

Health Technology Assessment (HTA)

Utlåtande

KATETERBUREN BEHANDLING AV AORTASTENOS

Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)

Avgränsningar

”Kateterburen behandling av aortastenosis” är ett kunskapsunderlag och utlåtande från HTA Skåne med följande avgränsningar:

- För litteratursökning, relevans- och kvalitetsbedömningar av underliggande litteratur har en förenklad Cochrane-metodik tillämpats med förebild från SBU:s metodbeskrivning "[Vår metod](#)".
- Ingen separat GRADE-ning har gjorts av effekttestimat från primärartiklarna då en aktuell värdering av hög kvalitet enligt GRADE fanns tillgänglig i en citerad översiktsartikel och i ett omfattande kunskapsunderlag från NICE. [Siemieniuk 2016, Liu 2017.]
- Etiska frågeställningar relaterat till ämnesområdet har inte aktivt undersökts. Etisk analys har därmed inte gjorts.
- Sakkunniga från verksamheten har aktivt bidragit med faktamaterial men inte sammanhängande vid formulering av texten.
- Utomstående extern granskning har inte tillämpats. Granskning av det färdiga materialet har skett inom HTA Skåne samt vid SUS Styrgrupp för forskning och ordnat införande som också är mottagare av utlåtandet.

Avgränsningarna definierar i enlighet med HTA Skånes policy kunskapsunderlaget som ett HTA-utlåtande och inte som en komplett HTA-rapport.

Innehållsförteckning

Förkortningar	5
Utlåtande och sammanfattande bedömning	6
Frågeställare och projektdeltagare	8
Frågeställare	8
Sakkunniga	8
Resurspersoner	8
Granskare	8
Intressekonflikter och jäv	8
Projekttid	8
Hälsoproblem	9
Aktuellt hälsoproblem	9
Prevalens och incidens	10
Vårdkedja och väntetider	10
Aktuellt projekt	11
TAVI "Transcatheter Aortic Valve Implantation"	11
Beskrivning och bakgrundsinformation	11
TAVI	11
Riskbedömning och val av intervention	12
Förväntad patientnytta och annat mervärde	12
Fokuserad fråga för analys	13
PICO	13
Begränsningar	13
Evidensprövning	14
Litteratursökning	14
Beskrivning av kunskapsläget	14
Studier som endast inkluderat patienter med hög eller mycket hög operationsrisk	14
Studier som även inkluderat patienter med intermediär eller låg operationsrisk	15
Rekommendationer från myndigheter och sakkunniga organisationer	18
1. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård	18
2. 2016: BMJ Rapid Recommendations	18
3. 2017 NICE Interventional procedure guidance (IPG586)	18
4. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease	18
Etik	20
Etiska risker och påverkan	20
Etiska överväganden	20
Organisation	21
Interaktion med andra verksamheter	21
Personal	21
Lokaler	21
Resursjämförelse TAVI vs. SAVR	21
Tidsaspekter	21
Exklusivitet	21
Uppdrag	21
Interaktion med andra verksamheter	21
Ekonomi	23
Aktuell ekonomi	23
Förväntad ekonomi	24
Hälsoekonomiska analyser	25
Ekonomiska konsekvenser av nya effekter	26
Implementering	28
Checklista	28
Kontext	28
Ledarskap	28
"Facilitators"	28
Uppföljning	28

Kunskapsluckor	29
Identifierade kunskapsluckor.....	29
FoU projekt.....	29
Appendix 1	30
Publikationsöversikt	30
Fråga/projekt.....	30
Källor, databaser.....	30
Söktermer	30
Sökstrategi Embase (Ovid).....	30
Sökstrategi PubMed – hälsoekonomi	30
Appendix 2	31
I. Characteristics of studies included in review of transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. [Siemieniuk 2016.]	31
II. Additional study characteristics.....	31
III. Risk of bias of included studies.	32
IV. Abstracted event numbers and patients evaluated at longest follow-up.	33
V. Subgroup and sensitivity analyses.....	34
Appendix 3	35
Summary of findings and absolute effect estimates with GRADE-ing of quality of evidence for effect.	35
Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk. [Siemieniuk 2016.]	35
Appendix 4	36
I. Clinical outcome at 30 Days, 12 month and 24 month (Modified Intention-to-Treat Population). * [Reardon 2017.] 36	
II. All-cause mortality or disabling stroke at 1 year for subgroups. [Reardon 2017.].....	37
Appendix 5	38
BMJ	38
I. Sammanfattande rekommendation TAVI vs. SAVR.....	38
II. Åldersstratifierad rekommendation patienter > 85 år.....	39
III. Åldersstratifierad rekommendation patienter 75 - 84 år.	40
IV. Åldersstratifierad rekommendation patienter 65-74 år.....	41
V. Åldersstratifierad rekommendation för patienter < 65 år.....	42
VI. Rekommendation för patienter som saknar femoral accessväg för TAVI.	43
VII. Flödeschema för handläggning av patient med allvarlig aortastenos.	44
Appendix 6	45
ESC/EACTS	45
I. Värdering av allvarlighetsgrad vid AS.....	45
II. Algoritm för val av intervention vid allvarlig AS.....	46
III. Checklista att överväga inför val av intervention.....	47
IV. TAVI vs. SAVR. Summary of findings from randomized clinical trials.	48
V. TAVI. Summary of findings from multiple international registers.	49
VI. Klaffyta och tryckgradient relaterat till allvarlighetsgrad vid AS. [ACC/AHA 1998.]	49
Appendix 7	50
Ekonomi kompletterande underlag.....	50
Nationell statistik kirurgiska ingrepp vid hjärtklaffssjukdom.....	50
Kostnad per ingrepp för TAVI och SAVR	51
Appendix 8	53
Referenser	53

Förkortningar

AS	Aortic stenosis
CI	Confidence interval
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. It is a method of calculating predicted operative mortality for patients undergoing cardiac surgery
FDA	(United States) Food and Drugs Administration
HR	Hazard ratio
IPAC	Interventional Procedures Advisory Committee
IPG	Interventional procedures guidance
ITT	Intention to treat
LogEuroSCORE	The logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation. It measures patient risk at the time of surgery using a logistic-regression equation on a 0 to 100% scale (higher scores indicating greater risk; a score higher than 20% indicates very high surgical risk)
LVEF	Left ventricular ejection fraction
LVD	Left ventricular dysfunction
MD	Mean difference
mRS	The modified Rankin Scale. The most widely used clinical outcome measure for stroke in clinical trials. Measures the degree of disability or dependence in the daily activities
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOTION trial	Nordic Aortic Valve Intervention trial
NYHA	New York Heart Association heart failure classification. It is used to classify the severity of breathlessness from class I, in which the patient has no limitation in daily physical activity, to class IV, in which the patient is breathless at rest
OR	Odds ratio
PARTNER trial	Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Trial
PCI	Percutaneous coronary intervention
QoL	Quality of life
RCT	Randomised controlled trial
RR	Risk ratio or relative risk
SAVR	Surgical aortic valve replacement
SD	Standard deviation
STACCATO	A Prospective, Randomised Trial of Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) vs. Surgical Aortic Valve Replacement (AVR) in Operable Elderly Patients With Aortic Stenosis
STS	Society of Thoracic Surgeons score. It is used to predict mortality risk and is on a scale of 0% to 100% with higher scores indicating greater surgical risk
SUS	Skånes Universitetssjukvård
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement
US CoreValve	Medtronic U.S. CoreValve High Risk trial
vs	versus

Utlåtande och sammanfattande bedömning

Aortastenosis (AS) är den vanligaste klaffsjukdomen hos vuxna. I EU drabbas 2% - 4% av personer över 65 år. Vanligaste patofysiologin är en med ålder tilltagande förkalkning som leder till förträngning av klaffen. Så snart patienten upplever symptom blir naturalförloppet allvarligt med 5 års överlevnad på endast 15% - 50%. Medicinsk behandling saknar påvisad effekt på överlevnad. Effektiv behandling av symptomatisk AS är öppen hjärtkirurgi med klaffprotes "Surgical Aortic Valve Replacement" (SAVR) men cirka 1/3 av patienterna kan inte erbjudas behandlingen på grund av hög ålder eller annan samsjuklighet som medför hög risk för perioperativ död.

"Transcatheter Aortic Valve Implantation" (TAVI) är jämfört med SAVR en mindre invasiv intervention där en klaffprotes på stent förs till hjärtat med en artärkateter, vanligtvis från lumsken. Etablerade indikationer för TAVI har hittills endast omfattat patienter med hög kirurgisk risk eftersom TAVI jämfört med SAVR medför lägre mortalitet för de patienterna på 2 till 5 års sikt. Etablerat är också att värdering av risk och valet mellan SAVR och TAVI görs vid multidisciplinär konferens utifrån flera perspektiv och med utgångspunkt från patientens individuella förutsättningar och preferenser.

En utvidgad TAVI-indikation, som inkluderar patienter med intermediär eller låg risk för perioperativ död, är ett diskussionsämne inom professionen. Flera vetenskapliga studier i ämnet har publicerats de senaste 2 åren.

På SUS utfördes 105 TAVI 2016 och vid årets slut fanns drygt 40 patienter på väntelistan för TAVI. Eftersom patienter med allvarlig AS, som inte får en klaffprotes, förväntas överleva mindre än 3 år har frågan väckts om ett totalt utökat uppdrag för TAVI på SUS och om utvidgad indikation för AS-patienter med intermediär- och låg perioperativ mortalitetsrisk.

I föreliggande utlåtande sammanfattas det vetenskapliga underlaget för frågeställningen TAVI *versus* SAVR för patienter med allvarlig aortastenosis och intermediär eller låg perioperativ mortalitetsrisk. Några för patienterna viktiga skillnader i utfall är att:

- Fler patienter överlever längre efter intervention med TAVI än efter SAVR. Den absoluta effekten är att 30 fler patienter per 1000 överlever två år. Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
- Färre patienter drabbas av stroke efter intervention med TAVI än efter SAVR. Den absoluta effekten är att 20 färre patienter per 1000 får stroke (mRS ≥ 2) inom två år. Måttligt starkt vetenskapligt underlag.
- Färre patienter drabbas av akut njurskada efter intervention med TAVI än efter SAVR. Den absoluta effekten är att 53 färre patienter per 1000 får akut njurskada inom två år. Starkt vetenskapligt underlag.
- Färre patienter drabbas av livshotande eller handikappande blödning efter intervention med TAVI än efter SAVR. Den absoluta effekten är att 252 färre patienter per 1000 drabbas inom 2 år. Starkt vetenskapligt underlag.

Flera andra skillnader i utfall mellan TAVI och SAVR återfinns i utlåtandet.

Resultaten från de vetenskapliga studierna härrör från multinationella i-landsstudier och bedöms som överförbara till förhållandena inom Region Skåne och Södra sjukvårdsregionen.

Flera sakkunniga organisationer rekommenderar i aktuella riktlinjer TAVI för patienter som av tvärprofessionella team har bedömts som lämpliga.

I utlåtandet redovisas tillgänglig statistik från Socialstyrelsen och från Perkutana klaffregistret inom kvalitetsregistret Swedeheart. Registerdata visar på regionala skillnader i användningen av

TAVI i riket. Stockholm, Uppsala och Östergötland gör i förhållande till befolkningsunderlaget fler TAVI-ingrepp än vad Region Skåne och Västra Götalandsregionen gör.

En utökad volym TAVI kan implementeras på SUS förutsatt att ett utökat uppdrag prioriteras och med hänsyn till eventuella undanträngningseffekter. Inget behov av ny särskild nivåstrukturering har identifierats.

Litteraturgenomgången fann ingen hälsoekonomisk utvärdering av TAVI jämfört med SAVR för personer med intermediär eller låg perioperativ mortalitetsrisk. I utlåtandet redovisas verksamhetens egen beräkning av kostnaden för TAVI fram till och med utskrivning från SUS. Kostnaden för SAVR är redovisad för en patientgrupp som verksamheten bedömer likvärdig den med intermediär perioperativ mortalitetsrisk som kan bli aktuell för TAVI.

Merkostnaden för TAVI beräknades till i genomsnitt 16 tkr per patient. Ingrepps- och vårdkostnader för TAVI uppgick till cirka 271 tkr och för SAVR till 255 tkr. Materialkostnaden för TAVI var enligt verksamhetens analys den enskilt största kostnadsposten (65%, 177 tkr). Kostnaden för SAVR var osäker och varierade mycket mellan patienter med och utan komplikationer. Längre vårdtider för patienter med komplikationer hade stor påverkan på medelkostnaden för SAVR.

En hälsoekonomisk modellering har inte genomförts inom ramen för projektet. En sådan bör beakta konsekvenser av skillnader i resursanvändning och kostnader även efter utskrivning från sjukhus samt i patientnytta som kan förväntas på grund av skillnader i patientutfall enligt evidens från litteraturen. Skillnaden i risk för stroke som leder till beroende i vardagen ($mRS \geq 2$) kan förväntas påverka kostnader både i sjukvården och i den kommunala omsorgen.

Sammanfattningsvis är underlaget otillräckligt för att bedöma om TAVI är kostnadseffektivt jämfört med SAVR för personer med intermediär eller låg perioperativ mortalitetsrisk. Verksamhetens egna kostnadsberäkningar pekar på begränsat högre sjukhuskostnader för TAVI jämfört med SAVR i selekterade patientgrupper.

Frågeställare och projektdeltagare

Frågeställare

Pia Malmkvist, VO HLM, SUS pia.malmkvist@skane.se

Per Ola Kimblad, VO Thorax och Kärl, SUS perola.kimblad@skane.se

Sakkunniga

Fredrik Scherstén fredrik.schersten@skane.se

Matthias Götberg matthias.gotberg@skane.se

Henrik Bjursten henrik.bjursten@skane.se

Sasha Koul sasha.koul@skane.se

Resurspersoner

Göran Hollenby, HTA Skåne goran.hollenby@skane.se

Kjell Larsson, HTA Skåne kjell.larsson@skane.se

Martin Laurell, HTA Skåne martin.laurell@skane.se

Katarina Steen Carlsson katarina.steen_carlsson@med.lu.se

Granskare

Styrgrupp Forskning och ordnat införande (SFOI), Skånes universitetssjukvård (SUS).

Intressekonflikter och jäv

Inget jäv anmält. Jävsdeklarationer finns tillgängliga på HTA-Skåne/ projektets SharePoint sida.

Projektid

Nominering inkom 2016-12-12

Projektstart 2017-03-01

Senaste litteratursökning 2017-10-06

Avslutat SFOI 2017-11-07

Hälsoproblem

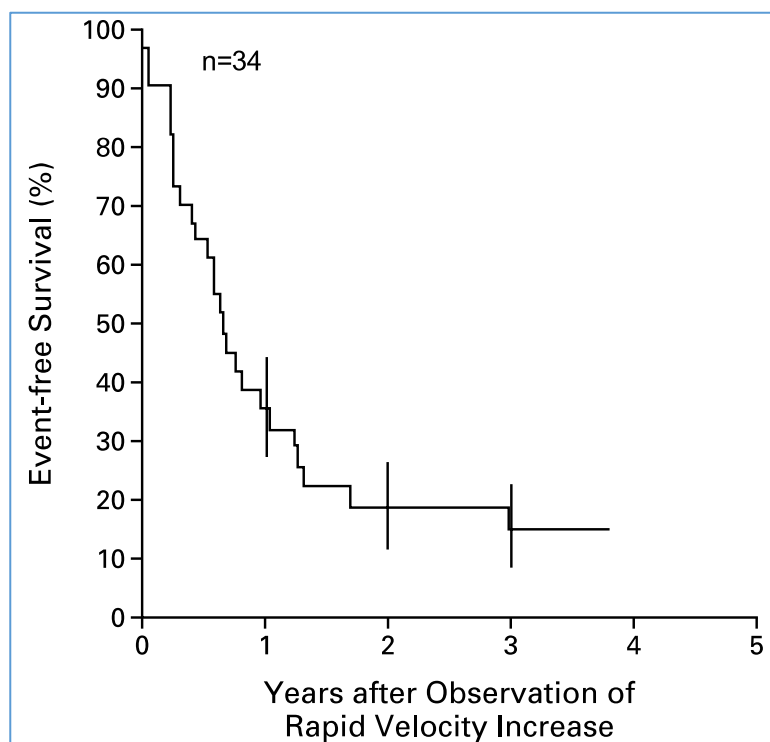
Aktuellt hälsoproblem

I västvärlden är aortastenosen (AS) den vanligaste hjärklaffsjukdomen som kräver kirurgisk intervention. Förekomsten av aortastenosen ökar i takt med att antalet äldre i populationen ökar [Osnabrugge 2013, Nkomo 2006.] Vanligaste patofysiologin är en med ålder tilltagande förkalkning av klaffarna som leder till förträngning av klaffen och utflödes hinder för blodet från hjärtat. De kliniska symptomen vid AS är smygande med progredierande hjärtsvikt och försämrad livskvalitet. Så snart patienten upplever symptom blir naturalförloppet allvarligt.

5-års överlevnaden på 15% - 50% och plötslig hjärtdöd är vanligt förekommande bland symptomatiska AS-patienter. [Horstkotte 1988.]

Diagnosen AS verifieras vanligen med ekokardiografi och betraktas som allvarlig när tryckgradienten över klaffen är ökad (>40 mm Hg) eller klaffytan är <1 cm². Se Appendix 6: VI. Med högre tryckgradient ökar blodets flödes hastighet över klaffen vilket kan diagnosticeras med ekokardiografi med Doppler. Patienter med allvarlig AS behöver kirurgisk intervention med klaffbyte, då naturalförloppet är associerat med ökad dödlighet, (figur 1). [Rosenhek 2000.]

Figur 1. Kaplan-Meier kurva av överlevnad visande naturalförloppet för patienter med allvarlig aortastenosen, utan kirurgi. [Efter Rosenhek 2000.]



Tillståndets svårighetsgrad

Aktuellt hälsotillstånd risk för

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> lidande | <input checked="" type="checkbox"/> förtida död |
| <input checked="" type="checkbox"/> funktionsnedsättning | <input type="checkbox"/> funktionshinder/fortsatt lidande |
| <input checked="" type="checkbox"/> nedsatt livskvalitet | <input type="checkbox"/> nedsatt hälsorelaterad livskvalitet |

Tillståndets varaktighet

Livslångt

Sammanvägd svårighetsgrad

- | | |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> mycket stor | <input type="checkbox"/> måttlig |
| <input checked="" type="checkbox"/> stor | <input type="checkbox"/> liten |

Prevalens och incidens

Prevalensen av AS ökar med åldern och AS är den vanligaste klaffsjukdomen hos vuxna. I EU drabbas ca 2% - 4% av personer över 65 år. [Lung 2003, Supino 2006.] En av 5 progredierar till allvarlig symptomatisk AS och behöver klaffbyte. Det betyder 600 000 patienter i EU, varav ca 400 000 kan erbjudas behandling med SAVR medan 200 000 uppfattas som alltför sjuka för att kunna klara öppen hjärtkirurgi.

Incidensen för AS oavsett svårighetsgrad är uppskattad till 5 per 1000 personer i västvärlden och allvarlig AS drabbar ca 3 av 100 personer över 75 år.

Vårdkedja och väntetider

TAVI genomförs på SUS som elektiva operationer i hybridsalen på Skånes universitetssjukhus i Lund och operationerna förläggs till två dagar i veckan enligt produktionsplanen och anpassas efter tillgång på thoraxanestesi. I hybridsalen finns tillgång till röntgenutrustning som används i samband med kateteringrepp med behov av stor precision. Verksamheten bedömer att en ökning av TAVI från nuvarande nivåer skulle kunna utföras på lediga "slotter" under ordinarie operationsdagar. Verksamheten bedömer att den nuvarande kön till TAVI omfattar mer än 60 personer. Det finns också cirka 16 personer som är ineliggande på skånska vårdinrättning som väntar på hjärtkirurgiskt ingrepp och att dessa patienter kan vara ineliggande upp till tre veckor i väntan på operation. Medianväntetiden för hjärtkirurgiska ingrepp är 17 dagar enligt verksamhetens beräkningar.

Kortare vårdtider med TAVI kan innebära att antalet personer i kö till hjärtkirurgiskt ingrepp minskar. En ökning av antalet behandlade patienter förväntas öka patientnyttan men på grund av dagens kösituation är det inte sannolikt att produktionsökningen kan leda till kostnadsbesparingar för den aktuella patientgruppen.

Aktuellt projekt

TAVI "Transcatheter Aortic Valve Implantation"

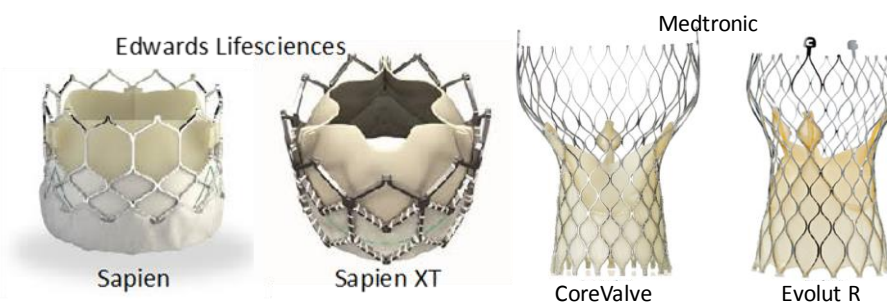
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Prevention | <input type="checkbox"/> Avveckling |
| <input type="checkbox"/> Screening | <input type="checkbox"/> Införande |
| <input type="checkbox"/> Diagnostik | <input type="checkbox"/> Ny teknologi |
| <input checked="" type="checkbox"/> Behandling | <input type="checkbox"/> Organisatorisk förändring |
| <input type="checkbox"/> Omvårdnad | <input checked="" type="checkbox"/> Utvidgad indikation: Patienter med intermediär risk |
| <input type="checkbox"/> Annat | |

Beskrivning och bakgrundsinformation

Effektiv behandling av AS är öppen hjärkirurgi och byte av klaff "Surgical Aortic Valve Replacement" (SAVR). Ungefär 1/3 av patienter med symptomgivande AS är inte lämpliga för SAVR på grund av hög eller extremt hög perioperativ risk för död på grund av allvarlig samsjuklighet och/eller hög ålder. [Mirabel 2007.]

TAVI

"Transcatheter Aortic Valve Implantation" (TAVI) är jämfört med SAVR en mindre invasiv intervention som utvecklats senaste decenniet. Med TAVI införs en ny klaff kopplad till en stent till hjärtat via i en artärkateter i lumsken. TAVI görs under genomlysning utan att bröstkorgen öppnas och utan behov av hjärtlungmaskin. Patienten kan hållas sederad alternativt i fullnarkos genom hela ingreppet. De två dominerande systemen för TAVI som använts i kontrollerade studier är "Edwards-SAPIEN" och Medtronic "CoreValve". Den förstnämnda är en klaff av bovint ursprung monterad på en ballong-expanderande stent, den sistnämnda har porcint ursprung och är monterad på en självexpanderande stent (figur 2). Studier med direktjämförelser mellan olika fabrikat av TAVI-klaffar har ännu inte publicerats.



Figur 2. TAVI-klaffar från Edwards Lifescience respektive Medtronic.

Internationellt etablerade indikationer för TAVI har hittills omfattat patienter med hög eller extremt hög kirurgisk risk då resultat från randomiserade studier har visat lägre mortalitet för dessa patientgrupper efter TAVI jämfört med efter SAVR. [Vahanian 2012, Nishimura 2014.] TAVI-intervention är i vana händer tekniskt genomförbar i mer än 90% av fallen och görs säkrast och med bäst resultat genom transfemoralt access. [Smith 2011.]

Mortalitet inom 30 dagar efter TAVI har sjunkit från 5% - 15% i de tidiga studierna till mellan 5% och 7% i nu aktuella kvalitetsregister. I senare studier har mortaliteten sjunkit ända ned till mellan 1% - 2% som följd av ökad erfarenhet, säkrare riskbedömningar och användning av senaste generationen TAVI-klaffar. [Baumgartner 2017.]

TAVI är *per se* mindre invasiv kirurgi än SAVR vilket medför snabbare återhämtning efter ingreppet och kortare vårdtid. I senare jämförande studier mellan TAVI och SAVR har patienter med intermediär risk inkluderats vilket bidrar till minskad total mortalitet i studierna.

Professionen i Sverige rapporterar mortalitet för TAVI inom 30 dagar till mellan 1% - 4% och till 10% - 15% inom 1 år.

Riskbedömning och val av intervention

Bedömningen av vilka patienter som är lämpliga för SAVR respektive TAVI görs enligt internationell praxis av ett multidisciplinärt team som värderar patientens riskstatus. Som vägledning för bedömningen har instrumenten EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation och STS (Society of Thoracic Surgeons) score använts. Definition av kirurgisk risk är enligt STS-PROM score: låg risk <4%, intermediär risk 4% - 8% och hög risk >8%. Både STS-PROM och EuroSCORE II anses diskriminera väl mellan patienter med hög respektive låg risk för perioperativ mortalitet. EuroSCORE II anses dock något sämre kalibrerat för patienter med hög risk och båda har visat på variabel prediktion för utfallet vid intervention med TAVI. Utvärdering pågår därför av nyare instrument för prediktion av 30-dagars mortalitet efter TAVI. Dessa tar även höjd för funktionell- och kognitiv kapacitet, samsjuklighet och "skörhet" (frailty) hos äldre patienter. [Baumgartner ESC/EACTS guidelines 2017.]

En tidigare använd första version av EuroSCORE rekommenderas inte längre p.g.a. överestimering av operationsmortalitet.

I klinisk praxis är både STS och EuroSCORE suboptimala för riskbedömning inför SAVR och TAVI och används därför primärt för deskriptiva ändamål i studier. Ålder är en dominerande prediktor för mortalitet i allmänhet och i synnerhet vid hjärklaffsoperationer.

Beslut om typ av intervention görs av det multidisciplinära teamet efter värdering av klinisk status, resultaten från den diagnostiska kartläggningen och övervägande av varje patients unika förutsättningar. [Baumgartner 2017.]

För exempel på aktuella algoritmer för värdering av allvarlighetsgraden vid AS och aspekter som övervägs inför val av intervention se Appendix 6: I-III.

TAVI i Sverige

TAVI har utförts i Sverige sedan 2008 och antalet ingrepp har successivt ökat i takt med att kliniska studier har kunnat visa på patientnytta. År 2015 utfördes 577 TAVI i Sverige vilket betyder 60 operationer per miljon invånare. I våra nordiska grannländer är motsvarande siffra för Norge 96, Danmark 110 och Finland 94 TAVI per miljon invånare. Andelen TAVI är således lägre i Sverige. Professionen framför att eftersom demografi och sjukvårdsystem är likartade i de nordiska länderna finns det anledning att tro att TAVI för hittills etablerade indikationer är underutnyttjat i Sverige. Under 2016 gjordes i Sverige 677 TAVI-ingrepp i Sverige. [Swedeheart 2017.]

TAVI på SUS

På SUS utfördes 105 TAVI 2016. Antalet remisser för TAVI har ökat och i december 2016 fanns drygt 40 patienter på väntelistan för TAVI. Samtliga hade vid multidisciplinär konferens bedömts som lämpliga för TAVI.

Mortaliteten inom 30 dagar efter TAVI var på SUS 3%, medan mortaliteten på väntelistan inom 30 dagar var 11%.

Förväntad patientnytta och annat mervärde

- Medicinskt genombrott eller paradigmskifte
- Stor patientnytta på individnivå
- Patientnytta för stor grupp patienter

Patienter med allvarlig AS som inte får nya klaffar har en förväntad överlevnad på mindre än 3 år. Efter 1 år lever färre än hälften och efter 5 år cirka 1 av 20 patienter. [Turina 1987.]

I randomiserade studier som jämför SAVR och TAVI rapporteras 2 års-mortaliteten till 21,9% efter SAVR respektive 20,2% efter TAVI. [Siemieniuk 2016.]

Fokuserad fråga för analys

Ger klaffbyte med TAVI lika goda eller bättre medicinska resultat jämfört med SAVR för patienter med *intermediär eller låg* kirurgisk operationsrisk.

PICO

P	Patienter med tät aortastenosis och intermediär eller låg mortalitetsrisk för öppen hjärkirurgi. Riskbedömda vid multidisciplinär konferens och funna lämpliga för TAVI.
I	TAVI.
C	SAVR (klaffbyte genom öppen hjärkirurgi), alternativt optimal medicinsk behandling.
O	Överlevnad, total mortalitet av alla orsaker, stroke, QoL.

P= Patients, I= Intervention, C= Comparison, O=Outcome

Begränsningar

Peer reviewed-artiklar på engelska eller svenska av hög eller medelhög kvalitet.

Evidensprövning

Litteratursökning

En första systematisk litteratursökning utifrån PICO:t gjordes 2016-12-28 som grund för en publikationsöversikt. Kompletterande litteratursökningar har därefter utförts intermittent fram till och med 2017-10-06. Sökstrategier och redovisning av databaskällor är sammanfattade i Appendix 1.

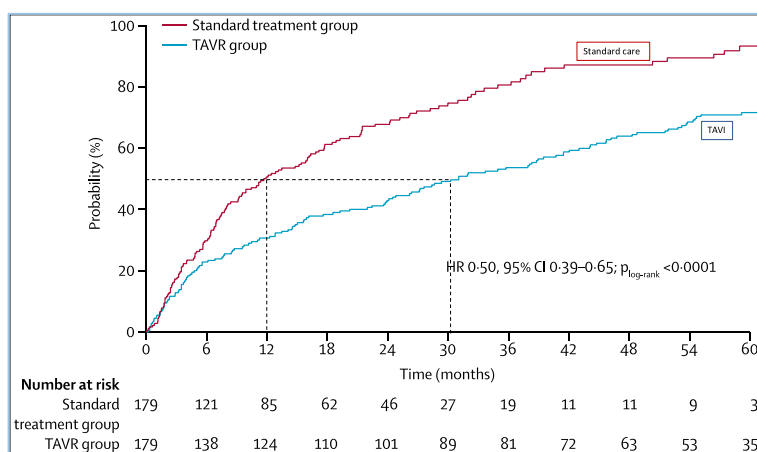
Beskrivning av kunskapsläget

Studier som endast inkluderat patienter med hög eller mycket hög operationsrisk

Kapadia 2015

En multicenter RCT av medelhög kvalitet med 21 deltagande centra och omfattande totalt 358 patienter. Medelåldern var 83 år och uppföljningstiden 5 år. Inkluderade patienter var bedömda som inoperabla och kunde inte genomgå klaffbyte med SAVR. TAVI jämfördes med optimerad medicinsk behandling och visade på en förlängd överlevnad för TAVI-gruppen.

Figur 1. Sannolikhet för "all-cause mortality". TAVI vs. medicinsk behandling för patienter bedömda som inoperabla med SAVR. Kaplan-Meier analys av "intention-to-treat" population. [Efter Kapadia 2015.]

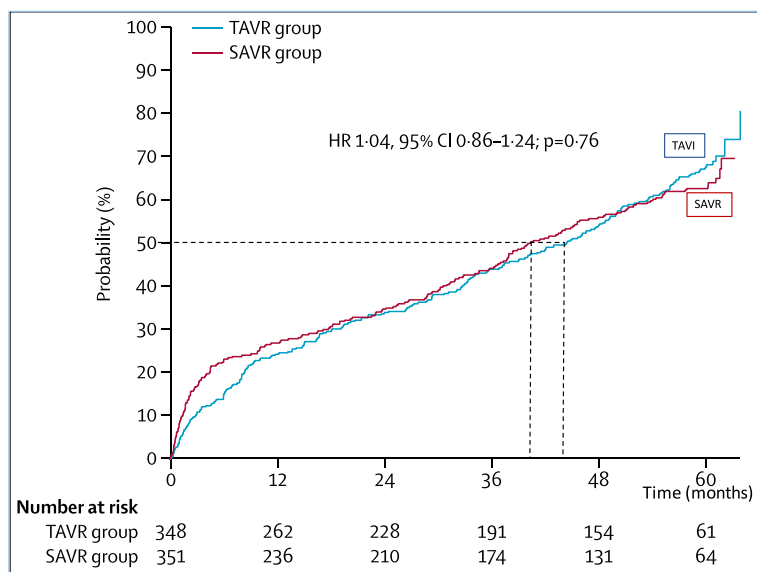


TAVR = transcatheter aortic valve replacement [=TAVI].
HR=hazard ratio.

Mack 2015

PARTNER 1A-studien är en RCT från samma forskargrupp och jämför TAVI med SAVR för patienter med hög risk för öppen hjärkirurgi. En multicenterstudie av medelhög kvalitet med 25 centra och totalt 699 patienter med medelålder på 84 år. Uppföljningstid 5 år. Utfallet visade ingen mortalitetsvinst för TAVI jämfört med SAVR. TAVI-patienterna fick i högre utsträckning paravalvulärt läckage och i den subgruppen noterades en förhöjd mortalitet. Nyare teknologi med andra TAVI-klaffar användes i slutet av studien. Subgruppsanalys av dessa visade mindre risk för paravalvulärt läckage. Författarna tolkar studieresultatet som att TAVI inte är sämre ("non-inferior") än SAVR för patienter med hög operationsrisk.

Figur 2. Sannolikhet för "all-cause mortality". TAVI vs. SAVR, patienter med hög risk. Kaplan-Meier analys av "intention-to-treat" population. [Efter Mack 2015.]



Studier som även inkluderat patienter med intermediär eller låg operationsrisk

Gargiulo 2016

Systematisk översikt och metaanalys av medelhög kvalitet. Fem RCT och 31 observationsstudier inkluderades med totalt 16 638 patienter som efter TAVI eller SAVR utvärderats avseende "all-cause mortality" inom 1 månad respektive inom 1 år efter intervention. Heterogen design på ingående studier och heterogena patientpopulationer resulterade i en icke konklusiv analys. Metaanalysen visade inte på någon signifikant skillnad mellan TAVI och SAVR för undersökta effektmått.

Inte heller subgruppsanalys av patienter med intermediär risk för perioperativ mortalitet uppvisade någon skillnad.

Siontis 2016

Systematisk översikt och metaanalys av hög kvalitet. Åtta RCT med olika uppföljningstider utgående från 4 originalstudier: PARTNER 1A (3 RCT [Smith 2011, Kodaly 2012, Mack 2015]), PARTNER 2A (1 RCT [Leon 2016]), AS CoreValve HR (3 RCT [Adams 2014, Reardon 2015, Deeb 2016]), NOTION (1 RCT [Thyregood 2015]).

Primärt effektmått var mortalitet av alla orsaker. Analys av utfallen efter 24 månader valdes av författarna som särskilt relevant mot bakgrund av den höga medelåldern (82 år) som präglar patientkohorten. Den undersökta populationen i studierna utgörs huvudsakligen av patienter med hög risk, men icke högriskpatienter ingår i två av studierna. [Leon 2016, Thyregood 2015.] För den samlade kohorten rapporteras en överlevnadsfördel för TAVI jämfört med SAVR (HR= 0,87, 95%CI: [0,76 - 0,99], p=0,038). För subgruppen av patienter med intermediär eller låg risk rapporteras en något lägre överlevnadsfördel för TAVI (HR= 0,90, 95%CI [0,74–1,11], p=0,610).

I ingen av ovanstående översikter görs någon analys av antalet rapporterade reinterventioner i TAVI-gruppen eller någon kvalitetsvärdering av punkttestimaten enligt GRADE.

Utifrån fyra primära RCT har således TAVI jämförts med SAVR i blandade patientpopulationer inkluderande patienter med intermediär och låg risk, definierade som STS-PROM <8%. [Nielsen 2012, Adams 2014, Thyregood 2015, Leon 2016.] Det förekommer tekniska skillnader i interventionerna som att TAVI-klaffar från olika tillverkare använts. Andra accessvägar förutom den dominerande transfemorala har också använts. Dessa faktorer bidrar till att komplicera utvärderingen av TAVI vs. SAVR för olika riskgrupper.

I en systematisk översikt av hög kvalitet [Siemieniuk 2016] har primära patientdata från subpopulationerna med intermediär eller låg risk i ovanstående fyra studier extraherats och re-analyserats tillsammans med primärdata från 5 sekundära studier. [Chatterjee 2014, Arnold 2015, Reardon 2015, Deeb 2016, Søndergard 2016.]

Siemieniuk 2016

En systematisk översikt och metaanalys av hög kvalitet. Studien fokuserar på utvärdering av TAVI vs. SAVR för patienter med intermediär eller låg perioperativ risk för död definierad som STS-PROM <8% respektive <4%. Totalt inkluderades i analysen 3179 patienter varav 2738 (86%) klassades som intermediär risk och 411 (13%) som låg risk. Uppföljningstiden var minst 2 år.

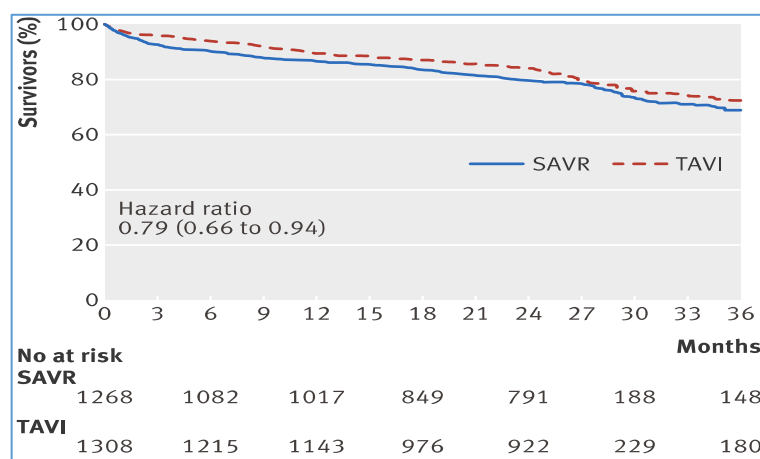
Vid planering av studien användes även "brukarmedverkan" och patienterna framhöll två utfallsmått: smärta och återhämtningstid som kritiskt viktiga inför val av interventionsmetod. Studierna innehöll emellertid ingen information om dessa utfallsmått som därför inte kunde utvärderas.

I Appendix 2 återfinns karaktäristika för de ingående primärstudierna (I-II), "Risk of bias" – (III), tabellering av extraherade event-data (VI) samt utfallet av subgrupps- och känslighetsanalyser (V). Summering av resultat och kalkylerade effekttestimat återfinns i Appendix 3. Vid värdering av evidensen för punkttestimaten har GRADE-metodik använts för att beskriva kvalitén ("the quality of evidence").

Grafen i figur 3 visar skillnaden i överlevnad till förmån för TAVI som manifesterar sig de första 3 till 5 månaderna efter interventionen. Den kalkylerade absoluta effekten är att 30 färre patienter per 1000 avlider inom 2 år. (Absolut effekt: -30, 95%CI: [-49 till -8].)

GRADE: Måttligt stark (Appendix 3).

Figur 3. Kaplan-Meier överlevnadskurva för TAVI vs. SAVR. Endast en studie bidrog med data efter 24 månader. [Siemieniuk 2016.]



Tabell 1. Sammanfattning av fördelar och nackdelar för TAVI vs. SAVR för de analyserade effektmåten. För fler detaljer se Appendix 2: V och Appendix 3.

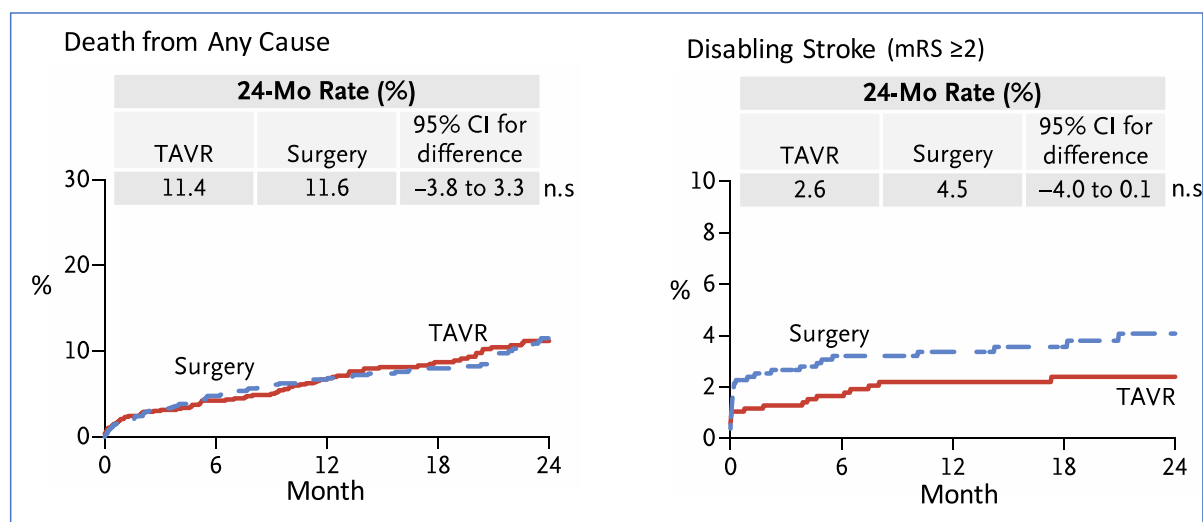
Fördelar TAVI		Nackdelar TAVI	
Mortalitet	-3%	Risk för hjärtsvikt	+6%
Stroke	-2%	Permanent pacemaker	+15%
Akut njurskada	-5%	Reintervention	+1%
Blödning	-24%		
Nytt förmaksflimmer	-18%		
Primär vårdtid	-3d		

Reardon 2017

SURTAVI-studien är en multinationell RCT av hög kvalitet, planerad och finansierad av Medtronic och inriktad på jämförelse mellan TAVI och SAVR på patienter med intermediär risk. Totalt inkluderades vid 87 centra 1746 patienter med allvarig AS mellan 2012 och 2016. Predikerad risk för perioperativ mortalitet var 3% - 15% (STS-PROM = $4,5 \pm 12,6\%$). Efter randomisering och intervention till TAVI eller SAVR följdes patienterna i 24 månader. Primärt effektmått var ett kompositmått av total mortalitet och handikappande stroke (mRS ≥ 2 efter 3 månader). Kompositmåtten var efter 24 månader (modifierad ITT-analys) till fördel för TAVI (12,6%) jämfört med SAVR (14%), diff. -1,4 95%CI: [-5,2 - 2,3].

Komponenterna "all-cause mortality" och "disabling stroke" i det primära effektmåttet framgår var för sig i figur 4. Skillnaden i utfall för stroke yttrar sig inom de 30 första dagarna efter intervention till fördel för TAVI (3,4%) jämfört med för SAVR (5,6%). Mortalitet under samma tidsperiod utföll till fördel för SAVR (1,7%) jämfört med TAVI (2,2%).

Figur 4. TAVI vs. SAVR, patienter med intermediär risk. Mortalitet av alla orsaker och stroke som leder till beroende i vardagen (mRS ≥ 2 efter 30 dagar). [Efter Reardon 2017]



Noteras bör att i båda interventionsgrupperna rapporterades förekomst av "extra" åtgärder som bedömdes som medicinskt nödvändiga i samband med klaffbytet. I TAVI-gruppen utfördes PCI på 14,5% och i SAVR-gruppen gjordes kranskärlskirurgi på 22,1%.

Författarnas samlade presentation av de numeriska utfallen efter 30 dagar, 12 och 24 månader samt utfallen efter 12 månader stratifierat för viktiga subgrupper återfinns i Appendix 4 (I-II).

Rekommendationer från myndigheter och sakkunniga organisationer

1. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård

Uppdatering av nuvarande riktlinjer från 2015 pågår.

2 2016: BMJ Rapid Recommendations

(Vandvik 2016)

Riktlinje för klinisk praxis av allvarlig AS bland patienter med låg, intermediär eller hög risk för perioperativ död. Författat av ett internationellt sammansatt expertteam utan kommersiella eller akademiska intressekonflikter kopplade till TAVI eller SAVR. Underliggande kvalitetsgranskade studier är värderade enligt GRADE-metodik.

Slutsatserna utmynnar i att TAVI, via transfemoral accessväg är en säker metod och har fördelar framför SAVR inte bara för patienter med hög risk för perioperativ mortalitet. Rekommendationen är att val av metod bör innefatta överväganden kring patientens ålder och därmed förväntade kvarvarande livslängd. Valet av intervention bör också styras av patientens preferenser efter att noggrann information om för- och nackdelar för respektive metod delgivits.

En vägledning inför val av TAVI eller SAVR baserat på förväntat estimat, stratifierade för olika patientgrupper återfinns i Appendix 5: I-V.

3 2017 NICE Interventional procedure guidance (IPG586)

(nice.org.uk/guidance/ipg586)

Ny uppdaterad riktlinje för användning av TAVI vid allvarlig AS inom offentligt finansierad vård i UK. Riktlinjerna innehåller förutom en genomgång av indikationerna och proceduren för TAVI, en kondenserad sammanställning av klinisk effektivitet och den vetenskapliga litteraturen. Bakgrundsmaterialet utgörs av en omfattande dokumentation inom ramen för "International Procedures Program" (NICE IP685/3) som i sin tur bygger på en extern systematisk översikt om säkerhet och klinisk effekt ("clinical effectiveness") för TAVI. [Liu 2017.]

I riktlinjerna för TAVI i UK uppställs strikta kriterier för sjukvårdshuvudmannens styrning och granskning, av hur information och samtycke visavi patienterna görs. och på TAVI-teamens kontext, kompetens och beslutsprocesser.

För patienter med hög perioperativ risk ger NICE liksom BMJ m.fl. ett tydligt företräde för TAVI före SAVR. För patienter med intermediär eller låg perioperativ risk ges inget tydligt företräde för någondera metoden. För dessa patienter förlitar NICE sig på att bästa möjliga beslut fattas av de multidisciplinära teamen utifrån patientens individuella förutsättningar och egna önskningsar.

4 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease

Uppdaterade (2017) riktlinjer för diagnostik och behandling av alla hjärtklaffsjukdomar författade av "The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)". [Baumgartner 2017.]

Ekokardiografi med Doppler framhålls som det viktigaste diagnostiska verktyget för diagnostik och värdering av allvarlighetsgrad vid AS. För bedömning av anatomin och dimensionerna av aortaroten skall CT användas. Ett diagnostiskt flödesschema och algoritm till hjälp för bedömning av indikationerna för TAVI eller SAVR finns i Appendix 6: I-II.

Det vetenskapligt underlag som ESC/EACTS använt till riktlinjerna för TAVI vs. SAVR är sammanfattade i Appendix 6. Förutom resultat från tidigare nämnda RCT:n och systematiska översikter refereras till data från 5 internationella register. Se Appendix 6: V.

Sammanfattande riktlinjer från ESC/EACTS

- SAVR rekommenderas för patienter med låg perioperativ mortalitetsrisk (STS eller EuroSCORE II <4%) och avsaknad av annan allvarlig samsjuklighet eller skörhet.
- TAVI rekommenderas för patienter som bedömts som inte lämpliga för SAVR av det multidisciplinära hjärteamet.
- För patienter med förhöjd perioperativ risk (STS eller EuroSCORE II \geq 4%) och annan samsjuklighet som inte finns med i beräkningen är rekommendationen att det multidisciplinära hjärteamet gör individuella bedömningar. För checklista till hjälp vid avvägningen mellan TAVI och SAVR se Appendix 6: III.

Etik

Frågeställningen TAVI vs. SAVR vid AS har inte genomgått etisk analys inom ramen för projektet. Etisk checklista och övervägande härrör från verksamhetens primära beskrivning av frågeställningen.

Etiska risker och påverkan

Principen om "att göra gott" påverkas?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Principen om "att inte skada" påverkas?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Principen om "rättvisa" påverkas?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Patientens människovärde eller autonomi påverkas?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Patientens fysiska eller moraliska integritet påverkas?	<input checked="" type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Resurstillgången påverkas så att nya prioriteringar behövs?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja

Etiska överväganden

Är det rimligt att ha begränsning i omfattningen av en livräddande behandling till en patientkohort som behandlad har mycket god korttids- och långtidsöverlevnad?

Frågan har inte genomgått etisk analys.

Organisation

Interaktion med andra verksamheter

VO Hjärt-Lungmedicin.
VO Thorax (anestesiresurser).
VO IPV (intensivvård och postoperativ vård).

Personal

Vid utökning av TAVI-verksamheten behövs en ökad tillgång till anestesiresurser.

Lokaler

Tillgång till hybrid OP-sal är kritisk för TAVI och en ökad volym TAVI ökar beläggningsgraden på salen på SUS-Lund. Verksamheten har inte flaggat upp för eventuella undanträngningseffekter.

Resursjämförelse TAVI vs. SAVR

Både SAVR och TAVI är resurskrävande högspecialiserade ingrepp. I tabellen nedan ges exempel på specialist- och backupfunktioner som behöver finnas tillgängliga för att säkerställa hög kvalitet och en säker perioperativ vård.

Resource	Extent of requirement	
	TAVI	SAVR
Heart team	+++	++
Surgical backup	+++	N/A
Cardiac anaesthesia	+++	+++
Hybrid suite	++	—
Catheterisation laboratory facility	+++	+
Intensive care unit	++	+++
Coronary care unit	++	+/-
Length of hospital stay (days)†	2-5	5-10
Rehabilitation	++	+++
Follow-up clinic	++	++

*Based on panel expert members experience from practice.
†Estimates reflect current practice according to content experts on the panel. Length of stay was considerably longer in the trials (see infographic).

Tidsaspekter

Kompetens för ingreppet finns redan på SUS och vana vid patientgruppen finns även inom stödjande resurser. Ingen tidsfördröjning vid ökad volym förväntas därför.

Exklusivitet

Kirurgisk behandling av AS med SAVR eller TAVI är högspecialiserad vård som inom RS och Södra sjukvårdsregionen är nivåstrukturerat till SUS.

Uppdrag

Vård av aortstenos och andra hjärtklaffssjukdomar är redan en del av SUS uppdrag inom högspecialiserad vård. En ökning av uppdragsvolymen blir följden om fler patienter kan erbjudas aktiv behandling med TAVI.

Interaktion med andra verksamheter

Verksamheten anför att en ökad användning av TAVI kan frigöra operationssalstid och sängplatser vid verksamhetsområde thorax och kärl, genom att minska behovet av vård på THIVA och/eller vid avdelningen för transplantation och hjärtsjukvård, ATH. Slutsatsen dras med hänvisning till att patienter som behandlats med TAVI kan ges eftervård på hjärtmedicins intensivvårdsavdelning, HIA. Frigjorda vårdplatser vid VO TK skulle då kunna förbättra

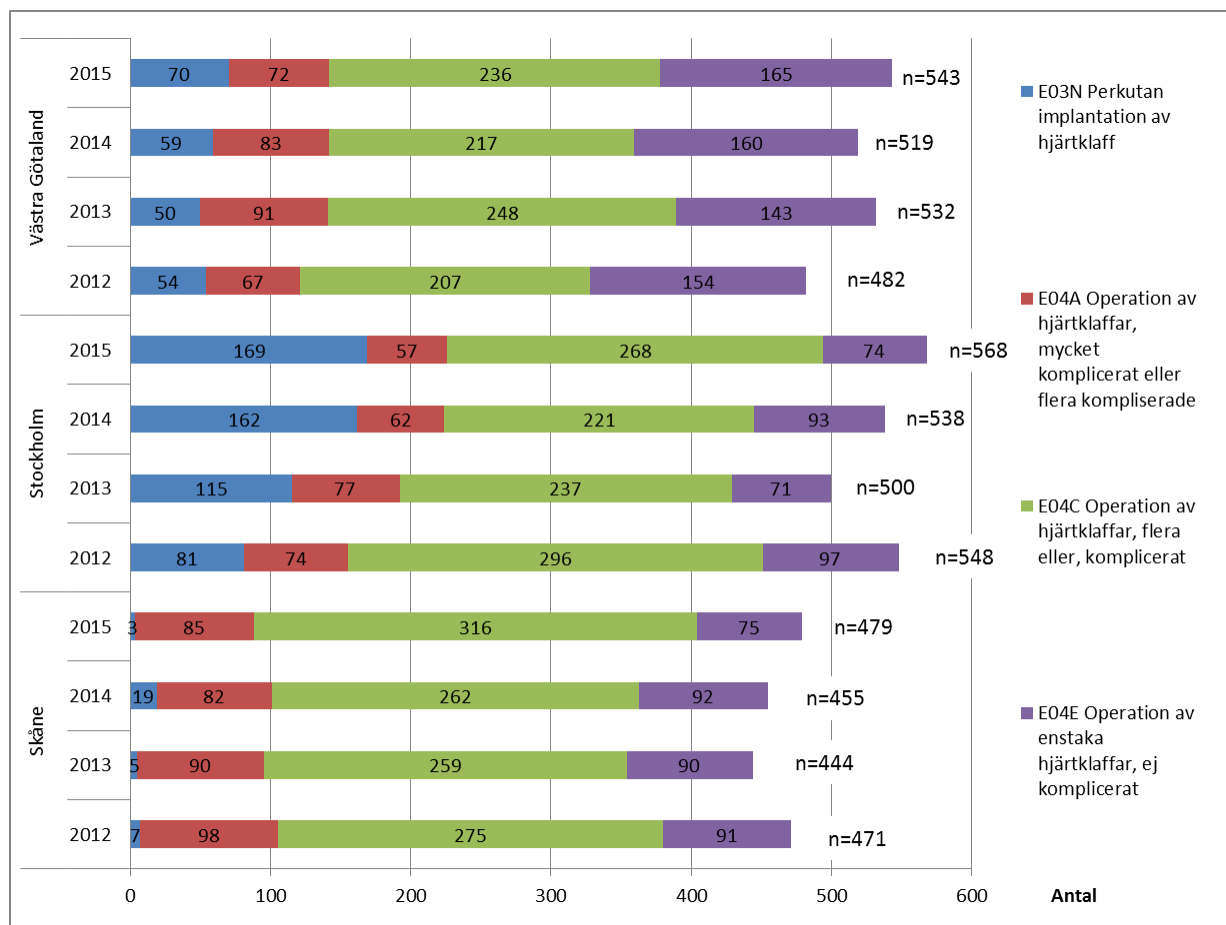
tillgänglighet till hjärtkirurgi. Verksamheten har vidare gjort bedömningen att den totala användningen av HIA inte behöver öka på grund av tillkommande TAVI-patienter då mindre allvarligt sjuka patienter som idag vårdas vid HIA kan flyttas till medicinsk akutvårdsavdelning, MAVA, eller arytmiaavdelningen som också har en lägre kostnad per vård dag än HIA. Verksamheten anför också att en ökad användning av TAVI skulle kunna minska den genomsnittliga kötiden till hjärtkirurgi eftersom färre patienter med AS blir aktuella för öppen hjärtkirurgi och de resurser som krävs för detta. Denna kedja av förändringar i resursutnyttjande som anförts har inte granskats inom ramen för projektet.

Om en ökad användning av TAVI kan frigöra resurser i vårdkedjans olika delar kan det innebära ett minskat problem med köer och därmed ökad patientnytta. Eftersom det finns en betydande kösituation för den aktuella patientgruppen är det troligt att en ökad användning av TAVI inte kan medföra kostnadsbesparingar. Kostnaden för TAVI respektive SAVR presenteras i avsnittet Ekonomi.

Ekonomi

Aktuell ekonomi

Nationell statistik över kirurgiska ingrepp vid allvarlig aortastenosis finns i Socialstyrelsens statistikdatabas och i Perkutana klaffregistret som är en del av kvalitetsregistret Swedeheart. Socialstyrelsens statistikdatabas visar 479 hjärklaffsoperationer för personer folkbokförda i Region Skåne år 2015 och endast enstaka perkutana klaffar enligt DRG-kod E03N (figur 5).¹ Eftersom inte alla hjärklaffsoperationer kunnat klassificeras med DRG-koder speglar underlaget inte hela den aktuella verksamheten. Verksamhetsområde Hjärt- och Lungmedicin, VHOL, vid Skånes universitetssjukhus beräknar att man genomför omkring 700 operationer med klaff- eller kranskärlssjukdom varje år.



Figur 5. Antalet operationer av hjärklaffar i Västra Götalandsregionen, Stockholms läns landsting och Region Skåne för åren 2012–2015. Fyra typer av klaffkirurgi. Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas.

Perkutana klaffregistret i kvalitetsregistret Swedeheart redovisar statistik per behandlande enhet. Denna statistik inkluderar således både det egna landstingets patienter och patienter som remitterats från andra landsting och regioner och som genomgår operation vid respektive sjukhus. Enligt statistiken erbjuds TAVI för närvarande vid åtta sjukhus i Sverige och för år 2016 registrerade man totalt 661 TAVI-ingrepp. Enligt Perkutana klaffregistret genomfördes 105 TAVI-ingrepp i Lund år 2016 vilket kan jämföras med 164 på Karolinska sjukhuset och 91 på Sahlgrenska (figur 6). Ytterligare statistik redovisas i Appendix 7.

¹ Socialstyrelsens statistikdatabas (www.socialstyrelsen.se) klassificerar vårdtillfällena med fullständiga uppgifter om vårdtillfället och patienten. Det betyder att fler operationer kan ha utförts men att det saknats tillräcklig information för att fördela på någon av fyra DRG-koder.

Statistiken från Perkutana klaffregistret visar att det kan finnas regionala skillnader i tillgång till TAVI i Sverige. Enligt Statistiska centralbyråns befolkningsstatistik för år 2016 bodde omkring 26 procent av landets befolkning i åldrarna 65-94 år i Stockholms, Uppsala och Östergötlands län medan universitetssjukhusen i dessa län utförde mer än hälften av alla TAVI-ingrepp i landet. Tretton procent av befolkningen i samma åldersgrupp bodde i Skåne och Skånes universitetssjukhus i Lund utförde knappt 16 procent av det totala antalet TAVI-ingrepp i riket.

	2008		2009		2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016	
	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%	Num-ber	%
Karolinska	36	46,2	50	36,8	48	33,3	69	31,8	83	29,9	97	30,1	132	30,6	155	26,9	164	24,8
Uppsala	.	.	6	4,4	4	2,8	22	10,1	33	11,9	22	6,8	37	8,6	64	11,1	98	14,8
Linköping	7	9,0	26	19,1	24	16,7	38	17,5	46	16,5	62	19,3	74	17,2	89	15,4	105	15,9
Karlskrona	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	2,1	20	3,0
Lund	20	25,6	20	14,7	23	16,0	20	9,2	29	10,4	40	12,4	64	14,8	96	16,6	105	15,9
Sahlgrenska	15	19,2	15	11,0	19	13,2	31	14,3	53	19,1	50	15,5	58	13,5	71	12,3	91	13,8
Örebro	-	-	6	4,4	10	6,9	13	6,0	14	5,0	20	6,2	22	5,1	40	6,9	38	5,7
Umeå	-	-	13	9,6	16	11,1	24	11,1	20	7,2	31	9,6	44	10,2	50	8,7	40	6,1
Total	78	100,0	136	100,0	144	100,0	217	100,0	278	100,0	322	100,0	431	100,0	577	100,0	661	100,0

Figur 6. Antal och andel av TAVI, per klinik och år, 2008-2016. Källa: Swedeheart 2017.

För år 2017 registrerar Perkutana klaffregistret 78 utförda ingrepp i Lund under januari till mitten av september 2017. Prognosen är att Lund kommer att göra totalt drygt 120 TAVI-ingrepp under 2017. (Personlig kommunikation med Matthias Götzberg, Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sektion Kranskärl.) Användningen av TAVI i hela landet beräknas öka med omkring 40% under 2017. Under januari till september 2017 hade 551 TAVI-ingrepp genomförts. Prognosen för helåret 2017 är omkring 900 ingrepp. Ökningen varierar betydligt i landet och Linköping (+10%), Örebro (+18%) och Lund (+18%) har lägst procentuell ökning. Störst prognosticerad procentuell ökning har Stockholm (+65%), Umeå (63%) och Karlskrona (+50%). (Personlig kommunikation med Matthias Götzberg, Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sektion Kranskärl.)

Verksamhetsområde Hjärt- och Lungmedicin har för år 2017 budgeterat för 106 TAVI-ingrepp varav 82 för personer från Region Skåne och resterande 24 personer med remiss från andra landsting och regioner. Ny information om gruppen intermediär operationsrisk har tillkommit under året och fanns inte med då den ursprungliga budgeten gjordes.

Förväntad ekonomi

TAVI-klaffar kostar omkring 177 tkr och till det kommer ytterligare ingreppskostnader motsvarande omkring 100 tkr. Den genomsnittliga kostnaden för TAVI blir då omkring 277 tkr. Verksamheten har också beräknat kostnaden för SAVR utifrån faktiska kostnader för 81 personer som hade perioperativa Eurooints 5-9 och genomgick SAVR under 2016. Patienterna bedömdes av verksamheten kunna motsvara intermediär risk (se även Appendix 7 Ekonomi kompletterande underlag). Den genomsnittliga kostnaden för SAVR var 255 tkr men variationen var betydande mellan patienter. Kostnaden för ett genomsnittligt innerfall med SAVR utan komplikationer var 179 tkr.

Merkostnaden för ett TAVI-ingrepp jämfört med den genomsnittliga kostnaden för SAVR enligt verksamhetens beräkningar är 16 tkr. Det finns en betydande variation i kostnader mellan patienter. Kostnaderna för personer som drabbas av komplikationer blir snabbt höga. Dagens bedömningsinstrument räcker inte för att avgöra på förhand vilka personer som drabbas av komplikationer vid SAVR och inte. Det behövs därför en bedömning av ett multidisciplinärt hjärtteam för en sammanvägd värdering av klinisk status, diagnostisk kartläggning och övervägande av den enskilda patientens förutsättningar.

I linje med resultat från den vetenskapliga litteraturen pekar statistiken från verksamheten på att TAVI medför färre vård dagar och kan därmed frigöra vårdresurser för annan användning. Detta innebär i så fall en möjlig ökad tillgänglighet för andra patientgrupper och en ökad total produktion, under förutsättning att inget annat ändras. Om resurserna används för andra patientgrupper på detta sätt kommer inte de totala vårdplatskostnaderna att minska, men fler personer får nytta av dem.

Appendix 7 redovisar kompletterande underlag om kostnadsberäkningen för TAVI och SAVR.

Hälsoekonomiska analyser

HTA Skåne genomförde en litteratursökning i PubMed för att identifiera ekonomiska utvärderingar som jämför TAVI och SAVR för personer med intermediär operationsrisk. Sökningen identifierade totalt 70 artiklar men ingen av dessa innehöll en ekonomisk utvärdering där både behandling och population avsåg den aktuella frågeställningen. En av de 70 artiklarna presenterade resultaten från en kostnadsanalys [Ailawadi et al. 2016] och en av artiklarna innehöll en analys av patientpreferenser [Lytvyn et al. 2016]. Dessa granskades i fulltext i syfte att ge en bakgrund till beskrivning av kostnader och konsekvenser i ett skånskt perspektiv.

Ailawadi och medförfattare (2016) beskriver kostnader förenade med SAVR respektive TAVI i en amerikansk kontext. Författarna använde sig av "propensity score", metoden för att skapa två jämförbara studiekohorter observationsdata. Kohorterna matchades 1:1 avseende predikterad mortalitetsrisk, opererande kirurg och sjukhus. Jämfört med personer som behandlats med SAVR (n=340) hade personer som fått TAVI (n=340) statistiskt signifikant kortare tid på intensivvårdsavdelning (SAVR: median 62 timmar, TAVR: 48 timmar) och totalt kortare postoperativ vårdtid (SAVR: median 7 dagar, TAVI: 6 dagar). De genomsnittliga totala sjukvårdskostnaderna för TAVI var nära dubbelt så höga jämfört med SAVR (SAVR: medelvärde \$43 974, TAVI: \$81 638) enligt studien.

Det var ingen signifikant skillnad i operationsmortalitet i den amerikanska studien mellan grupperna men den postoperativa sjukligheten var signifikant högre bland SAVR-patienterna. I en delanalys stratifierade författarna SAVR-patienterna i en grupp med intermediär risk (SAVR-IR (n=226)) och en grupp med hög risk (SAVR-HR (n=114)). Denna uppdelning visade att SAVR-HR patienterna hade signifikant högre sjuklighet jämfört med både SAVR-IR och TAVI-patienterna. Detta innebar också högre sjukvårdskostnader i SAVR-HR gruppen jämfört med SAVR-IR gruppen. Sjukvårdskostnaderna för TAVI-patienterna förblev alltså jämförelsevis högre, vilket primärt förklarades av kostnaden för själva klaffprotesen med tillbehör. Klaffprotesen angavs i artikeln kosta 32 500 amerikanska dollar vilket motsvarar omkring 280 tkr , eller omkring 100 tkr mer än Region Skånes nuvarande priser.

Lytvyn och medförfattare (2016) redovisar en systematisk översikt av artiklar över människors värderingar och preferenser inför att genomgå operation för aortastenosis. Översikten fann två studier.

- En kvantitativ studie analyserade vilka mortalitetsrisker patienter var villiga att acceptera förutsatt att full hälsa återficks genom operation. Studien använde den etablerade "standard gamble"-metoden för att skatta preferenser. Analysen omfattade 439 personer varav 40 procent var kvinnor och medelåldern var 75 år. Medianrisken som patienterna var villiga att acceptera var 25% (IQR 25-50%).
- En kvalitativ studie undersökte vilka faktorer som påverkar beslutet att bli bedömd för eventuell TAVI-operation genom att intervjua nio män och sex kvinnor. Dessa hade en medianålder på 86 år. Från intervjuerna framkom sex områden som viktiga: 1) graden av symtom, 2) patienternas tidigare sjukvårdserfarenheter, 3) förväntningar, 4) sjukvårdssystem, 5) logistiska hinder och facilitatorer samt 6) skyldigheter och ansvar.

Mot bakgrund av den variation i värdering och preferenser som patienter ger uttryck för inför en eventuell operation av aortastenoser drar författarna av den systematiska översikten slutsatsen att behandlingsriktlinjer ska vara tydligt uttalade endast i de fall fördelarna tydligt överväger eventuella nackdelar/skada.

Ekonomiska konsekvenser av nya effekter resultat

Avsnittet om evidensprövning i föreliggande utlåtande redovisar att TAVI jämfört med SAVR kan ha både fördelar och nackdelar. Nedan utvidgas sammanfattningen i tabell 1 på sidan 19 med bedömning om förväntade konsekvenser för resursanvändning i sjukvården och i samhället i ett bredare perspektiv. De fördelar som listas i tabell 1 för TAVI förväntas kunna kopplas till ökad patientnytta medan de listade nackdelarna minskar patientnyttan. För att göra en bedömning av den förväntade sammanvägda påverkan på patientnytta behövs en modellbaserad analys som kan belysa patientnytta på kort och lång sikt inklusive osäkerhet i evidensen för olika modellparametrar genom att inkludera både den förväntade effektstorleken dess konfidensintervall. Det ligger utanför ramen för detta utlåtande att genomföra en modellbaserad analys. Nedan följer en kvalitativ bedömning med några efterföljande kommentarer.

Tabell 2. Utveckling av tabell 1 (sidan 19).

Fördelar TAVI	Ekonomiska konsekvenser		Nackdelar TAVI	Ekonomiska konsekvenser	
	Hälso- och sjukvården	Kommunal omsorg		Hälso- och sjukvården	Kommunal omsorg
Mortalitet -3%			Risk för hjärtsvikt +6%	↑	
Stroke -2%	↓	↓	Permanent pacemaker +15%	↑	
Akut njurskada -5%	↓		Reintervention +1%	↑	
Blödning -24%	↓				
Nytt förmaksflimmer -18%	↓				
Primär vårdtid -3d	↓				

TAVI och SAVR påverkar resursanvändning och kostnader i hälso- och sjukvården och kan även påverka resursbehov i den kommunala omsorgen till följd av skillnader i frekvens av vissa komplikationer.

För hälso- och sjukvården tillkommer skillnader i resursanvändning som direkt kan hänföras till operationstillfället med TAVI och SAVR. Därtill kommer skillnader i resursanspråk under sjukhusvistelsen och i eftervården som är relaterade till komplikationer som kan kopplas till ingreppen. Varje komplikation kan förväntas öka resursanvändningen och som framgår av tabell 2 ovan kan TAVI förväntas minska hälso- och sjukvårdens kostnader för sammanlagt fyra typer av komplikationer och även att den primära sjukhusvistelsen blir kortare. En kortare sjukhusvistelse frigör resurser som kan användas för andra patientgrupper. VHOL bedömer exempelvis att det finns väntelister och köer inom verksamheten som kan minskas om färre vårdplatsdagar tas i anspråk av SAVR-patienter. TAVI kan också leda till högre kostnader till följd av tre listade komplikationer inklusive behov av nytt ingrepp.

Storleken på kostnadspåverkan beror på två faktorer: hur vanlig komplikationen är och vilka insatser som behövs för att behandla komplikationen. En minskad risk för stroke kan förväntas minska kostnaderna för såväl hälso- och sjukvården som i kommunal omsorg. Region Skånes tidigare utvärdering av trombektomi vid stroke presenterade data från det svenska kvalitetsregistret Riksstroke som visar storleken på påverkan i kommunal omsorg efter stroke.

Dessa data visar att bland dem som på grund av stroke blir beroende i sin vardag enligt klassificering med skalan modified Rankin scale (mRS 3 - mRS 5)² minskar andelen som kan bo kvar i eget boende. I åldersgruppen 75–84 år hade exempelvis mer än var femte person med mRS 3 vid 3 månader fått särskilt boende (23%), och andelen steg till 41% vid mRS 4 och 88% vid mRS 5. En plats i särskilt boende beräknas kosta över 700 tkr per år. Hur stor ökningen i kostnader blir för kommunal omsorg beror på hur fördelningen blir över mRS. En minskning av andelen personer med stroke och mRS>2 med omkring 2% enligt tabell 2 kan användas i ett illustrativt exempel. Om hälften av dem som drabbas av stroke behöver särskilt boende motsvarar det en minskad statistisk kostnad i kommunal omsorg på 7 tkr för medelpatienten (1% av 700 tkr).

² Inom strokesjukvården används skattningsskalan modified Rankin Scale för att beskriva personens beroende vardagliga aktiviteter. Skalan användes som utfallsmått i de randomiserade prövningarna för trombektomi vid stroke, se till exempel Berkhemer et al. (2015).

Implementering

Checklista

Kontexten är förberedd?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Stöd finns från ledarskapet?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
"Facilitators" är identifierade?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Uppföljningsplan finns?	<input type="checkbox"/> Nej	<input type="checkbox"/> Ja
Metoden är en strategisk satsning?	<input type="checkbox"/> Nej	<input checked="" type="checkbox"/> Ja

Kontext

Verksamheten har använt TAVI sedan flera år och är väl förberedd.

Ledarskap

Stöd finns för en breddning av indikationsområdet och därmed ökad volym.

"Facilitators"

Inget behov, då verksamheten är väl förberedd.

Uppföljning

Uppföljning av TAVI förväntas ske inom ramen för nationella kvalitetsregister. Viktigt att registreringen förbereds för att kunna utvärdera utfallet efter risknivå.

Kunskapsluckor

Identifierade kunskapsluckor

Cost effectiveness för svenska förhållanden är inte väl undersökt.

Skillnad mellan tekniskt olika TAVI-klaffar och fabrikat är inte dokumenterade. Långtidseffekter och hållbarhet för TAVI-klaffar > 5 år är ännu inte tillräckligt studerat.

Smärta vid intervention TAVI vs. SAVR är en fråga brukarhåll (UK) önskad information. Uppföljning av dessa parametrar bör därför göras systematiskt.

Återhämtningstid är också en fråga brukarhåll önskad information. Bör följas upp.

För patienter med hög perioperativ risk och med kort förväntad kvarvarande livslängd p.g.a. hög ålder kan palliativ hjärtsjukvård vara ett alternativt behandlingserbjudande. Patienternas inställning bör systematiskt beforeskas.

FoU projekt

Verksamheten har inte rapporterat någon pågående forskning kring TAVI.

Appendix 1

Publikationsöversikt

Fråga/projekt

TAVI – kateterburen behandling av aortastenosis (aortaklaffimplantation)

Källor, databaser

HTA-sites, NICE, Embase.com (Elsevier, inkl. Medline), Embase (Ovid), Cochrane Library.

Söktermer

transcatheter aortic valve implantation (Emtree) OR TAVI
OR
transcatheter aortic valve replacement (MeSH) OR TAVR
AND
surgical aortic valve replacement (MeSH: Aortic Valve Stenosis – aortaklaffförträngning)

Sökstrategi Embase (Ovid)

Litteratursökning i Embase (Ovid) 2017-10-06 efter systematiska översikter och meta-analyser.
Begränsning till publikationsår 2014-current.

#1 exp transcatheter aortic valve implantation/ 13462
#2 limit 1 to (meta analysis or "systematic review") 409
#3 limit 2 to yr="2014 -Current" 346
#4 limit 3 to (conference abstract or editorial or letter or note) 128
#5 3 NOT 4 218

Resultat 218 träffar

Sökstrategi PubMed – hälsoekonomi

Litteratursökning i PubMed 2017-05-03 efter hälsoekonomiska utvärderingar och TAVI.

#1 cost-effect*[Title/Abstract]	103473
#2 cost-util*[Title/Abstract]	3629
#3 "cost eff*" [Title/Abstract]	1
#4 ICER[Title/Abstract]	2635
#5 QALY[Title/Abstract]	6176
#6 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	105629
#7 ("transcatheter aortic valve") OR TAVI	5816
#8 6 AND 7	70

Resultat 70 träffar

(För mer information se avsnittet "Hälsoekonomiska analyser" där 2 av de 70 artiklarna kommenteras.)

Appendix 2

I. Characteristics of studies included in review of transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. [Siemieniuk 2016.]

Trial	No randomized	Longest follow-up (months)	TAVI valve	No of women (%)	Mean (SD) age (years)	Mean (SD) risk score*	No (%) of patients					
							Low risk (score <4%)	NYHA class III or IV	Diabetes	Atrial fibrillation	Kidney disease	COPD
STACCATO	72	3	Edwards SAPIEN balloon expanding	49 (70.0)	81.0 (4.0)	3.3 (1.4)	NR	34 (48.6)	4 (5.7)	NR	NR	2 (2.9)
US Pivotal	795	36	Medtronic CoreValve self expanding	372 (46.8)	83.4 (6.7)	7.4 (3.1)	75 (9.4)	686 (86.3)	308 (38.7)	351 (44.3)	100 (12.7)	88 (11.1)
NOTION	280	24	Medtronic CoreValve self expanding	131 (46.8)	79.1 (4.8)	3.0 (1.6)	~230 (81.8)	131 (46.8)	54 (19.3)	74 (26.7)	3 (1.1)	33 (11.8)
PARTNER 2A	2032	24	Edwards SAPIEN XT balloon expanding	924 (45.5)	81.6 (6.7)	5.8 (2.0)	~136 (6.7)	1558 (76.7)	730 (35.9)	671 (33.0)	104 (5.1)	627 (30.9)

NR=not reported; NYHA=New York Heart Association; COPD=chronic obstructive pulmonary disease.
*STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality) risk score.

II. Additional study characteristics.

Study	Number of centres	Study design	TAVI n randomized n treated	SAVR n randomized n treated	TAVI approach (n % transfemoral) (n % transsubclavian) (n % transapical) (n % transaortic)	n CAD (%)	n prior CABG (%)	n prior PCI (%)	n PVD (%)	n prior pacemaker (%)
STACCATO	2	RCT	36 34	36 34	0 0 70 (100) 0	NR	NR	NR	5 (7.1)	NR
US Pivotal	45	RCT	394 390	401 357	323 (82.8) 67 (17.2)* 0 0	603 (75.8)	238 (29.9)	285 (35.8)	332 (42.1)	175 (22.0)*
NOTION	3	RCT	145 139	135 135	137 (96.5) 5 (3.5) 0 0	14 (5.0)**	NR	23 (8.2)	15 (5.4)	11 (3.9)
PARTNER 2A	57	RCT	1011 994	1021 944	775 (76.7) 0 174 (17.2) 62 (6.1)	1379 (67.9)	500 (24.6)	556 (27.4)	618 (30.4)	241 (11.9)

TAVI, transcatheter aortic valve insertion; CAD, coronary artery disease; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; PVD, peripheral vascular disease; RCT, randomized controlled trial; NR, not reported;
*Pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator
**Prior myocardial infarction

III. Risk of bias of included studies.

[Siemieniuk 2016.]

	US Pivotal	STACCATO	PARTNER 2A	NOTION	
	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	-	-	-	-	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	-	-	-	-	Blinding of data collectors
	-	-	+	-	Blinding of outcome adjudicators
	+	-	-	-	Data analyst blinding
	-	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)*
	+	+	-	+	Selective reporting (reporting bias)**
	-	-	-	-	Intention to treat analyses available: NYHA class
	-	-	+	-	Intention to treat analyses available: All other outcomes
	-	+	-	-	Free from industry funding
	-	-	-	-	Patient involvement

Risk of bias judgments for individual studies

NYHA, New York Heart Association

*>10% of patients missing

**The PARTNER 2A trial did not report health-related quality of life in their initial publication, despite it being a prespecified outcome

IV. Abstracted event numbers and patients evaluated at longest follow-up.

[Siemieniuk 2016.]

	STACCATO		US Pivotal		NOTION		PARTNER 2A All		PARTNER 2A Transfemoral subgroup		PARTNER 2A Transapical subgroup	
	TAVI events/n	SAVR events/n	TAVI events/n	SAVR events/n	TAVI events/n	SAVR events/n	TAVI events/n	SAVR events/n	TAVI events/n	SAVR events/n	TAVI events/n	SAVR events/n
Mortality	4/34	0/36	126/381	160/359	11/142	10/134	166/992	170/1021	108/775	124/775	58/236	46/246
Stroke	3/34	1/36	45/378	58/329	5/136	7/128	91/992	85/995	62/753	67/758	29/239	18/237
Bleeding*	1/34	1/36	72/378	144/329	16/142	28/134	169/992	471/1021	101/732	341/758	68/260	130/263
Major vascular complications	5/34	1/36	27/378	7/329	8/142	2/134	86/992	55/995	69/775	34/775	17/236	21/246
Atrial fibrillation	--	--	71/386	121/337	30/142	79/134	110/992	273/995	55/775	211/775	55/236	62/246
Acute kidney injury	1/34	0/36	24/378	54/329	1/142	9/134	36/992	57/995	18/751	45/757	18/241	12/238
Aortic valve reintervention	--	--	9/378	1/329	0/136	0/128	13/992	5/995	9/775	5/775	4/236	0/246
Myocardial infarction	--	--	9/378	7/329	7/136	8/128	33/992	37/995	21/775	29/775	12/236	8/246
Permanent pacemaker insertion	2/34	1/36	102/378	46/329	55/136	5/128	114/992	96/995	85/775	77/775	29/236	19/246
NYHA class ≥3	4/30	4/36	13/146	15/195	4/123	4/114	74/737	45/649	--	--	--	--
Aortic regurgitation**	--	--	13/190	0/139	19/123	1/112	49/600	4/514	--	--	--	--

*Life threatening or disabling bleeding. **Moderate or severe aortic regurgitation

V. Subgroup and sensitivity analyses.

[Siemieniuk 2016.]

Subgroup	Studies	I ²	Relative effect (95% CI)*	Interaction P
Mortality				
Transfemoral	3	0.0**	HR: 0.79 (0.66 to 0.94)	0.015
Transapical***	2	0.0**	HR: 1.34 (0.91 to 1.97)	
Balloon expandable	2	22.4**	HR: 0.93 (0.75 to 1.15)	0.35
Self-expanding	2	0.0**	HR: 0.79 (0.62 to 1.00)	
Lower risk***	2	43.3**	HR: 0.95 (0.37 to 2.29)	0.85
Higher risk	2	27.4**	HR: 0.86 (0.73 to 1.01)	
Without STACCATO	3	0.0**	HR: 0.85 (0.73 to 1.00)	
Stroke				
Transfemoral	3	0.0	0.80 (0.63 to 1.01)	0.012
Transapical	2	0.0	1.67 (0.97 to 2.87)	
Balloon expandable	2	0.0	1.09 (0.83 to 1.45)	0.033
Self-expanding	2	0.0	0.68 (0.48 to 0.95)	
Lower risk	2	33.9	1.08 (0.27 to 4.40)	0.77
Higher risk	2	74.7	0.86 (0.55 to 1.36)	
Without STACCATO	3	52.4	0.85 (0.58 to 1.23)	
Acute kidney injury				
Transfemoral	3	0.0	0.38 (0.27 to 0.54)	<0.001
Transapical	2	0.0	1.54 (0.77 to 3.07)	
Balloon expandable	2	0.0	0.65 (0.43 to 0.98)	0.169
Self-expanding	2	34.1	0.30 (0.11 to 0.84)	
Lower risk	1	68.3	0.46 (0.02 to 12.80)	0.96
Higher risk	2	59.8	0.50 (0.31 to 0.81)	
Without STACCATO	3	57.9	0.45 (0.26 to 0.79)	
Life-threatening or disabling bleeding				
Transfemoral	3	70.9	0.39 (0.29 to 0.54)	0.037
Transapical	2	0.0	0.53 (0.42 to 0.67)	
Balloon expandable	2	0.0	0.37 (0.32 to 0.43)	0.125
Self-expanding	2	0.0	0.45 (0.36 to 0.56)	
Lower risk	2	0.0	0.55 (0.32 to 0.97)	0.23
Higher risk	2	21.5	0.39 (0.34 to 0.45)	
Without STACCATO	3	20.7	0.40 (0.34 to 0.47)	
Heart failure symptoms				
Transfemoral	3			--
Transapical	1			
Balloon expandable	2	0.0	OR: 1.36 (1.10 to 1.68)	0.41
Self-expanding	2	0.0	OR: 1.15 (0.83 to 1.60)	
Lower risk	2	0.0	OR: 1.24 (0.75 to 2.05)	0.86
Higher risk	2	0.0	OR: 1.30 (1.08 to 1.57)	
Without STACCATO	3	0.0	OR: 1.29 (1.08 to 1.55)	
Permanent pacemaker insertion				
Transfemoral	3	92.2	2.45 (1.06 to 5.78)	0.64
Transapical	2	0.0	1.62 (0.95 to 2.76)	
Balloon expandable	2	0.0	1.20 (0.93 to 1.55)	>0.99
Self-expanding	2	92.5	4.23 (0.77 to 23.62)	
Lower risk	2	35.5	6.88 (1.75 to 27.05)	0.039
Higher risk	2	81.5	1.50 (0.94 to 2.41)	
Without STACCATO	3	91.8	2.50 (1.13 to 5.52)	

HR, hazard ratio; OR, odds ratio

*Relative risk unless otherwise specified. All relative effects are presented as transcatheter aortic valve insertion (TAVI) versus surgical aortic valve replacement (SAVR).

**I² is reported from pooling of study-level data

***Estimate from a fixed-effects stratified Cox regression model because the random effects (shared frailty) model was too complex for the data.

Subgroup analyses were not possible for atrial fibrillation, permanent pacemaker insertion, aortic valve reintervention, myocardial infarction, or moderate/severe aortic regurgitation because there were not at least 2 in each study.

Appendix 3

Summary of findings and absolute effect estimates with GRADE-ing of quality of evidence for effect.

Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk. [Siemieniuk 2016.]

Outcome (timeframe*)	Study results (95% CI) and measurements	Absolute effect estimates (per 1000)†			Difference (95% CI)	Certainty in effect estimates (quality of evidence)	Summary
		SAVR	TAVI				
Transfemoral TAVI							
Mortality‡ (2 years)	HR 0.79 (0.66 to 0.94). Based on data from 2576 patients in 3 studies; follow up 2 years	152	122		-30 (-49 to -8)	Moderate (serious imprecision)	Probably reduces risk
Stroke (2 years)	RR 0.80 (0.63 to 1.01). Based on data from 2576 patients in 3 studies; follow up 2 years	99	79		-20 (-37 to 1)	Moderate (serious imprecision)	Probably reduces risk
Acute kidney injury (2 years)	RR 0.38 (0.27 to 0.54). Based on data from 2576 patients in 3 studies; follow-up 2 years	85	32		-53 (-62 to -39)	High	Reduces risk
Life threatening or disabling bleeding (2 years)	RR 0.39 (0.29 to 0.54). Based on data from 2576 patients in 3 studies; follow-up 2 years	413	161		-252 (-293 to -190)	High	Reduces risk
Transapical TAVI							
Mortality‡ (2 years)	HR 1.34 (0.91 to 1.97). Based on data from 552 patients in 2 studies; follow up 2 years	196	253		57 (-16 to 153 more)	Moderate (borderline inconsistency and serious imprecision: I ² =45%, wide CI)	Might increase risk
Stroke (2 years)	RR 1.67 (0.97 to 2.87). Based on data from 552 patients in 2 studies; follow up 2 years	67	112		45 (-2 to 125)	Moderate (serious imprecision: wide CI)	Probably increases risk
Acute kidney injury (2 years)	RR 1.54 (0.77 to 3.07). Based on data from 552 patients in 2 studies; follow up 2 years	43	66		23 (-10 to 89)	Low (serious imprecision and inconsistency)	Might increase risk
Life threatening or disabling bleeding (2 years)	RR 0.53 (0.42 to 0.67). Based on data from 552 patients in 2 studies; follow up 2 years	413	219		-194 (-240 to -136)	High	Reduces risk
TAVI v SAVR (outcomes consistent for both TAVI approaches)							
Atrial fibrillation (2 years)	RR 0.43 (0.35 to 0.52). Based on data from 3058 patients in 3 studies; follow-up 2 years	312	134		-178 (-203 to -150)	High	Reduces risk of new onset
Heart failure symptoms (NYHA ≥II) (2 years)	OR 1.29 (1.08 to 1.55). Based on data from 2146 patients in 4 studies; follow-up 2 years	330	389		59 (17 to 103)	High	Increases risk
Moderate/severe heart failure symptoms (NYHA ≥III) (2 years)	OR 1.29 (1.08 to 1.55). Based on data from 2146 patients in 4 studies; follow-up 2 years	69	87		18 (5 to 34)	Moderate (serious imprecision)	Increases risk
Aortic valve reintervention (2 years)	RR 3.25 (1.29 to 8.14). Based on data from 3058 patients in 3 studies; follow-up 2 years	3	10		7 (1 to 21)	Moderate (serious imprecision: wide CI. Rated down for indirectness because follow-up period not long enough)	Probably increases risk
Permanent pacemaker insertion (2 years)	RR 2.46 (1.17 to 5.15). Based on data from 3128 patients in 4 studies; follow-up 2 years	92	226		134 (16 to 382)	High (I ² =88% but not rated down because all studies suggested benefit)	Increases risk
Myocardial infarction (2 years)	RR 0.87 (0.59 to 1.29). Based on data from 3128 patients in 4 studies; follow-up 2 years	36	31		-5 (-15 to 10)	Moderate (serious risk of bias: inadequate blinding of outcome assessors)	Might have little or no impact
Health related quality of life (2 years)	Measured by: difference from baseline in KCCQ score. Minimal important difference 5 points. Scale: 0-100 (high better). Based on data from 797 patients in 1 study (US Pivotal); follow-up 2 years	Mean 18.7 points	Mean 22.2 points		3.5 (-1.9 to 8.9)	Low (serious risk of bias and serious imprecision)	Might have little or no impact
Length of index admission§	Measured by scale (lower better). Based on data from 2032 patients in 1 study	Median 12.0 days	Median 8.0 days		-4.0 (-5 to -3)	High	Reduces length of stay
HR=hazard ratio, RR=relative risk, OR=odds ratio, NYHA=New York Heart Association, KCCQ=Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Median follow-up †Unless otherwise specified. ‡Age adjusted baseline risk of death for ages 75-85, calculated from baseline risk of death with SAVR in a linked meta-analysis of observational studies. ¹³ §Calculated from baseline risk of death with SAVR in linked meta-analysis of observational studies. ¹³							

Appendix 4

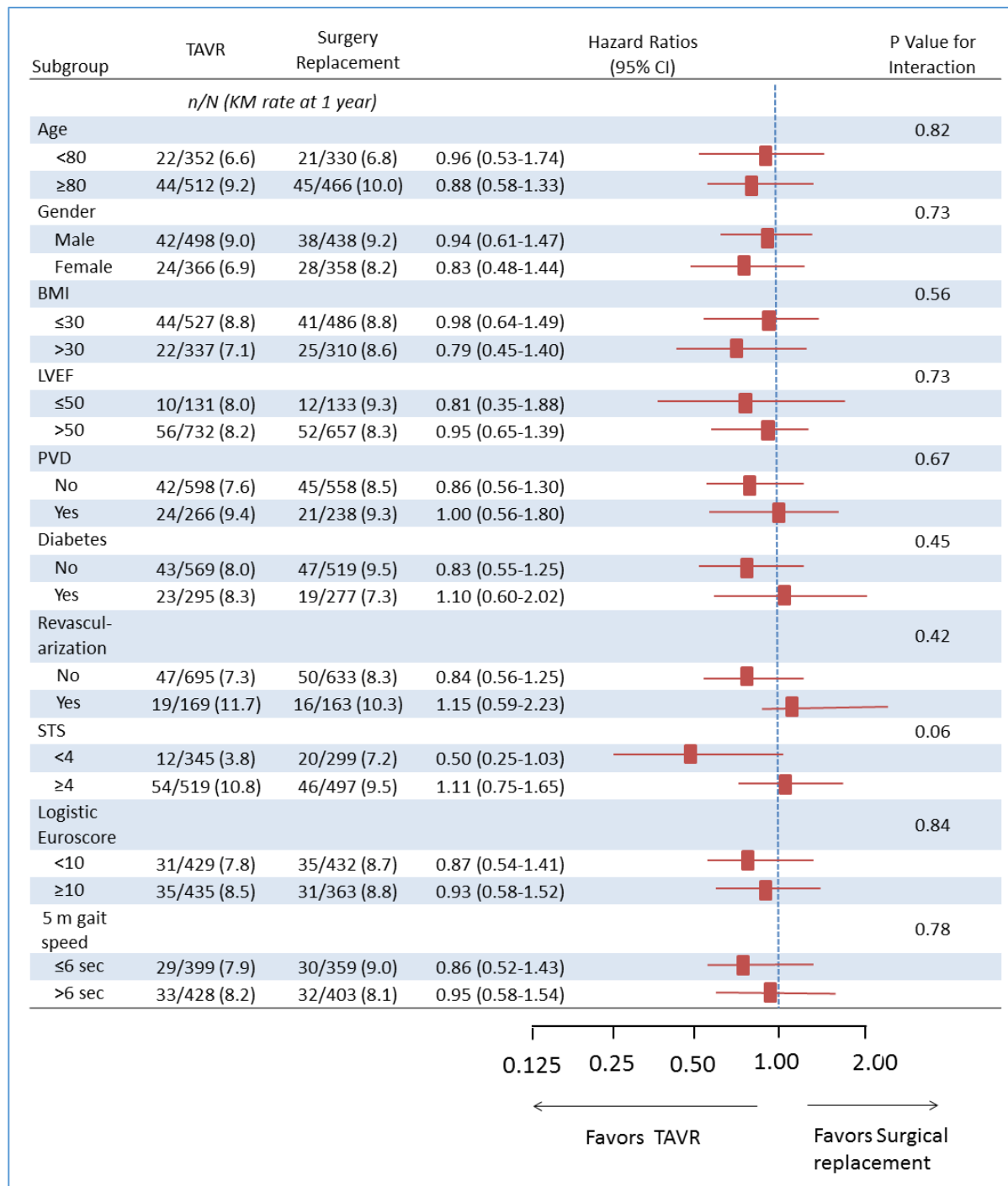
I. Clinical outcome at 30 Days, 12 month and 24 month (Modified Intention-to-Treat Population). *
 [Reardon 2017.]

Outcome	30 Days			12 Months			24 Months		
	TAVR	Surgery	95% Credible Interval	TAVR	Surgery	95% Credible Interval	TAVR	Surgery	95% Credible Interval
Death from any cause or disabling stroke	2.8	3.9	-2.8 to 0.7	8.1	8.8	-3.5 to 2.1	12.6	14.0	-5.2 to 2.3
Death from any cause	2.2	1.7	-0.9 to 1.8	6.7	6.8	-2.7 to 2.4	11.4	11.6	-3.8 to 3.3
Cardiovascular	2.0	1.7	-1.0 to 1.6	4.8	5.5	-2.9 to 1.5	7.7	8.0	-3.3 to 2.6
Valve-related	0.1	0.1	-0.3 to 0.3	0.1	0.3	-0.7 to 0.3	0.2	0.4	-0.9 to 0.5
Aortic-valve reintervention	0.9	0.2	-0.1 to 1.4	2.1	0.5	0.4 to 2.7	2.8	0.7	0.7 to 3.5
All stroke and TIA	4.5	6.5	-4.2 to 0.3	8.2	8.6	-3.1 to 2.4	10.0	11.0	-4.2 to 2.2
All stroke	3.4	5.6	-4.2 to -0.2	5.4	6.9	-3.9 to 0.9	6.2	8.4	-5.0 to 0.4
Disabling	1.2	2.5	-2.6 to 0.1	2.2	3.6	-3.1 to 0.4	2.6	4.5	-4.0 to 0.1
Nondisabling	2.2	3.1	-2.5 to 0.6	3.7	3.9	-2.2 to 1.7	4.4	4.7	-2.6 to 1.9
TIA	1.5	1.1	-0.7 to 1.5	3.2	2.0	-0.4 to 2.8	4.3	3.1	-0.9 to 3.2
Myocardial infarction	0.9	1.0	-1.0 to 0.9	2.0	1.6	-0.9 to 1.8	2.8	2.2	-1.1 to 2.4
Hospitalization for aortic-valve-related disease	2.9	4.2	-3.1 to 0.5	8.5	7.6	-1.8 to 3.6	13.2	9.7	0.1 to 7.0
MACCE	5.7	7.4	-4.0 to 0.7	13.2	12.8	-2.9 to 3.7	18.6	18.6	-4.2 to 4.2

* Values are estimated incidence (median of the posterior probability distribution, as calculated by means of Bayesian analysis) with the 95% credible interval for the difference between groups. MACCE denotes major adverse cerebrovascular and cardiovascular events and includes death from any cause, myocardial infarction, all stroke, and reintervention.

II. All-cause mortality or disabling stroke at 1 year for subgroups.

[Reardon 2017.]

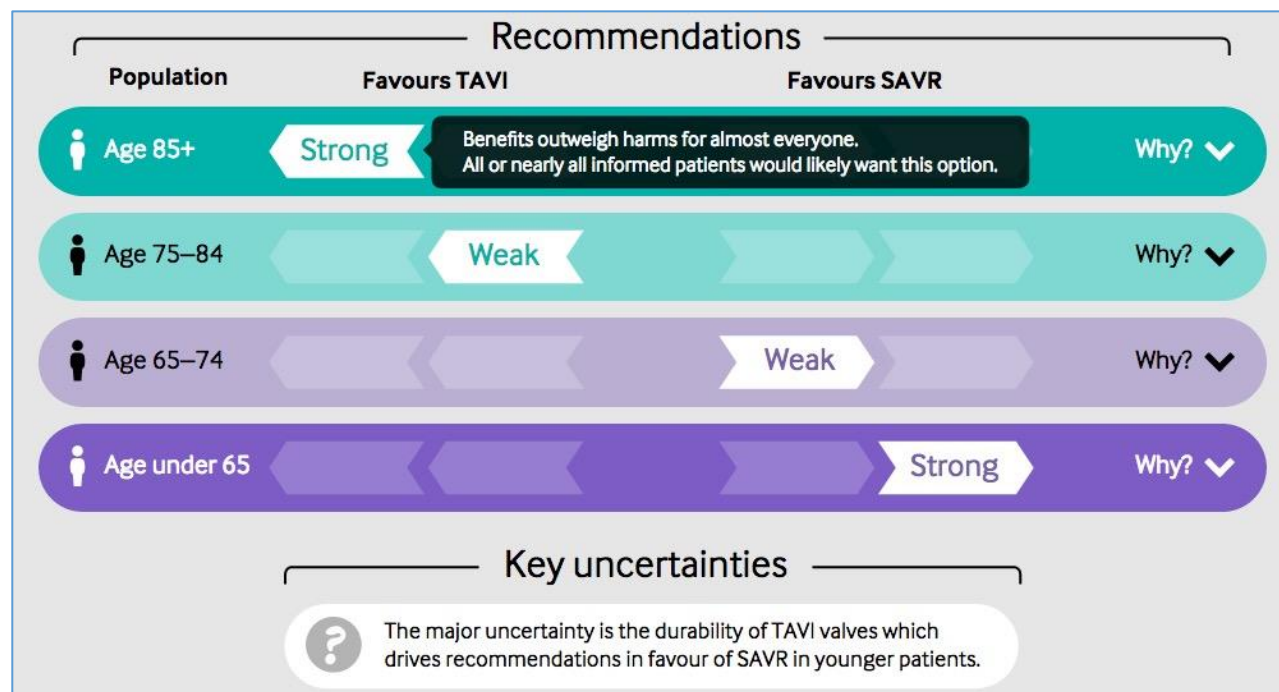


Appendix 5

BMJ

I. Sammanfattande rekommendation TAVI vs. SAVR.

[Vandvik 2016.]

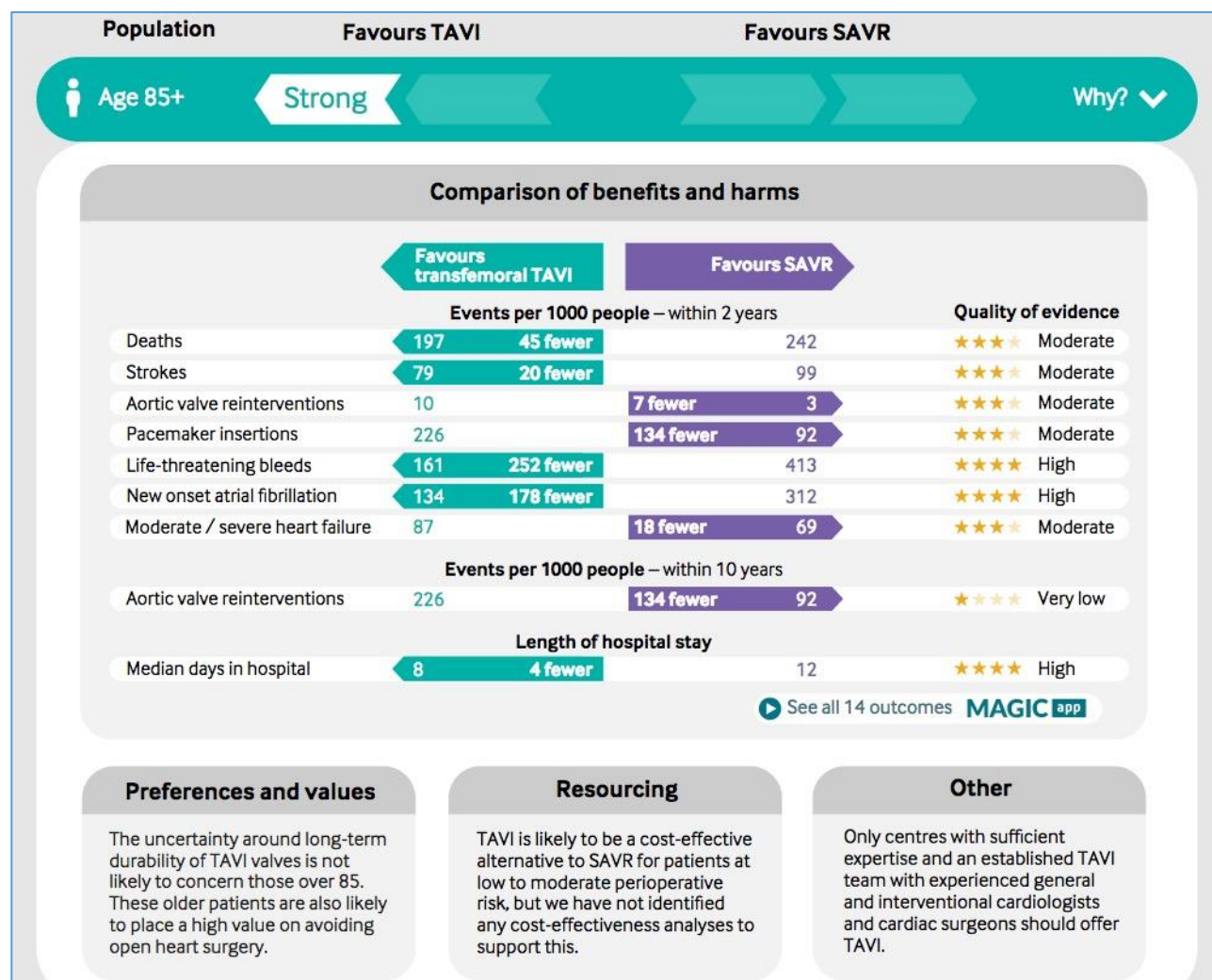


Fullständigt underlag för rekommendationerna finns publicerat online på MAGIC [Making GRADE the Irresistible Choice] och som supplement (BMJ 2016;354:i5085).

<http://www.bmj.com/content/354/bmj.i5085?tab=related#datasupp>

Detaljerade punktestimat för 14 effektmått se [Länk](#)

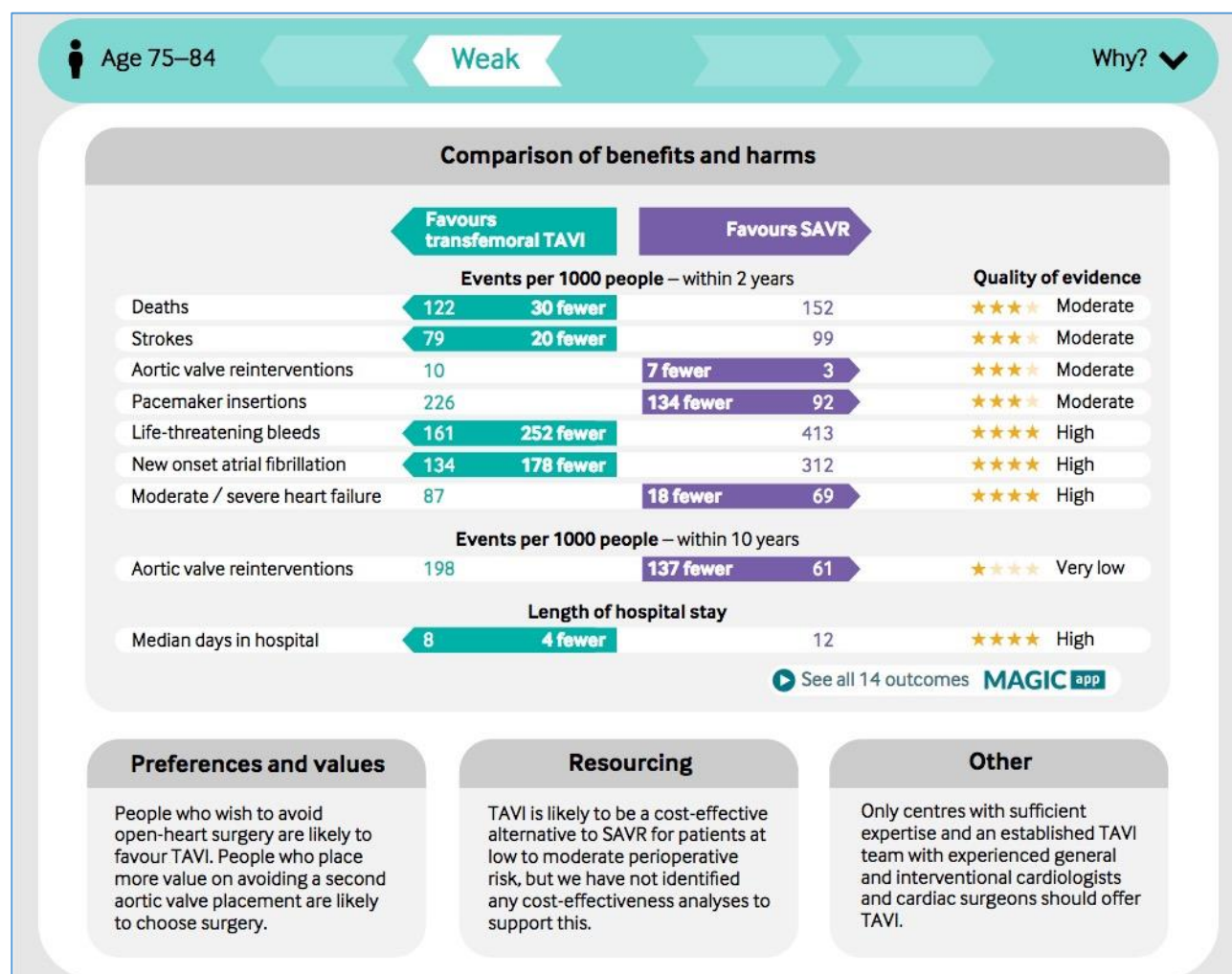
II. Åldersstratifierad rekommendation patienter > 85 år. [Vandvik 2016.]



Detaljerade punktestimat för alla 14 effektmått se [Länk](#)

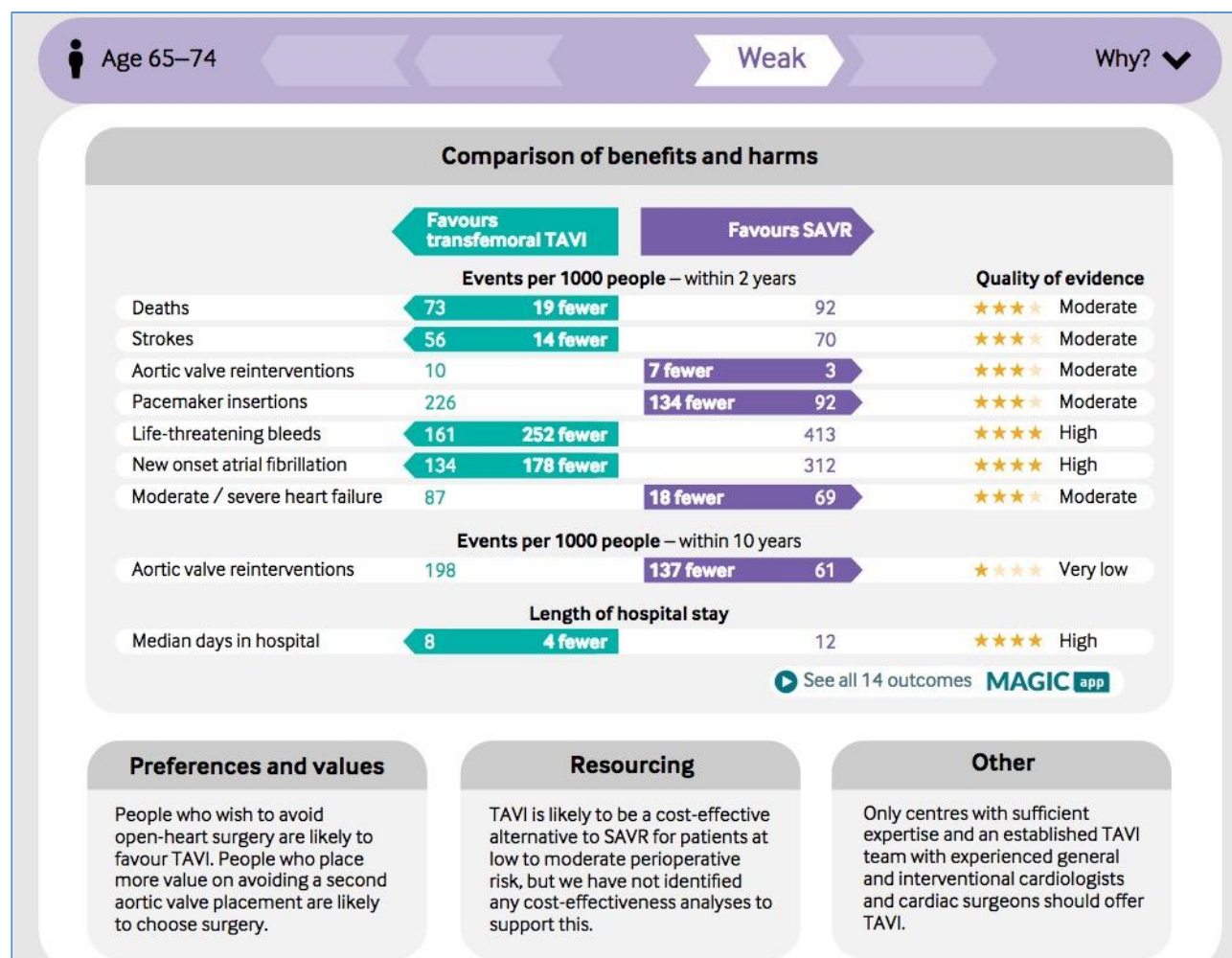
III. Åldersstratifierad rekommendation patienter 75 - 84 år.

[Vandvik 2016.]



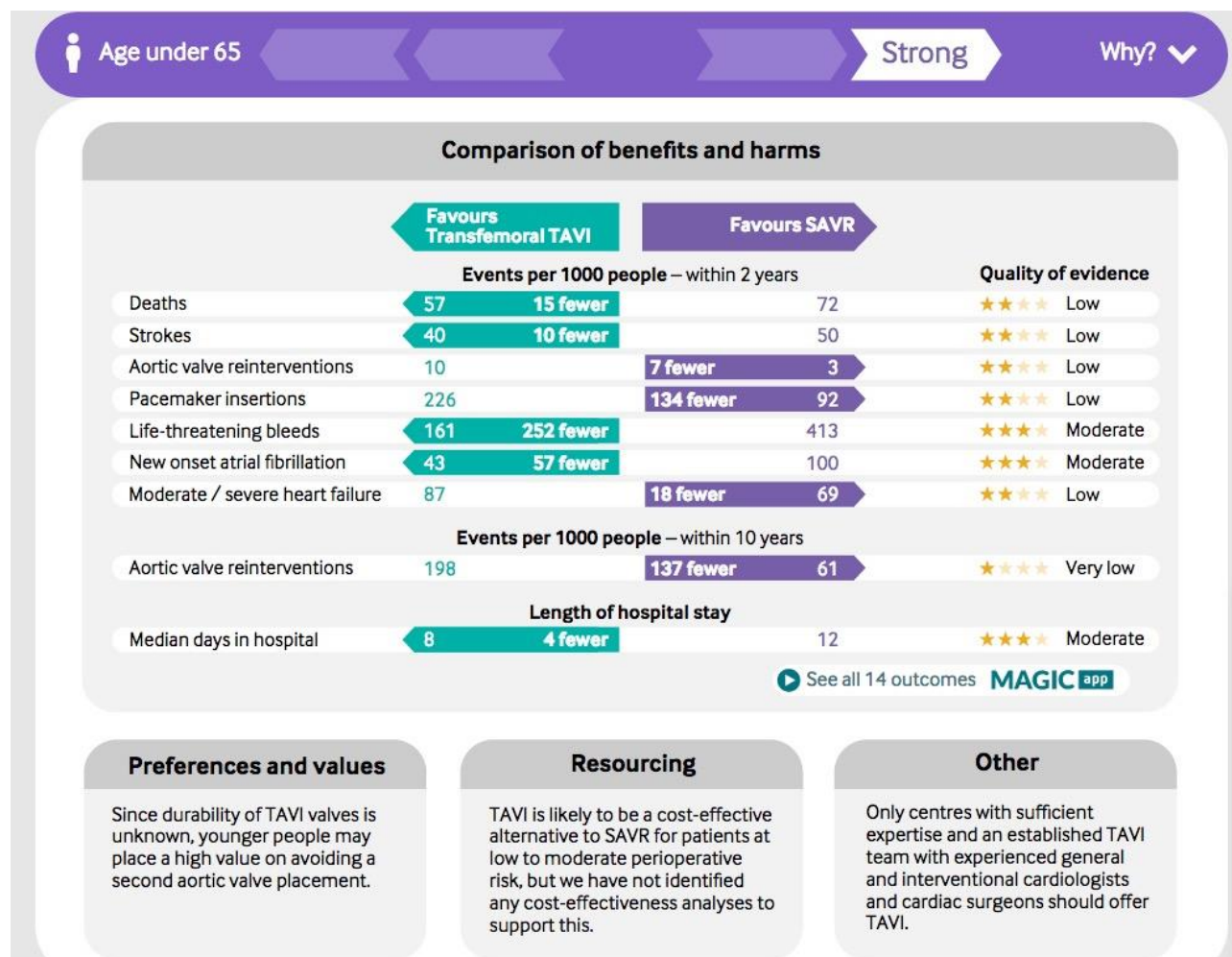
Detaljerade punktestimat för alla 14 effektmått se [LÄNK](#)

IV. Åldersstratifierad rekommendation patienter 65-74 år. [Vandvik 2016.]



Detaljerade punkttestimat för alla 14 effektmått se [LÄNK](#)

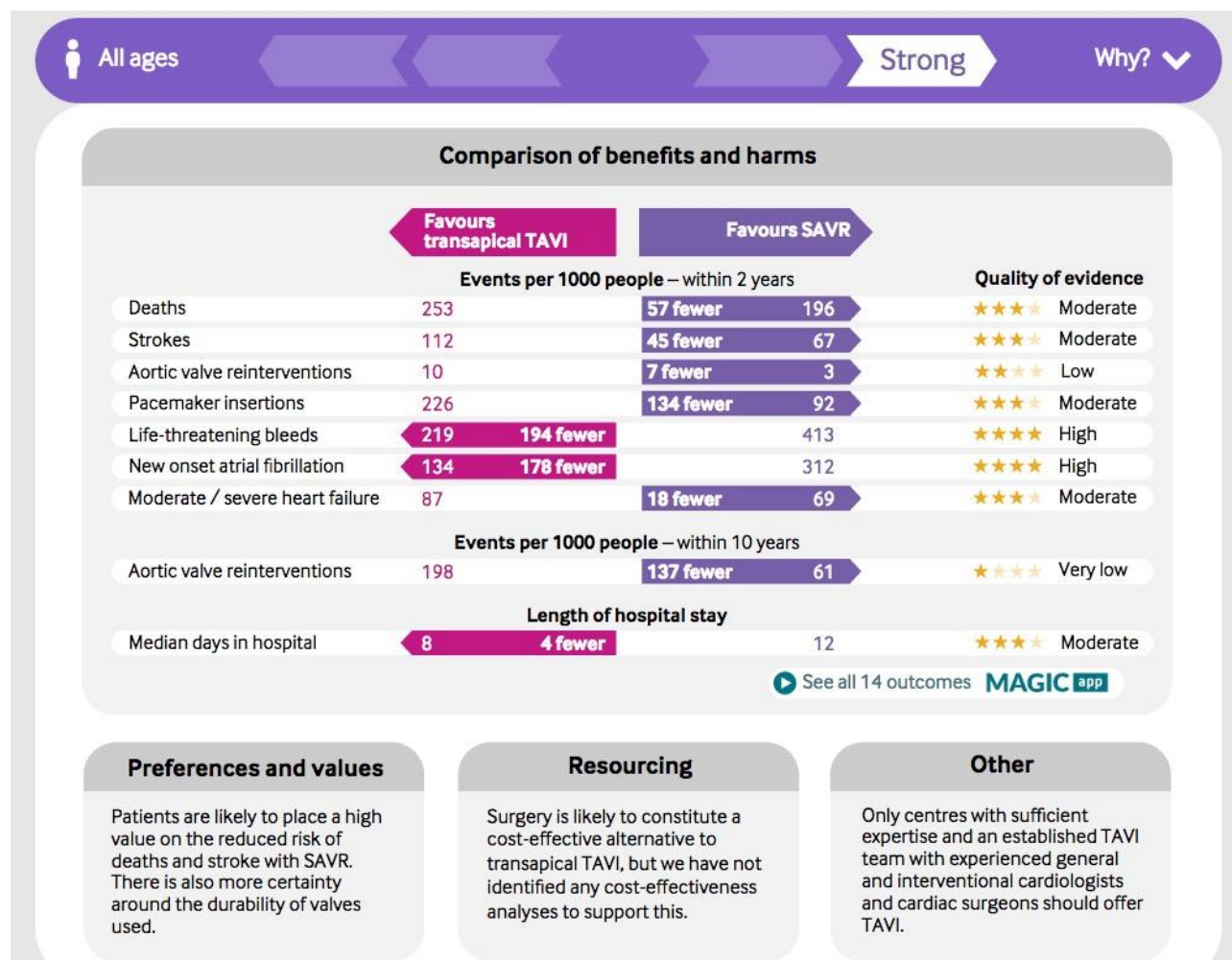
V. Åldersstratifierad rekommendation för patienter < 65 år. [Vandvik 2016.]



Detaljerade punktestimat för alla 14 effektmått se [LÄNK](#)

VI. Rekommendation för patienter som saknar femoral accessväg för TAVI.

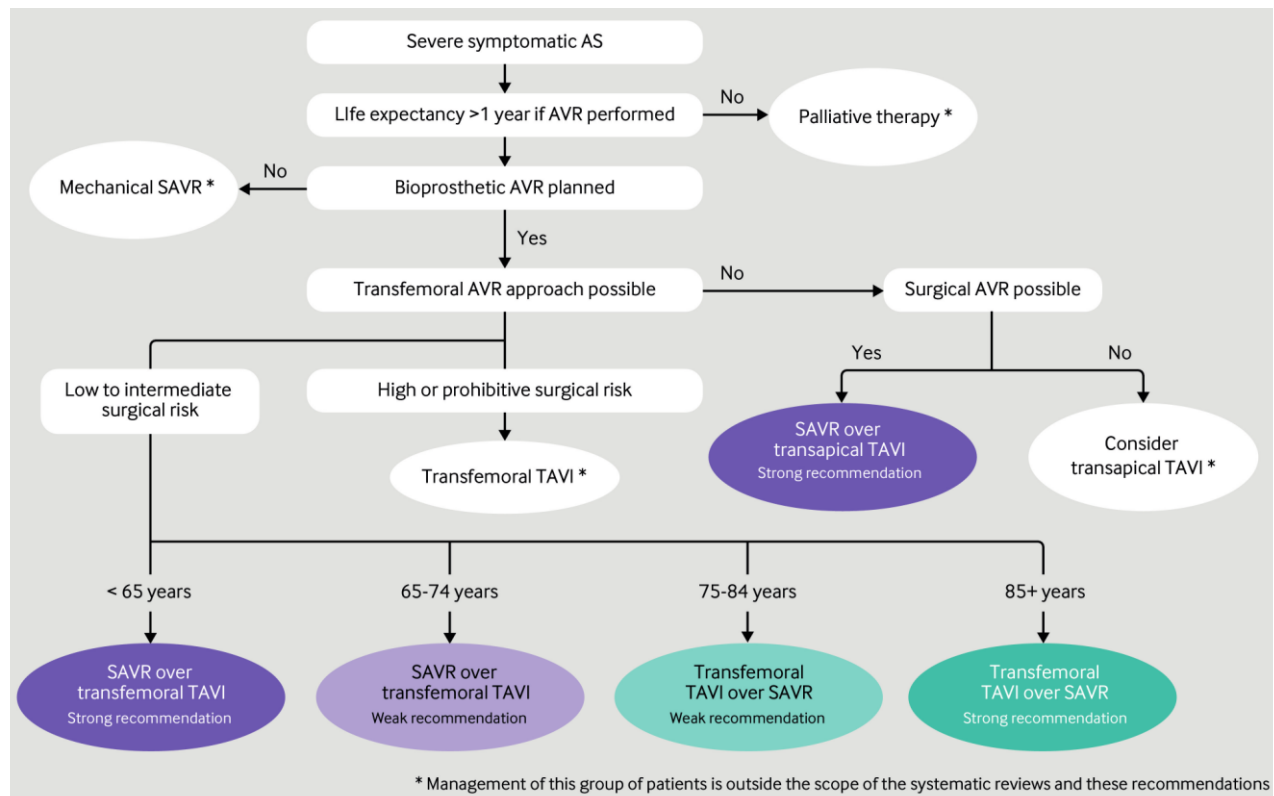
[Vandvik 2016.]



Detaljerade punktestimat för 14 analyserade effektmått se [LÄNK](#)

VII. Flödeschema för handläggning av patient med allvarlig aortastenos.

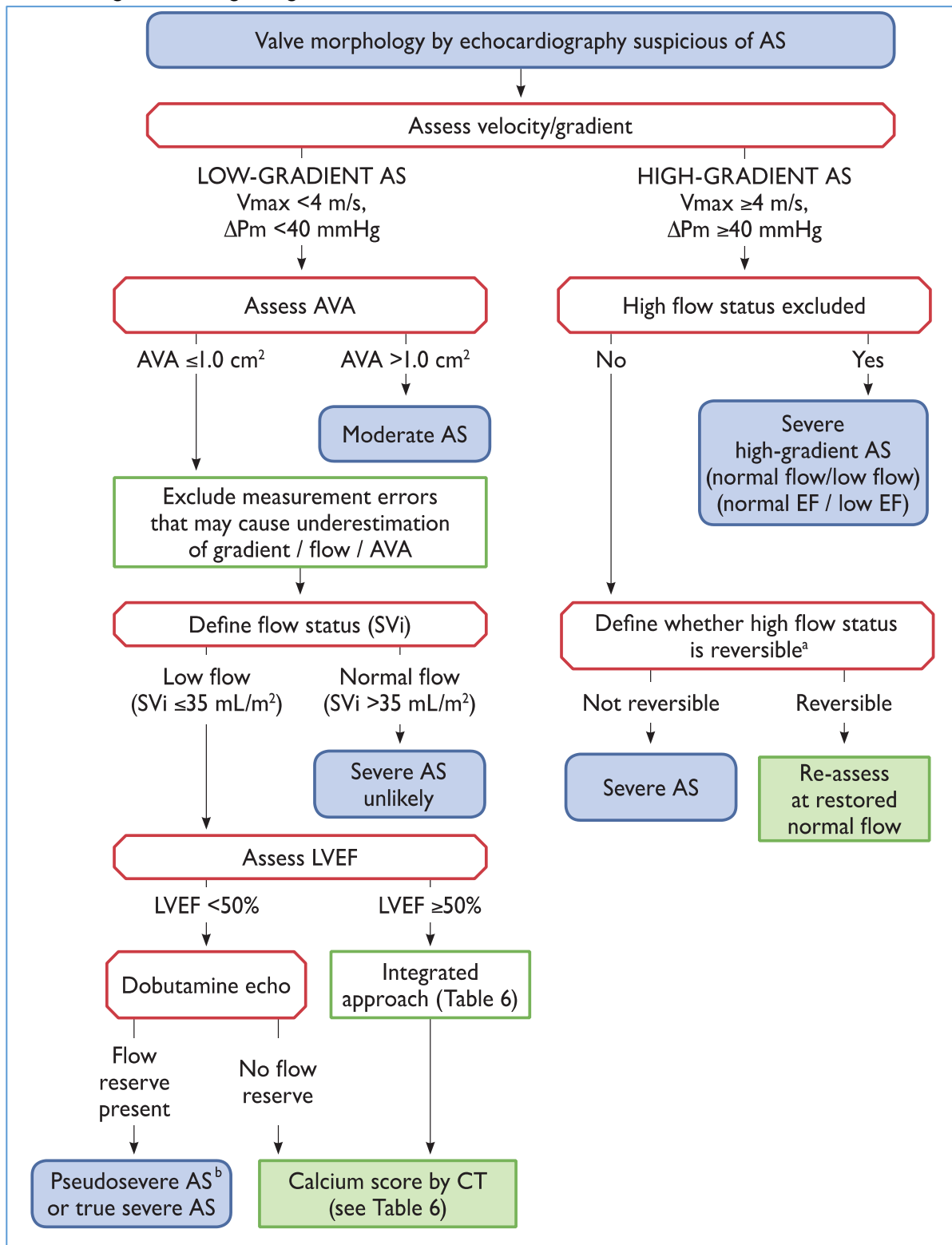
[Vandvik 2016.]



Appendix 6

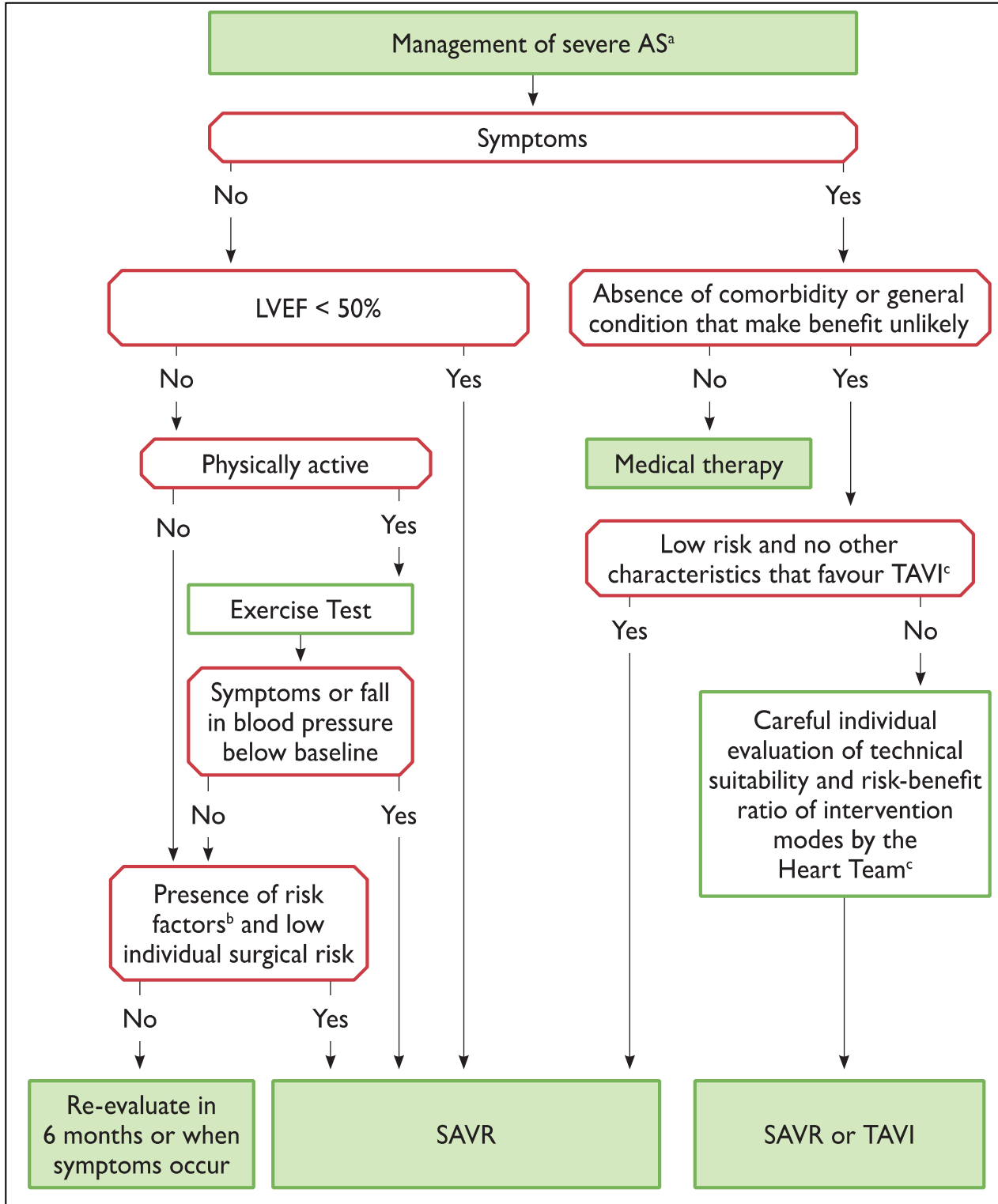
ESC/EACTS

I. Värdering av allvarlighetsgrad vid AS.



Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91.

II. Algoritm för val av intervention vid allvarlig AS.



Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91.

III. Checklista att överväga inför val av intervention.

	Favours TAVI	Favours SAVR
Clinical characteristics		
STS/EuroSCORE II <4% (logistic EuroSCORE I <10%) ^a		+
STS/EuroSCORE II ≥4% (logistic EuroSCORE I ≥10%) ^a	+	
Presence of severe comorbidity (not adequately reflected by scores)	+	
Age <75 years		+
Age ≥75 years	+	
Previous cardiac surgery	+	
Frailty ^b	+	
Restricted mobility and conditions that may affect the rehabilitation process after the procedure	+	
Suspicion of endocarditis		+
Anatomical and technical aspects		
Favourable access for transfemoral TAVI	+	
Unfavourable access (any) for TAVI		+
Sequelae of chest radiation	+	
Porcelain aorta	+	
Presence of intact coronary bypass grafts at risk when sternotomy is performed	+	
Expected patient–prosthesis mismatch	+	
Severe chest deformation or scoliosis	+	
Short distance between coronary ostia and aortic valve annulus		+
Size of aortic valve annulus out of range for TAVI		+
Aortic root morphology unfavourable for TAVI		+
Valve morphology (bicuspid, degree of calcification, calcification pattern) unfavourable for TAVI		+
Presence of thrombi in aorta or LV		+
Cardiac conditions in addition to aortic stenosis that require consideration for concomitant intervention		
Severe CAD requiring revascularization by CABG		+
Severe primary mitral valve disease, which could be treated surgically		+
Severe tricuspid valve disease		+
Aneurysm of the ascending aorta		+
Septal hypertrophy requiring myectomy		+

Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91.

IV. TAVI vs. SAVR. Summary of findings from randomized clinical trials.

	PARTNER A (high risk)		PARTNER 2 (intermediate risk)		CoreValve™ (high risk)		NOTION trial (intermediate/low risk)		SURTAVI (intermediate risk)	
	TAVI	SAVR	TAVI	SAVR	TAVI	SAVR	TAVI	SAVR	TAVI	SAVR
<i>n</i>	348	351	1011	1021	394	401	145	135	879	867
Mean age (years)	83.6	84.5	81.5	81.7	83.2	83.5	79.2	79.0	79.8	
Female (%)	42.2	43.3	45.8	45.2	46.4	47.1	46.2	47.4	43	
STS score (%)	11.8	11.7	5.8	5.8	7.3	7.5	2.9	3.1	4.5	
Log ES (%)	29.3	29.2	–	–	17.6	18.4	8.4	8.9	11.7	
Prosthetic valve	SAPIEN™	n/a	SAPIEN™ XT	n/a	CoreValve™	n/a	CoreValve™	n/a	CoreValve™	n/a
30-day mortality (%)	3.4	6.5	3.9	4.1	3.3	4.5	2.1	3.7	2.2	1.7
30-day stroke/TIA (%)	5.5	2.4*	5.5	6.1	4.9	6.2	1.4	3.0	3.4	5.6
Aortic incompetence moderate + severe (%)	13.1	1.7*	3.7	–	10.0	1.0*	15.3	1.8*	5.3	0.6*
New-onset pacemaker implantation (%)	3.8	3.6	8.5	6.9	19.8	7.1*	34.1	1.6*	25.9	6.6*
Major vascular complication (%)	11.0	3.2*	7.9	5.0*	5.9	1.7*	5.6	1.5	6.0	1.1*
Major bleeding (%)	9.3*	19.5	10.4	43.4*	28.1	34.5	11.3*	20.9	12.2	9.3
Acute kidney injury (%)	2.9	3.0	1.3	3.1*	6.0*	15.1	0.7*	6.7	1.7*	4.4
New-onset atrial fibrillation (%)	8.6*	16	9.1	26.4*	11.7*	30.5	16.9*	57.8	12.9*	43.4
1-year mortality (%)	24.3	26.8	12.3	12.9	14.2*	19.1	4.9	7.5	6.7	6.8
2-year mortality (%)	33.9	35.0	16.7	18.0	22.2	28.6			11.4	11.6
5-year mortality (%)	67.8	62.4	–	–	–	–	–	–	–	–
Selective patient inclusion	Yes		Yes		Yes		Yes, 17.8% of eligible patients		Yes	
Others			In patients eligible for transfemoral access, TAVI resulted in a significantly lower rate of death or disabling stroke (HR 0.79)		Patients were considered 'high risk' by heart team decision		Study underpowered		Patients with STS score 3–15% included	

* = $p < 0.01$ versus control group.

Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 2017;38(36):2739–91.

V. TAVI. Summary of findings from multiple international registers.

	TVT registry (USA)	UK TAVI registry	Italian TAVI registry (OBSERVANT)	France 2	GARY (German aortic valve registry)
<i>n</i>	12,182	3980	1652/259	3195	15,964
Years of inclusion	Nov 2011–Jun 2013	2007–2012	Dec 2010–Jun 2012	Jan 2010–Oct 2011	Jan 2011–Dec 2013
Age (years)	84	81.3±7.6	82/81.4	82.7±7	81±6
Female (%)	52	52.7	58.5/52.9	49	54
STS score (%)	7.1	–	–	14.4	6.4
Log ES (%)	–	21.9	14.1/15.5	21.9	23.3
30-day mortality (%)	7.0	6.3	5.7/8.2	9.7	5.2
Aortic incompetence moderate + severe (%)	8.5	12.0	–	16.3	5.5
New-onset pacemaker implantation (%)	6.6	5.9 (SAPIEN™); 20.1 (CoreValve™)	–	15.6	18.2
Major vascular complication (%)	6.4	3.5	–	4.7	–
Major bleeding (%)	3.5	–	–	5.7	11.4
Acute kidney injury (%)	5.5	–	–	–	3.6
New-onset atrial fibrillation (%)	6.0	–	–	–	6.4
1-year stroke (%)	4.1	2.6	–	2.3	2.6
1-year mortality (%)	23.7	18.3	13.1	24	20.5
2-year mortality (%)	–	27.2	–	–	–
5-year mortality (%)	–	53.1	–	–	–
All-comers inclusion	Yes	Yes	Participating hospitals	Yes	Yes (patient informed consent required)
Valves	SAPIEN™, CoreValve™	SAPIEN™, CoreValve™	–	SAPIEN™, CoreValve™	SAPIEN™ ~52%; CoreValve™ ~38%; Acurate, Lotus, JenaValve®, Direct flow, Portico ~10%
Follow-up rate	~65%	92%	–	–	98%
Others	Ongoing registration	Ongoing registration	Numbers are given for TF/TA approach	–	Ongoing registration

Baumgartner H, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739–91.

VI. Klaffyta och tryckgradient relaterat till allvarlighetsgrad vid AS. [ACC/AHA 1998.]

Degree of stenosis	Mean valvular gradient (mmHg)	Valve area (cm ²)
Trivial	< 10	< 2
Mild	10–29	1.5–2
Moderate	30–49	1–1.5
Severe	> 50	< 1
Critical	> 50	< 0.7

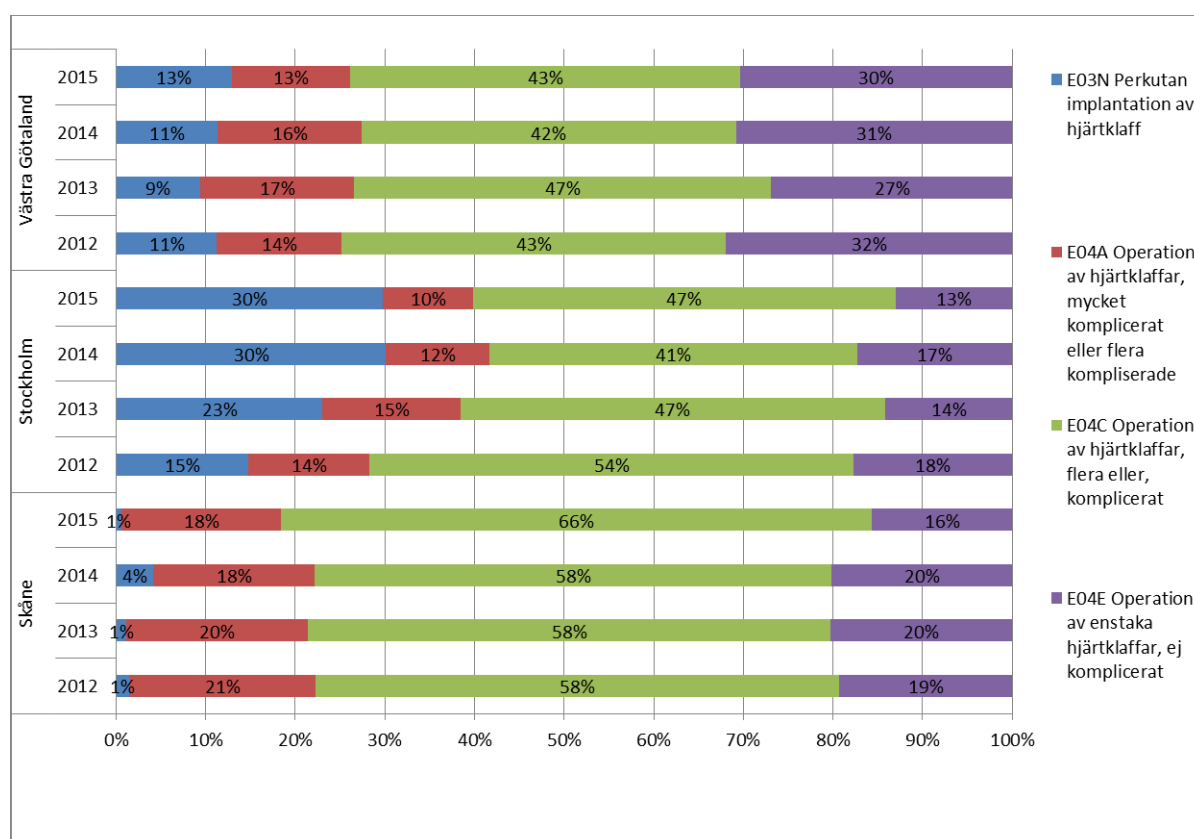
ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the ACC/AHA. Task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1486–1588.

Appendix 7

Ekonomi kompletterande underlag

Nationell statistik kirurgiska ingrepp vid hjärklaffssjukdom

Enligt Socialstyrelsens statistikdatabas hade Region Skåne 424 personer i slutenvården och 2820 personer i den öppna specialistvården med aortastenosis (ICD 10 I35 Icke reumatisk aortaklaffssjukdom) år 2016. Det finns också statistik över antalet personer som erhållit kirurgiskt ingrepp för hjärklaffssjukdom enligt någon av fyra DRG-koder som inkluderar TAVI och SAVR.³ Den senast tillgängliga DRG-statistiken⁴ från år 2015 registrerade 479 hjärklaffsoperationer i Region Skåne varav 3 med perkutan implantation (TAVI). Enligt denna statistik tycks Skåne använda TAVI vid förhållandevis färre ingrepp i aortaklaffarna än de två andra storstadsregionerna (figur A7:1). Socialstyrelsens statistik redovisas efter behandlade patienters folkbokföringskommun vilket innebär att patienter från andra landsting redovisas under sina respektive hemlandsting även om de behandlats i Region Skåne.



Figur A7:1. Procentuell fördelning av fyra typer av klaffkirurgi i Västra Götalandsregionen, Stockholms läns landsting och Region Skåne för åren 2012-2015.

Perkutana klaffregistret är en del av kvalitetsregistret Swedeheart och redovisar statistik per behandlande enhet. Den statistiken inkluderar således både patienter från det egna landstinget och patienter från andra landsting. Enligt statistiken erbjuds för närvarande TAVI i åtta landsting i

³ Socialstyrelsens "Nationella riktlinjer – Utvärdering 2015 Hjärtsjukvård. Vårdkonsumtion och kostnader" (Bilaga C) redovisar användningen av kirurgiska ingrepp uppdelat på fyra DRG-koder som är aktuella vid hjärklaffssjukdom. De fyra DRG-koderna var E03N Perkutan implantation av hjärklaff, E04A Operation av hjärklaffar, mycket komplicerat eller flera komplicerade, E04C Operation av hjärklaffar, flera eller, komplicerat, E04E Operation av enstaka hjärklaffar, ej komplicerat. Socialstyrelsens rapport redovisade data för kalenderåret 2013.

⁴ Socialstyrelsens statistikdatabas. DRG-statistik. Nedladdat 2017-09-14 från www.socialstyrelsen.se. Statistiken omfattar bara fall med komplett registrering för att kunna göra DRG-klassificering.

Sverige och för år 2016 registrerades totalt 661 TAVI-ingrepp. Enligt Perkutana klaffregistret genomfördes 105 TAVI-ingrepp i Lund år 2016 vilket kan jämföras med 164 på Karolinska sjukhuset och 91 på Sahlgrenska.

Verksamhetsområde Hjärt- och Lungmedicin, VHOL, vid Skånes universitetssjukhus rapporterar att man genomför omkring 700 operationer med klaff- eller koronorsyndrom varje år. Perkutana klaffregistret registrerar 78 ingrepp i Lund januari till september 2017. (Personlig kommunikation med Matthias Götberg, Verksamhetsområde Hjärt- och lungmedicin, Sektion Kranskärl.) Prognosen för 2017 är att Lund kommer att göra totalt drygt 120 TAVI-ingrepp.

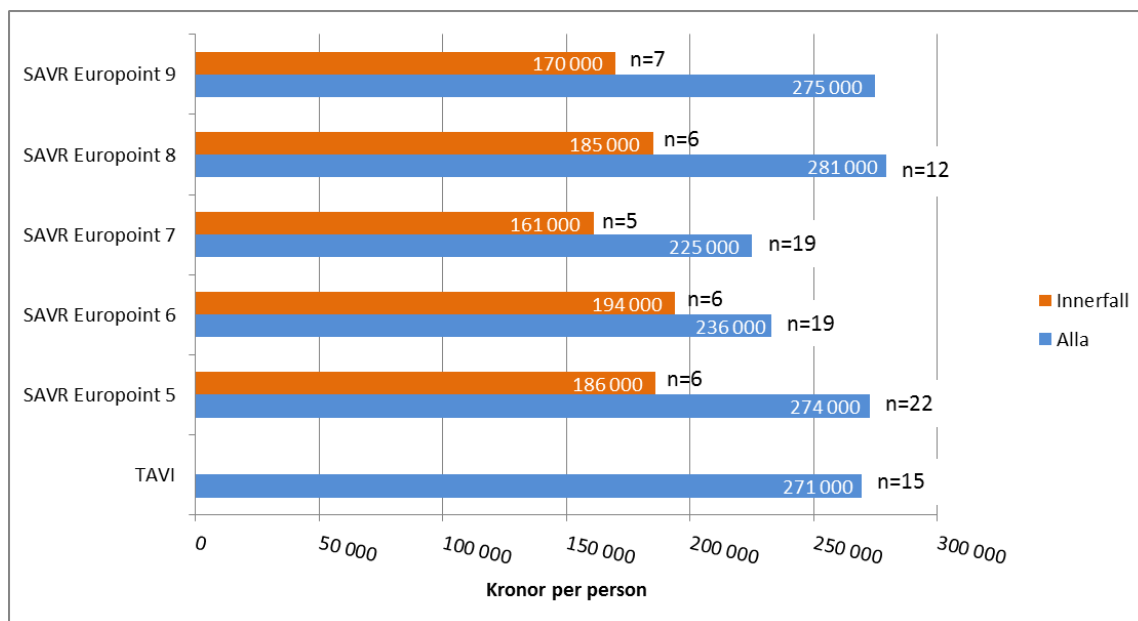
Användningen av TAVI i hela landet beräknas öka med omkring 40% under 2017. Under januari till september 2017 hade 551 TAVI-ingrepp genomförts. Prognosen för helåret 2017 är omkring 900 ingrepp. Ökningen varierar betydligt i landet och Linköping (+10%), Örebro (+18%) och Lund (+18%) har lägst procentuell ökning. Störst prognosticerad procentuell ökning har Stockholm (+65%), Umeå (+63%) och Karlskrona (+50%). SUS verksamhetsområde Hjärt- och Lungmedicin har för 2017 budgeterat 106 TAVI-ingrepp varav 82 för patienter från Region Skåne och resterande 24 med remiss från andra landsting och regioner.

Kostnad per ingrepp för TAVI och SAVR

Verksamhetsområde Hjärt- och Lungmedicin, VHOL, har beräknat faktiska kostnader för personer som behandlats med TAVI respektive med SAVR under år 2016. För att beräkna en genomsnittlig kostnad per person för TAVI sammanställdes kostnadsuppgifter för 15 slumpmässigt utvalda personer som behandlats med TAVI. SAVR genomförs rutinmässigt i Region Skåne för bredare indikationer än de som är aktuella för TAVI. För att identifiera en grupp personer som erhållit SAVR men som med nya behandlingsriktlinjer, inkluderande intermediär operationsrisk, kan vara aktuella för TAVI i stället sammanställde VHOL resursanvändningsstatistik för personen som bedömts med 5-9 peroperativa Europoints. Gruppens medicinska experter bedömde att kriterierna SAVR samt 5-9 peroperativa Europoints tillsammans kan motsvara allvarlig aortastenosis med intermediär operationsrisk. Underlaget har tagits fram för att skapa ett underlag som är grundat i faktiskt resursanvändning i Region Skåne för en relevant patientgrupp med den variation som finns i klinisk praxis. Det är retrospektiva data för en grupp som erhållit SAVR och som representerar patientegenskaper som med nya behandlingsriktlinjer istället skulle kunna komma erbjudas TAVI.

I gruppen som fick SAVR ingick både så kallade innerfall och ytterfall⁵. Ett exempel på ytterfall är personer med samsjuklighet som har större resursbehov under och efter operation och längre vårdtider. Ytterfall erhåller en högre ersättning eftersom de förväntas vara mer komplicerade än innerfall. Resultaten för SAVR redovisas för samtliga i underlaget samt uppdelat på innerfall och ytterfall. I figur A7:2 nedan visar de blå staplarna medelkostnaden per person för TAVI och för alla SAVR samt de orange staplarna medelkostnaden för ett urval av innerfall som erhållit SAVR.

⁵ Ytterfall enligt SKLs och KPP-databasens principer är 5 % av fallen.



Figur A7:2. Medelkostnad per person för TAVI och för SAVR (alla respektive endast innerfall). Medelkostnad för SAVR redovisas för alla (n=81) samt för ett urval av innerfall (n=30) för att illustrera variation inom gruppen. Kronor per vårdepisod avrundat till närmaste 1000-tal. Källa: Verksamhetsområde VHOL.

Kostnaden per ingrepp i Region Skåne varierar mer i SAVR-gruppen än i TAVI-gruppen. Tre av subgrupperna för SAVR (peroperativa Europoints 5, 8 samt 9) hade medelkostnader som liknar dem för TAVI medan de två andra subgrupperna (peroperativa Europoints 6 och 7) har lägre medelkostnad. Medelkostnaden för TAVI (271 tkr) kan jämföras med det viktade genomsnittet⁶ för alla SAVR (255 tkr) och för det viktade genomsnittet för innerfallen bland SAVR (179 tkr). Verksamheten bedömer att kostnaderna snabbt stiger i de fall där komplikationer tillstöter. Merkostnaden för TAVI jämfört med SAVR innerfall är enligt analysen i figur 4 omkring 90 tkr. Underlaget är otillräckligt för att beskriva kostnadsskillnader mellan SAVR ytterfall och TAVI.

Materialkostnaden för TAVI omkring 177 tkr utgör huvuddelen (65%) av de totala kostnaderna 271 tkr för en genomsnittlig patient enligt verksamhetens analys av genomförda TAVI-ingrepp. Bland innerfallen i SAVR-gruppen utgör operationstid, intensivvård och vårdavdelningskostnader inklusive intagning och läkarinsatser de största kostnadsposterna. Uppgifter om kostnadsfördelning för hela SAVR-gruppen har inte sammanställts.

⁶ Det viktade genomsnittet tar hänsyn till att subgrupperna hade olika antal patienter (mellan 9 och 22 personer).

Appendix 8

Referenser

ACC/AHA 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 (Committee on management of patients with valvular heart disease). *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1486-1588.

<http://www.onlinejacc.org/content/accj/32/5/1486.full.pdf>

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370(19):1790-8.

Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, et al. Contemporary costs associated with transcatheter aortic valve replacement: a propensity-matched cost analysis. *Ann Thorac Surg* 2016;101(1):154-60.

Arnold SV, Reynolds MR, Wang K, et al. Health status after transcatheter or surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk: results from the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(9):1207-17.

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. The task force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38(36):2739–91.

Baumgartner H. Valvular heart disease. In: *The ESC textbook of cardiovascular medicine*, forthcoming 3 ed. 2017. The section is supplementary data to the 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease published in the *European Heart Journal*.

Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015;372:11–20.

Chatterjee S, Kumbhani DJ, Sardar P, et al. Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: an updated review of literature. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(4):473.

Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, et al. 3-year outcomes in high-risk patients who underwent surgical or transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(22):2565-74.

Durand E, Borz B, Godin M, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013;111(6):891-7.

Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165(5):334-44.

Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 1988;9(Suppl E):57-64.

lung B, Baron G, Butchart EG, 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.

Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2485-91.

- Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation* 2014;130(17):1483-92.
- Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374(17):1609-20.
- Liu Z, Duarte R, Kidney E, et al. Clinical effectiveness and safety of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for aortic stenosis: a systematic review and metaanalysis. University of Birmingham, 2016. 158 pages.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg586/documents/supporting-documentation>
- Lytvyn L, Guyatt GH, Manja V, et al. Patient values and preferences on transcatheter or surgical aortic valve replacement therapy for aortic stenosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e014327.
- Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385(9986):2477-84.
- Mirabel M, Iung B, Baron G, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* 2007;28(11):1358-65.
- NICE. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. Interventional procedures guidance [IPG586]. 26 July 2017.
Nedladdat 2017-10-02 från: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg586>
- Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H, et al. A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. *EuroIntervention* 2012;8(3):383-9.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(22):2438-88.
- Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368(9540):1005-11.
- Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(11):1002-12.
- Otto CM. Timing of aortic valve surgery. *Heart (British Cardiac Society)* 2000;84(2):211-8.
- Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-year outcomes in patients undergoing surgical or self-expanding transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(2):113-21.
- Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017;376(14):1321-31.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343(9):611-7.
- Siemieniuk RA, Agoritsas T, Manja V, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis at low and intermediate risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;354:i5130.
- Siontis GC, Praz F, Pilgrim T, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2016;37(47):3503-12.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-98.

Supino PG, Borer JS, Preibisz J, et al. The epidemiology of valvular heart disease: a growing public health problem. *Heart Fail Clin* 2006;2(4):379-93.

Swedeheart Annual Report 2016-2017. Percutaneous Valve Registry working group coordinated by Andreas Rück.

Nedladdat 2017-10-02 från: <http://www.ucr.uu.se/swedeheart/dokument-sh/arsrapporter>

Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Two-year outcomes in patients with severe aortic valve stenosis randomized to transcatheter versus surgical aortic valve replacement: the All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention randomized clinical trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9(6):e003665.

Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, et al. Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis: 1-year results from the All-Comers NOTION randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(20):2184-94.

Turina J, Hess O, Sepulcri F, et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987;8(5):471-83.

Vahanian A, Himbert D, Brochet E, et al. Transcatheter aortic valve implantation: our vision of the future. *Arch Cardiovasc Dis* 2012;105(3):181-6.

Vandvik PO, Otto CM, Siemieniuk RA, et al. Transcatheter or surgical aortic valve replacement for patients with severe, symptomatic, aortic stenosis at low to intermediate surgical risk: a clinical practice guideline. *BMJ* 2016;354:i5085.