkt påvirkelig av venstresidig hjertesykdom, lungearterietrykk og væskeretensjon. Derfor er det viktig med optimal medikamentell behandling før en tar stilling til operativ behandling. Ved funksjonell trikuspidallekkasje anbefales kirurgi dersom lekkasjen er alvorlig og ved samtidig venstresidig klaffekirurgi, typisk ved mitraloperasjon (klasse 1-anbefaling/ evidensgrad B). Mer kontroversielt er anbefaling om trikuspidalkirurgi ved mild til moderat lekkasje og annulusdiameter i tverrakse  $\geq 40$  mm eller  $> 21$  mm/m<sup>2</sup> (ved 2D ekkokardiografi). Forutsetningen er at det da gjøres samtidig med venstresidig hjerteklaffekirurgi (klasse 2a-anbefaling/ evidensgrad B). Behandlingen ved denne indikasjon kan besluttes etter individuell vurdering av kirurg og ekkokyndig kardiolog.



Figur 8. Trikuspidal annuloplastikk med en inkomplett ring (foto: Thoraxkirurgisk seksjon, Haukeland universitetssjukehus).

De aller fleste funksjonelle trikuspidallekkasjer kan behandles med annuloplastikk med en inkomplett ring (figur 8). Det åpnes også for at enkelte pasienter som ikke kan behandles med kirurgi kan vurderes for «edge-to-edge» transkateterklipping (klasse 2b-anbefaling/evidensgrad C).

## Hvilken rolle skal «heart team» ha?

Prinsippet med «heart team» er ikke noe nytt, men viktigheten av et tverrfaglig vedtak vektlegges i stadig større grad. Tverrfaglige hjertemøter har i årevis vært etablert i Norge for diskusjon om behandlingsindikasjon, valg av type hjertebehandling og med definisjon av tidsfrister. Etter etablering av kateterbaserte klaffeintervensjoner er det fortsatt viktig at hjertemøtene tar opp alle typer problemstillinger, inkludert indikasjonsstilling og anbefaling av klaffemetode.

Det er faglig medisinske årsaker til at hjertemøter må differensieres basert på problemstilling. Kirurgisk behandling av asymptomatiske pasienter setter større krav til hjertemøtene enn tidligere da nesten alle pasienter hadde symptomatisk sykdom. Det har blitt et økende behov for å etablere spesialiserte og mer beslutningsdyktige hjertemøter med hensyn til spesialkompetanse og kompleksitet. Dette gjelder for eksempel spesialiserte møter for vurdering av TAVI-strategier, samtidig aortakirurgi, behandling av infeksøs endokarditt, mitral- og trikuspidalkirurgi samt behandling av hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati og kongenitte klaffesykdommer.

Drøftinger og behandlingsvedtak i «heart team» er også viktig i forhold til risikovurdering og dokumentasjon. Dette er nødvendig i tilfelle det blir behov for å analysere pasientforløpene ved komplikasjoner og i pasientskadesaker.

## Konklusjoner

1. Asymptomatiske pasienter kan ha gode indikasjoner for klaffebehandling, fortrinnsvis med klaffeplastikk.
2. Klaffeleksasjer som egner seg for reparasjon stiller høye krav til ekkokardiografi, velfungerende hjertemøter og tilstrekkelig erfaring med klaffeplastikk.
3. Biologisk aortaklaffeprotese kan vurderes fra 60 års alder, men valg av protese er en beslutning som bør gjøres i samarbeid med pasienten.
4. TAVI har fortsatt begrenset dokumentasjon i forhold til varighet og forbeholdes pasienter over 75 år med aortastenose.
5. Tverrfaglige hjertemøter bør organiseres som «heart team» og bør inneha spesialkompetanse på de ulike fagområder.

## Referanser

1. Vahaanen J, Beyersdorf F, Praz F et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43; 61-632.
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38; 2739-91.
3. Saatvedt K, Haaverstad R, Karevold A et al. Mitralplastikk. Et 12-års materiale. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116; 1874-6.
4. Meester C, Pasquet A, Gerber BL et al. Valve repair improves the outcome of surgery for chronic severe aortic regurgitation: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148: 1913-20.
5. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ et al. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J* 2016; 37; 2658-6.
6. Webb JG, Murdoch DJ, Alu MC et al. 3-year outcomes after valve-in-valve transcatheter aortic valve replacement for degenerated bioprostheses. The PARTNER 2 Registry. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2647-55.

