



GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

WYDZIAŁ LEKARSKI

Aleksandra Stańska

POMIAR JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW W PODESZŁYM WIEKU
PODDANYCH ZABIEGOWI PRZEZCEWNIKOWEJ IMPLANTACJI
ZASTAWKI AORTALNEJ

Rozprawa doktorska napisana pod
kierunkiem dr hab. n. med. Dariusza Jagielaka

Gdańsk 2020

STRESZCZENIE

Demograficzne starzenie się ludności, wyrażające się we wzroście odsetka ludzi starych w społeczeństwie, to proces społeczny, który koncentruje na sobie uwagę badaczy z wielu dziedzin. To, że ludzie żyją coraz dłużej, pociąga za sobą wiele ważnych konsekwencji. Według prognoz, do 2035 roku odsetek ludności w wieku 65 i więcej lat będzie systematycznie wzrastał, a jeszcze bardziej spektakularnie będą przebiegały zmiany odsetka ludności w wieku ponad 80 lat, gdyż zwiększy się on ponad dwukrotnie. Opisana wyżej sytuacja demograficzna jest dużym wyzwaniem dla współczesnej medycyny. Wiąże się między innymi z pojawianiem się nowych potrzeb zdrowotnych, ograniczeniem samodzielności i wielochorobowością, a co za tym idzie – z koniecznością rozwijania i wprowadzania do praktyki klinicznej metod leczenia dostosowanych do zmieniającej się epidemiologii.

Jedną z częstszych wad nabytych serca jest postępujące zwężenie zastawki aorty (stenoza aortalna) wskutek zmian degeneracyjnych, często współistniejące z jej niedomykalnością, co dotyczy około 2-7% osób powyżej 65. roku życia oraz około 10% osób po 80. roku życia. Wraz z wiekiem dochodzi do zwiększenia odsetka zmian zwyrodnieniowych zastawki aorty. Typowe objawy to: omdlenia, bóle dławicowe, niewydolność serca oraz pogorszenie tolerancji wysiłku. Rokowania w stenozie aortalnej, leczonej zachowawczo, są bardzo niekorzystne, a około 30-40% chorych w podeszłym wieku jest dyskwalifikowanych z leczenia operacyjnego ze względu na jego wysokie ryzyko. Wprowadzenie przezskórnej implantacji zastawki aortalnej (ang. TAVI – *Transcatheter Aortic Valve Implantation*) otworzyło możliwości leczenia inwazyjnego tej grupy chorych. Wskazaniem do TAVI jest ciężka, objawowa stenoza aortalna, głównie u pacjentów w podeszłym wieku z wysokim ryzykiem okołoperacyjnym. Zabiegi TAVI zarówno wydłużają życie pacjentów, jak i mają wpływ na poprawę jakości życia.

Choroba jest z reguły traktowana, jako przyczyna pogorszenia się jakości życia, co przejawia się w spadku sprawności funkcjonalnej (wymiar behawioralny jakości życia) oraz stanu psychicznego (wymiar przeżyciowy jakości życia). Prawidłowy przebieg leczenia i opieki medycznej oraz dobre warunki bytowe mogą w znaczny sposób wpłynąć na poprawę jakości życia osób chorych. Biorąc zatem pod uwagę demograficzne aspekty starzejącego się społeczeństwa i sytuację osób w podeszłym wieku, chorujących na stenozę aortalną, zabiegi TAVI wydają się być optymalnym rozwiązaniem dla chorych dyskwalifikowanych z klasycznego leczenia chirurgicznego.

Celem pracy był (1) pomiar jakości życia, uwarunkowany stanem zdrowia (ang. HRQoL – *Health-Related Quality of Life*), pacjentów w podeszłym wieku, poddanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej oraz (2) pomiar i kontrola czynników, związanych z powikłaniami neurologicznymi, które potencjalnie mogą wpływać na deklarowaną przez pacjentów jakość życia. Są to między innymi zmiany niedokrwienne w mózgowiu oraz poziom funkcjonowania poznawczego przed i po zabiegu.

Pomiar jakości życia został przeprowadzony przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L (EuroQol), służącego do pomiaru jakości życia, związanej ze zdrowiem. W badaniu wzbogaconym o ocenę ewentualnych powikłań neurologicznych został zastosowany kwestionariusz do przesiewowej oceny funkcjonowania poznawczego MoCA (Montreal Cognitive Assessment) oraz badanie obrazowe rezonansem magnetycznym (MR), obejmujące ocenę zaburzeń istoty szarej i białej mózgowia. Pomiar były dokonywane przed zabiegiem oraz miesiąc i/lub trzy miesiące i/lub rok po zabiegu przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Do analizy statystycznej uzyskanych danych wykorzystany został pakiet statystyczny STATISTICA (StatSoft). Wyniki zostały przedstawione jako częstości i dane procentowe (zmienne jakościowe) oraz średnie i mediany (zmienne ilościowe). Normalność rozkładu zmiennej została sprawdzona testem Shapiro-Wilka. Istotność statystyczna została określona

na poziomie $p < 0,05$. Analizy obejmowały testy nieparametryczne, tj.: test χ^2 , test Wilcoxa dla par obserwacji, test Kruskala-Wallisa (zmienne niezależne), test Friedmana (zmienne zależne) oraz porównania wielokrotne post-hoc.

Na całość rozprawy doktorskiej składają się trzy prace oryginalne oraz dwie w formie „*short communication*”, prezentujące wstępne wyniki przeprowadzonych badań.

Celem pierwszego z nich była krótkoterminowa ocena jakości życia pacjentów powyżej 80 roku życia, poddanych zabiegowi przezcewnikowej zastawki aortalnej, na podstawie wyników uzyskanych z wieloośrodkowego rejestru POL-TAVI. Do analizy włączono dane 184 pacjentów, przebadanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L. Dane zebrano przed zabiegiem i podczas wizyty kontrolnej 30 dni po zabiegu. Przed implantacją 24,50% pacjentów deklaroowało poważne problemy w wykonywaniu codziennych czynności; 13,60% towarzyszyło uczucie skrajnego bólu lub dyskomfortu; 9,80% nie było w stanie umyć się i ubrać samodzielnie; 8,20% odczuwało krańcowy niepokój i przygnębienie, a 7,10% badanych było zmuszonych do pozostawania na co dzień w łóżku. Po miesiącu od zabiegu odsetek pacjentów deklaruujących poważne problemy w każdym z wymiarów nie przekroczył 4,00%. Porównanie jakości życia chorych przed zabiegiem i podczas wizyty kontrolnej w 30 dni po implantacji wykazało istotną poprawę w zakresie zdolności do poruszania się, samoopieki, codziennej aktywności, odczuwanego bólu i niepokoju. Jakość życia pacjentów poprawiała się niezależnie od płci, rodzaju znieczulenia i rodzaju dostępu.

W kolejnym badaniu porównano jakość życia pacjentów poddanych zabiegowi TAVI z dostępu transaortalnego (TAVI-TAo) i dostępu przez tętnicę udową (dostęp transfemoralny; TAVI-TF) oraz pacjentów poddanych chirurgicznej wymianie zastawki aortalnej (ang. SAVR – *Surgical Aortic Valve Replacement*). W badaniu wzięło udział 97 pacjentów – 32 osoby przeszły zabieg z dostępu transaortalnego, 31 z dostępu transfemoralnego oraz 34 pacjentów zostało poddanych zabiegowi klasycznej, chirurgicznej wymiany zastawki aortalnej. Jakość

życia związana ze zdrowiem, po raz kolejny, została oceniona przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-3L przed zabiegiem, miesiąc oraz rok po zabiegu. Średni wiek pacjentów wyniósł $M = 80$ lat. Deklarowana jakość życia pacjentów przed zabiegiem okazała się być istotnie niższa w przypadku TAVI-TF, zaś po miesiącu nie wykazano żadnych różnic między trzema badanymi grupami. Po roku, jakość życia pacjentów po chirurgicznej wymianie zastawki była oceniana, jako istotnie niższa, niż w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi TAVI z dostępu transaortalnego i transfemoralnego. We wszystkich trzech badanych grupach zaobserwowano poprawę jakości życia w pomiarze miesięcznym i rocznym, w porównaniu do sytuacji przed zabiegiem. Jakość życia pacjentów poprawiała się niezależnie od zastosowanej procedury oraz rodzaju dostępu w przypadku zabiegu TAVI. Z analizy wynika jednak, iż jakość życia osób poddanych zabiegowi SAVR, była istotnie niższa w porównaniu do pacjentów poddanych małoinwazyjnej implantacji zastawki metodą TAVI.

W kolejnej z prac skupiono się głównie na obiektywnych wskaźnikach jakości życia pacjentów poddanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej. Celem badania *NAUTILUS* była ocena krótkoterminowych wyników i bezpieczeństwa nowej protezy zastawki aortalnej *New Valve Technology (NVT) Allegra*. Do badania włączono 27 pacjentów, których średni wiek wyniósł $M = 83$ lata. W przypadku 96% pacjentów (25 osób) implantacja zastawki z dostępu przez tętnicę udową powiodła się. Komplikacje okołozabiegowe obejmowały między innymi konieczność konwersji zabiegu do klasycznej, chirurgicznej wymiany zastawki (SAVR). Ponadto, w 30-dniowej obserwacji śmiertelność wyniosła 0%, żaden z pacjentów nie prezentował objawów neurologicznych (w tym udaru), zaś parametry hemodynamiczne uległy znaczącej poprawie – co może stanowić o obiektywnym wskaźniku jakości życia pacjentów.

Dwie ostatnie prace w formie „*short communication*” dotyczą tematyki przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej z dostępu przez tętnicę szyjną. W pierwszej z

nich przedstawiono dotychczas przeprowadzone zabiegi oraz osiągnięte rezultaty. W analizie wzięto pod uwagę dane dziewięciu pacjentów, którzy przeszli zabieg TAVI z dostępu przez tętnicę szyjną. Średni wiek pacjentów wyniósł $M = 81$ lat. Kontrola echokardiograficzna po zabiegu wykazała istotną poprawę zarówno parametrów hemodynamicznych, jak także obiektywnych wskaźników poprawy jakości życia pacjentów. W kolejnej pracy porównano wyniki wstępnych badań obrazowych mózgu u pacjentów poddanych zabiegowi przezcewnikowej implantacji zastawki aortalnej z dostępu przez tętnicę szyjną vs. tętnicę udową; $n = 3$ vs. $n = 5$). Średni wiek pacjentów wyniósł $M = 83$ lata. Badanie rezonansem magnetycznym (MR) przeprowadzono przed planowym zabiegiem oraz w trzeciej, czwartej lub piątej dobie po zabiegu. Ponadto, dokonano oceny jakości życia pacjentów, używając kwestionariusza EQ-5D-3L oraz przeprowadzono przesiewową ocenę funkcji poznawczych wykorzystując test MoCA (Montreal Cognitive Assessment). W badaniu MR, w przypadku pacjentów poddanych zabiegowi przez tętnicę szyjną, u jednej z osób wykazano świeżą, pojedynczą zmianę niedokrwienną w zakręcie przedśrodkowym lewej komory (ipsilateralnie do wykorzystanej do implantacji tętnicy szyjnej). W przypadku pacjentów poddanych zabiegowi przez tętnicę udową – u trzech osób badanie obrazowe wykazało średnio od kilku do kilkunastu drobnych, świeżych zmian niedokrwiennych w obu półkulach mózgu oraz w mózdzku. Zmiany okazały się być nieistotnie klinicznie; pacjenci poddani zabiegowi z dostępu przez tętnicę udową prezentowali po zabiegu jedynie objawy łagodnej psychozy pooperacyjnej. Pacjenci z obu grup zgłaszali po trzech miesiącach istotną poprawę jakości życia, przesiewowe badanie funkcji poznawczych nie wykazało istotnych różnic.

Podsumowując, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) to zabieg małoinwazyjny, który w krótkiej perspektywie czasowej ma wyraźny wpływ na poprawę jakości życia pacjentów w podeszłym wieku. Wiąże się z krótkim czasem pobytu w szpitalu oraz niedługim czasem rekonwalescencji. Jakość życia pacjentów ulega poprawie niezależnie

od sytuacji wyjściowej – poprawę zgłaszali również chorzy z wysokim ryzykiem operacyjnym. Z przeprowadzonych badań wynika, że zabieg wpływa na poprawę jakości życia także niezależnie od rodzaju dostępu – w tym dostępu przez tętnicę szyjną, który jest względnie nową metodą, wykorzystywaną do tej pory dość rzadko i wiedza na jego temat jest ograniczona. Wstępne wyniki wskazują na to, że w przypadku dostępu przez tętnicę szyjną, odpowiednie przygotowanie pacjenta do zabiegu, włączając w to badanie tomografii komputerowej naczyń krwionośnych (angioTK) oraz USG Dopplerowskie tętnic szyjnych, jest w stanie zapewnić rezultaty porównywalne do innych dostępuów przez tętnicę szyjną. Zarówno w przypadku obiektywnych, jak i subiektywnych wskaźników poprawy jakości życia poddanych zabiegowi pacjentów, zaś dodatkowo mogą wiązać się także z niewielkim ryzykiem powikłań neurologicznych. Reasumując, przezcewnikowa implantacja zastawki aortalnej (TAVI) wydaje się być doskonałą alternatywą dla chirurgicznej wymiany zastawki aorty (SAVR) w szczególności dla pacjentów wielochorobowych, z wysokim ryzykiem operacyjnym oraz pacjentów w wieku podeszłym, istotnie poprawiając jakość ich życia w krótkiej perspektywie czasowej oraz istotnie skracając okres rehabilitacji i rekonwalescencji.

ABSTRACT

The demographic ageing of the population, which manifests as a growing percentage of elderly people in the society, is a process gaining the attention of scientists from different areas. The fact that people tend to live longer is entailed by numerous serious consequences. According to projections, the share of people aged 65 and higher in our society will rise systematically until the year of 2035, and the shift in the percentage of people aged over 80 will be even more spectacular, as it is predicted to more than double. The aforementioned demographic situation is a big challenge for modern medicine. It is accompanied by the appearance of new medical needs, the limitation of self-reliance and occurrence of multiple morbidities. This implies the necessity for new techniques and the introduction of innovative treatment methods, adapted to changing epidemiology.

One of the more frequently acquired cardiac defects is a progressive aortic stenosis, caused by degenerative changes, often combined with its regurgitation, and affects around 2 to 7 percent of people aged over 65 and around 10 percent of people aged over 80. With age, the percentage of pathological alterations of the aortic valve increases. Typical symptoms are: syncope, angina, cardiac failure and lowered tolerance to physical activity. The prognosis for conservative treatment of aortic stenosis is very unfavorable and around 30 to 40 percent of elderly patients do not qualify for a surgery on account of its high risk. The introduction of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) opened up new possibilities of invasive treatment for this difficult group of patients. An indication for TAVI is a severe, symptomatic aortic stenosis, mainly of elderly patients with a high operative risk. The TAVI procedure is able to improve, as well as extend the patients' lives.

Illness is generally considered as a source for the deterioration of quality of life, which manifests itself in the drop in functional ability (behavioral dimension of quality of life) and the mental state (intravital dimension of quality of life). A correct course of treatment and

medical care, as well as good living conditions can have a significant influence on the improvement of quality of life for the patients. Considering the demographical aspects of the aging society and the situation of elderly people, suffering from aortic stenosis, the TAVI procedure appears to be an optimal solution for people, who are disqualified from a surgical treatment.

The aim of this thesis was (1) the measurement of health-related quality of life (HRQoL) of elderly patients, who underwent transcatheter aortic valve implantation, as well as (2) the measurement and surveillance of factors related to neurological complications, which potentially can influence the quality of life declared by patients. These factors include cerebral ischemic lesions and the level of cognitive functioning before and after the procedure.

The research regarding the measurement of quality of life was conducted by using the EQ-5D-3L (EuroOol) questionnaire, which refers to the health-related quality of life. In the research, which was enriched with the evaluation of possible neurological complications, we used the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) questionnaire, as well as magnetic resonance brain imaging (MRI), which included the assessment of possible ischemic lesions of white and grey matter. The measurement was conducted before the procedure, as well as one month and/or three months and/or one year after TAVI. The obtained data was analyzed using the analytics software package STATISTICA (StatSoft). The results were presented as frequencies and percentages (qualitative variables), as well as averages and medians (quantitative variables). The normality was verified by the Shapiro-Wilk test. The statistical significance was set out on a level of $p < 0.05$. The analysis included non-parametric tests, i.e. the χ^2 test, the Wilcoxon test, the Kruskal-Wallis test (independent variables), the Friedman test (dependent variables) and repeated post-hoc comparison.

The thesis consists of three original research papers, as well as two in the form of “short communication”, which represent preliminary results of the conducted research.

The aim of the first study was to evaluate short-term changes in elderly people's quality of life following TAVI, based on the POL-TAVI registry. The study included samples of 184 octogenarians and nonagenarians from the POL-TAVI database. The quality of life status was assessed with EQ-5D-3L questionnaire at baseline and after one-month follow-up. At baseline, up to 24.50% of patients declared severe problems in performing usual activities. 13.60% felt extreme pain or discomfort; 9.80% were unable to wash and dress by themselves; 8.20% were extremely anxious or depressed; and 7.10% of the patients in the study were confined to bed. After 30 days the percentage of patients declaring severe problems in each dimension did not exceed 4.00%. The comparison between quality of life data at baseline and after one-month follow-up showed a significant improvement in each of the five dimensions: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression. Patients' quality of life was increasing regardless of gender, the type of anesthesia and the type of procedure.

The objective of the second study was to evaluate short- and long-term changes in quality of life in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation in transaortic approach (TAVI-TAo) compared with the transfemoral one (TAVI-TF) and surgical aortic valve replacement (SAVR). There were 97 patients assessed in the study; 32 patients underwent TAVI-TAo, 31 underwent TAVI-TF and 34 patients underwent SAVR. Quality of life was assessed using the EQ-5D-3L questionnaire at baseline, after one month and one year. The mean patients' age was $M = 80$ years. Declared health state at baseline was significantly lower in TAVI-TF and after one month there were no differences between the three groups. After one year, SAVR patients' results of the EQ-5D-3L were lower in comparison to both TAVI groups. In all groups, the values significantly increased after one-month and one-year of follow-up in comparison to baseline values. A significant improvement of quality of life was observed in all three patient groups. Regardless of the TAVI approach, EQ-5D-3L values were significantly

increased after one-month and one-year follow up; the SAVR patients however, reported lower health status when compared to the TAVI patients.

In the next study the focus was on the objective measures of health-related quality of life in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. The aim of the *NAUTILUS* study was to investigate the short-term results of safety and performance of the *New Valve Technology (NVT) Allegra* bioprosthesis. There were 27 patients with severe, symptomatic aortic stenosis at high surgical risk prospectively enrolled in the study and underwent treatment using the novel self-expanding NVT Allegra bioprosthesis via transfemoral approach (TF-TAVI). The mean patients' age was $M = 83$ years. The bioprosthesis was successfully implanted in 96% of the cases ($n = 25$). Complications included conversion to a surgical aortic valve replacement. A significant improvement in clinical symptoms were observed, and no patients died in-hospital or within 30 days of post-discharge observation. Furthermore, none of the patients presented neurological symptoms (including stroke); the echocardiographic assessment confirmed good hemodynamic profile after implantation of the NVT Allegra bioprosthesis which may be interpreted as the objective indicator of improvement of quality of life.

The two last articles in the form of "short communication" concern the subject of transcatheter aortic valve implantation via carotid access. The first one depicted the results and performed procedures that were obtained so far. The study included nine elderly patients who underwent transcarotid TAVI procedure and the mean patients' age was $M = 81$ years. Hemodynamic parameters were significantly improving after the procedure, as well as objective indicators of patients' quality of life. The aim of the second, preliminary study was to compare brain magnetic resonance imaging scans in patients undergoing TAVI procedure in transcarotid and transfemoral approach and to assess their declared quality of life and cognitive functioning in a three months follow-up. Three patients underwent transcarotid TAVI procedure and five patients underwent transfemoral TAVI procedure. The mean patients' age

was $M = 83$ years. Magnetic brain resonance imaging was performed at baseline and after 3 to 5 days after the procedure. Furthermore, quality of life and cognitive functioning were assessed using, respectively EQ-5D-3L questionnaire and Montreal Cognitive Assessment (MoCA). In the transcarotid group, there were no lesions found after the procedure, except for one patient with a single, acute, ischemic lesion in the precentral gyrus (ipsilaterally to the used carotid artery). In the transfemoral group, three patients' MR scans showed several minor, recent, ischemic lesions in both hemispheres and cerebellum. Cerebral lesions were not significant clinically; three patients with lesions from the transfemoral group, presented mild post-operative delirium symptoms. Patients in both groups declared a significant improvement of quality of life in three months follow-up; the screening of cognitive functioning did not show any significant results.

In conclusion, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a minimally-invasive procedure, which in the short term has a strong impact on the improvement of health-related quality of life of elderly patients. It is associated with a short hospital stay and recovery time. Patients' quality of life improves regardless of their baseline condition – patients with high operative risk have also reported a significant improvement. The conducted research shows that the procedure may also improve quality of life regardless of the type of access, including carotid artery which is a relatively new method, used so far quite rarely and the knowledge about this pathway is still limited. Preliminary results indicate that patients' proper preparation for the procedure, including computed tomography angiography and carotid arteries Doppler, may be able to provide results comparable to the other arterial access, in both, objective and subjective, indicators of quality of life improvement. Moreover, carotid access may be associated with relatively low risk of neurological injury. To sum up, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) seems to be an excellent alternative to surgical aortic valve replacement (SAVR), in particular for patients with multi-morbidity, high operative risk, and elderly ones. It may

improve their quality of life in a short term perspective, significantly shortening recovery time and the process of rehabilitation.

SPIS PUBLIKACJI

1. Stańska A, Jagielak D, Brzeziński M, Zembala M, Wojakowski W, et al. Improvement of quality of life following transcatheter aortic valve implantation in the elderly: a multi-centre study based on the Polish national TAVI registry. *Kardiol Pol.* 2017;75(1):13–20.

<https://www.mp.pl/kardiologiapolska/issue/article/14489>

2. Stańska A, Jagielak D, Kowalik M, Brzeziński M, Pawlaczyk R, et al. Health-related quality of life following transcatheter aortic valve implantation using transaortic, transfemoral approaches and surgical aortic valve replacement-a single-center study. *J Geriatr Cardiol.* 2018;15(11):657–665.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6283815/>

3. Jagielak D, Stańska A, Klapkowski A, Brzeziński M, Kowalik M, et al. Transfemoral aortic valve implantation using self-expanding New Valve Technology (NVT) Allegra bioprosthesis: A pilot prospective study. *Cardiol J.* 2019; ahead of print.

https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/59427

4. Stańska A, Wierzbowska A, Targoński R, Karolak W, Mickiewicz A, et al. Carotid access in Transcatheter Aortic Valve Implantation – an alternative to the gold standard. A single-center experience. *Eur J Transl Clin Med.* 2020;2(2):80–84.

<https://ejtcm.gumed.edu.pl/articles/56>

5. Stańska A, Fijałkowska J, Targoński R, Fijałkowski M, Jaguszewski M, et al. Transcatheter aortic valve implantation through a transcarotid approach and cerebral injury. *Kardiol Pol.* 2020;78(7-8):756–758.

<https://www.mp.pl/kardiologiapolska/issue/article/15267>