

Université de Montréal

**La thérapie valvulaire aortique par cathéter pour une population de patients considérés à
risque chirurgical plus élevé: critères déterminants de la sélection, du risque et de
l'amélioration des résultats et de l'accès au cours des années**

Par

Jessica Forcillo, MD-MSc, MPH, FRCSC

Département de Sciences Biomédicales
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de PhD
en Sciences Biomédicales (3-484-1-0)
Novembre 2020

© Jessica Forcillo, 2020

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée:

**La thérapie valvulaire aortique par cathéter pour une population de patients considérés à
risque chirurgical plus élevé: critères déterminants de la sélection, du risque et de
l'amélioration des résultats et de l'accès au cours des années**

Présentée par :

Jessica Forcillo, MD-MSc, MPH, FRCSC

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

François Tournoux, président-rapporteur

Paul Khairy, directeur de recherche

Louis Paul Perrault, co-directeur

Jeannot Potvin, membre du jury

Benoit de Varennes, examinateur externe

Jean-François Gobeil, représentant de la doyenne de la FES

Résumé

Introduction: La procédure d'implantation de valve aortique transcathéter (TAVI) a été développée comme une alternative à la chirurgie cardiaque conventionnelle de remplacement de la valve aortique (RVA) chez des patients à plus haut risque («Society of Thoracic Surgery» (STS) $\geq 3\%$) présentant une sténose aortique sévère symptomatique. Cependant, la sélection de potentiels candidats peut demeurer un défi, en partie dû à la paucité de données sur des métriques de performance déterminées pour ce genre de procédure. Les objectifs de cette thèse étaient: 1) l'évaluation du taux de réadmissions hospitalières (une métrique importante de performance) post procédure de TAVI et l'identification des prédicteurs qui y sont associés; 2) l'évaluation de la performance de 4 marqueurs de fragilité communément utilisés comme prédicteurs de résultats cliniques précoces et tardifs chez des patients qui ont eu une procédure de TAVI et l'identification de seuils optimaux pour la stratification du risque; et 3) l'évaluation des résultats cliniques au cours des années de patients avec sténose aortique sévère symptomatique discutés par un «Heart Team» afin d'évaluer si les résultats cliniques TAVI versus RVA standard s'améliorent sur différentes périodes de temps et quelles en sont les raisons.

Méthode: Une étude de cohorte rétrospective a été menée afin d'évaluer la valeur des comorbidités de base ainsi que des complications procédurales comme prédicteurs de réadmissions hospitalières précoces et tardives suivant une procédure de TAVI. L'extension de Fine et Gray des modèles de régression de Cox a été utilisée afin de considérer dans l'analyse les risques compétitifs. Quatre variables déterminantes de la fragilité (i.e., albumine sérique, le test de marche de 5 mètres, la force de préhension, et le questionnaire d'index Katz sur l'autonomie) ont été évaluées dans une seconde étude de cohorte. Les associations entre les indicateurs de fragilité et un composé d'évènements d'effets adverses majeurs ont été évaluées selon des modèles de régression logistique, avec des seuils optimaux identifiés pour chacun des indicateurs de la fragilité en utilisant la méthode statistique des courbes de ROC. Finalement, la mortalité à 30 jours et les complications post-procédurales ont été examinées chez des patients évalués en majorité par un «Heart Team» entre 2012 et 2019. Une analyse de scores de propension-appareillés a été effectuée.

Résultats: Nous avons identifiés des comorbidités de base et des complications procédurales qui étaient directement associées avec des réadmissions précoces et tardives suivant une procédure de TAVI. L'anémie et un AVC post-opératoire ont été associés avec une augmentation de la mortalité. Parmi les patients à risque élevé qui vont subir un TAVI, l'albumine sérique, être autonome dans ses activités de la vie quotidienne, le test de marche de 5 mètres ont indépendamment prédit la survenue du composé d'évènements adverses à 30 jours. Un nouveau modèle de fragilité (4 indicateurs de fragilité, l'âge et le sexe) a été proposé et a démontré avoir une meilleure discrimination que le score de risque habituellement utilisé, celui de la «Society of Thoracic Surgeons (STS) ». Aussi, des seuils individuels d'augmentation du risque ont été trouvés pour chaque variable individuelle de fragilité. Finalement, une amélioration des résultats cliniques post TAVI et RVA standard a été observée au cours des années, démontrant une réduction de la mortalité à 30 jours (4,0% à 0,4%), des AVCs (2,5% à 0,9%), de l'insuffisance rénale (3.5% à 1.5%), de pneumonie (10.0% à 1.5%) et de la durée de séjour (de 7 jours à 2 jours). Nous avons identifié des complications différentes pour chacune de ces interventions et discuterons des explications possibles pour l'amélioration de ces résultats au cours des années.

Conclusions: Cette thèse a identifié des métriques simples qui peuvent assister les «Heart Team» dans leur sélection de patients à plus haut risque qui présentent une sténose aortique sévère pour une procédure TAVI. Nous avons également redéfini des seuils de risque aux indicateurs de fragilité connus. Finalement, l'augmentation du nombre de procédures TAVI au cours des années, a résulté en une diminution de la mortalité et de morbidités autant chez les patients ayant eu une procédure TAVI que chirurgicale.

Mots-clés: TAVI, «Heart Team», sélection des patients, efficacité, fragilité, échelle de score

Abstract

Objective: Transcatheter aortic valve intervention (TAVI) has emerged as an alternative to conventional surgical replacement of the aortic valve (SAVR) in high-risk patients (STS score $\geq 3\%$) with symptomatic aortic stenosis. Nevertheless, the selection of suitable candidates remains challenging, in part due to a paucity of data regarding performance metrics. The objectives of this thesis were: 1) to assess the rate of hospital readmission (an important performance metric) following TAVI and identify associated predictors; 2) to evaluate the performance of four commonly used frailty markers as predictors of early and late outcomes among patients undergoing TAVI and identify optimal cutoff values for risk stratification; and 3) to assess the clinical results over time of patients with aortic stenosis with a procedural indication who were discussed by a «Heart Team» in order to evaluate if TAVI and conventional surgical outcomes improve over different time periods and what are the reasons.

Methods: A retrospective cohort study was conducted to assess the value of baseline comorbidities and procedural complications in predicting early and late hospital readmissions following TAVI. The Fine and Gray extension of Cox regression models was used to account for competing risks. Four frailty variables (i.e., serum albumin, 5-meter walk test, grip strength, and Katz index of independence) were assessed in a second cohort study. Associations between frailty indicators and a composite endpoint of major adverse events were assessed in logistic regression models, with optimal cutoff values for each frailty indicator identified using receiver-operating characteristics curves. Finally, 30-day mortality and post-procedural complications were examined in patients triaged in majority by a «Heart Team» between 2012 and 2019. A propensity-matched analysis was performed.

Results: We identified baseline comorbidities and procedural complications that were directly associated with early and late readmissions following TAVI. Anemia and post-operative stroke were associated with increased mortality. Among high-risk patients undergoing TAVI, serum albumin, activities of daily living, and 5 meters walk test independently predicted the 30-day composite endpoints. A new frailty model (four frailty indicators, age, and sex) was proposed and found to provide superior discrimination compared to The Society of Thoracic Surgeons

risk model. Individual frailty variable cutoff values were identified. Finally, improvement in both TAVI and conventional surgical outcomes were observed over time, with a reduction in 30-day mortality (4,0% to 0,4%), stroke (2,5% to 0,9%), renal failure (3,5% to 1,5%), pneumonia (10,0% to 1,5%), and length of stay (7 to 2 days). The two interventions (TAVI and AVR) were associated with different complications and we will discuss about the possible explanations for the improvement in outcomes.

Conclusion: This thesis identified simple metrics that could assist the «Heart Team» in selecting appropriate candidates with severe symptomatic aortic stenosis for TAVI, and refined cut-off values for common frailty indicators. Finally, an increased use of TAVI over the years with broadening indications resulted in a decrease in complications and mortality in patients who received a TAVI, but also patients who received a standard AVR.

Keywords: TAVI, "Heart team", patients' selection, efficiency, frailty, risk score

Table des matières

Table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	x
Abréviations.....	xi
Remerciements.....	xiii
Introduction.....	14
Chapitre 1 Critères d'évaluation, de sélection et de pronostic des patients à risque élevé qui ont une sténose aortique sévère symptomatique	17
1.1 Sténose aortique et évolution du TAVI et revue de la littérature	18
1.1.1 Sténose aortique et évolution du TAVI.....	18
1.1.2 Les essais cliniques majeurs du TAVI chez les patients à risque prohibitif et à haut risque.....	19
1.1.3 Les essais cliniques majeurs du TAVI chez les patients à risque intermédiaire.....	21
1.2 Les réadmissions en chirurgie cardiaque et en TAVI.....	23
1.2.1 Les réadmissions post chirurgie cardiaque.....	23
1.2.2 Les réadmissions post TAVI.....	24
1.3 Études coût-efficacité TAVI versus RVA chez patients à risque plus élevé pour une chirurgie cardiaque conventionnelle.....	25
1.3.1 Données coûts-efficacité au Québec.....	27
1.4 Complications post chirurgie cardiaque et post TAVI.....	28
1.4.1 Impacts économiques.....	28
1.4.2. Impacts cliniques.....	29
1.5 L'évaluation de la fragilité et les échelles utilisées pour l'évaluation du risque des patients évalués pour sténose aortique sévère.....	30
1.5.1 La fragilité évaluée chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire.....	33
1.5.2 La fragilité en chirurgie cardiaque.....	35

1.5.3 La fragilité chez les patients qui subissent une procédure de valve transcathéter (TAVI).....	36
1.6 L'expérience du «Heart Team» sur le processus décisionnel et les résultats cliniques au cours des années.....	36
1.7 L'impact de la courbe d'apprentissage, de la volumétrie et de l'accès sur les résultats cliniques.....	38
1.8 L'impact des nouvelles itérations de prothèses transcathéter aortiques.....	39
1.9 L'implantation du TAVI au Québec.....	39
Chapitre 2 Manuscrit #1.....	41
Chapitre 3 Manuscrit #2.....	69
Chapitre 4 Manuscrit #3.....	93
Chapitre 5 Discussion	122
5.1 Buts et sommaire de la thèse.....	125
5.2 Perspectives de la sélection des patients avec sténose aortique sévère	125
Conclusions.....	126
Bibliographie.....	127

Liste des tableaux

Chapitre 2

Table 1: Preoperative characteristics

Table 2: Operative characteristics

Table 3: Postoperative characteristics

Table 4: Rate and reasons for readmission

Chapitre 3

Table 1: Demographics

Table 2: Procedural specific details

Table 3: Post-procedural outcomes

Table 4: Association between adverse events and 30-day mortality

Table 5: Optimal Cutoff point for 30-day composite outcomes identified by minimum distance to perfect point (0,1) where sensitivity=specificity=1

Table 6: Area under the Receiver-Operating Curve (AUC) for different combinations of frailty markers for prediction of 30-day composite outcome

Chapitre 4

Table 1: Procedural factors for patients who underwent transcatheter aortic valve replacement

Table 2: Procedural factors for patients who underwent surgical aortic valve replacement

Tables 3: Preoperative risk factors for matched patients for the time periods

Table 4: Distribution of patients per year of procedure

Table 5: Post-operative outcomes of patients unadjusted (n=412) and matched (n=139) for the time periods

Liste des figures

Chapitre 1

Figure 1: Taux par million d'habitants (1er Avril 2014 au 31 Mars 2017) procédure TAVI

Figure 2: Volume annuel d'interventions de remplacement valvulaire aortique et TAVI au Québec, par année

Chapitre 2

Figure 1: Study flow diagram

Figure 2: Trends and events over study period

Chapitre 3

Figure 1: Receiver-operating characteristics curves for 30-day mortality

Chapitre 4

Figure 1: A) Post-operative outcomes (in percentage) of patients unadjusted B) Post-operative outcomes (in percentage) of patients matched including the time periods

Figure 2: Trends in mortality and morbidities at 30 days over the time periods for all patients treated for aortic stenosis

Abréviations

ACC: American College of Cardiology
ACO: anticoagulation
ADL: activities of daily living
Afib: atrial fibrillation
AHA: American Heart Association
AIT: accident ischémique transitoire
AKI: acute kidney injury
ARF: acute renal failure
AS: aortic stenosis
AUC: area under the curve
AVA: aortic valve area
AV: aortic valve
AVC: accident vasculaire cérébral
BMI: body mass index
CABG: coronary artery bypass graft
CAD: coronary artery disease
CAF: comprehensive assessment of frailty
CFS: clinical frailty scale
COPD: chronic obstructive pulmonary disease
CPB: cardio-pulmonary bypass
CV: cardiovascular
EACTS: European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EF: ejection fraction
ESC: European Society of Cardiology
ESRD: end staged renal disease
FDA: US Food and Drug Administration
GI: gastrointestinal
HR: hazard ratio
ICU: intensive care unit
IRA: insuffisance rénale aiguë
INESSS: l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec (INESSS)
IQR: interquartile range
IRB: Institutional Review Board
LASSO: least absolute shrinkage and selection operator
LOS: length of stay
LVEDP: left ventricular end diastolic pressure
LVEF: left ventricular ejection fraction
MAP: mean arterial pressure
MI: myocardial infarction
MR: mitral regurgitation
MSSS: Ministère de la Santé et des Services Sociaux
NYHA: New York Heart Association

OR: odds ratio
PAD: peripheral arterial disease
PARTNER 1A: Placement of AoRTic TraNscathetER valve 1A
PARTNER 1B: Placement of AoRTic TraNscathetER valve 1B
PARTNER 2A: Placement of AoRTic TraNscathetER valve 2A
PCI: percutaneous intervention
PVL: perivalvular leak
PPI: permanent pacemaker insertion
Peri-op: peri-operative
Post-op: post-operative
Pre-op: pre-operative
pRBC: packed red blood cells
QALY: année de vie pondérée par la qualité
ROC: receiver operating characteristics
Reop: re-operation
RVA: remplacement valve aortique
RVM: remplacement valve mitrale
SAVR: surgical Aortic Valve Replacement
SD: standard deviation
SCC: Société Canadienne de Cardiologie
STS: Society of Thoracic Surgeons
STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality
TAVR or TAVI: transcatheter aortic valve replacement/implantation
TA: transapical
TAo: transaortic
TC: transcaval
TF: transfemoral
TIA: transient ischemic attack
TSc: trans-subclavian
TVT: transcatheter valve therapeutics
UTI: urinary tract infection
VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2
Vfib: ventricular fibrillation

Remerciements

Mes remerciements vont : **Au Dr Paul Khairy**, pour m'avoir guidé à travers cette thèse. **Au Dr Louis Perrault et Vinod Thourani**, pour avoir toujours cru en mon potentiel et pour leurs encouragements perpétuels ainsi que pour leur excellent mentorat à travers les années. **Aux chirurgiens du CHUM** pour leur support à mon égard dans ce projet parallèle à ma pratique. **Aux statisticiens d' Emory University et au Dr Louis Mathieu Stevens** pour les heures de travail nécessaires à l'élaboration de ces projets. **A mes ami(e)s** pour leur support et encouragements constants. **Merci également aux membres du jury** pour la révision de cette thèse.

Enfin, tout ce travail ne serait pas possible sans le support et la compréhension de ma famille dont les remerciements ne seront jamais assez forts. Puisse ce travail être utile à tous les membres d'un «Heart Team» qui contribuent à la prise décisionnelle de patients avec sténose aortique sévère.

Introduction

La thérapie de remplacement valvulaire aortique par cathéter (TAVI) pour le traitement de la sténose aortique sévère symptomatique est maintenant devenue une alternative à la chirurgie cardiaque conventionnelle (RVA) chez les patients considérés à haut risque (score de STS 8-15%) et à risque extrême (score de STS >15%) (Indication Classe 1A dans les lignes directrices Nord-Américaine¹) ainsi qu'aux patients à risque intermédiaire (score de STS $\geq 3\%$) (Indication Classe 2A).^{2,3} En général, peu d'études randomisées existent en chirurgie cardiaque. Cependant, depuis l'introduction de cette nouvelle technologie en 2010, des essais cliniques randomisés majeurs ont été conçus afin de comparer le TAVI au RVA chirurgical standard chez des patients qui font partie de diverses catégories de risque chirurgical d'où les nouvelles indications thérapeutiques dans les lignes directrices.²⁻⁷

Les patients porteurs d'une sténose aortique doivent donc être évalués au sein d'une équipe multidisciplinaire appelée «Heart Team» et composée de divers spécialistes dont des cardiologues, des chirurgiens cardiaques, des spécialistes de l'imagerie (échocardiographistes, radiologues) et d'infirmier(ère)s spécialisé(e)s. L'évaluation par un «Heart Team» de ces patients fait également partie des recommandations des sociétés savantes tel que la Société Cardiovasculaire Canadienne.⁸ Par contre, chaque «Heart Team» fonctionne à leur façon pour l'évaluation des patients et il n'y a pas une méthode d'évaluation standardisée. Il est clair cependant que les échelles de risque actuelles conçues pour la chirurgie cardiaque n'estiment pas de façon juste le risque procédural chez ces patients qui ont plus de comorbidités et qui auront un TAVI.⁹ Des métriques précises sur la validation de la performance du «Heart Team» dans leur processus décisionnel commence à être discutées dans la littérature et dans les «position statements» de certaines sociétés savantes. Cette thèse porte sur l'évaluation des critères déterminants du risque et de la sélection des patients évalués au sein d'un «Heart Team» ainsi que sur les résultats cliniques post TAVI et post RVA chez des populations jugées à risque plus élevé pour une chirurgie cardiaque conventionnelle. Nous avons identifié la réadmission hospitalière comme premier critère de performance de la procédure et la fragilité comme critère adjuvant pour la sélection des patients. Ces deux métriques ainsi que les informations trouvées donneront des outils supplémentaires au «Heart Team» afin d'en améliorer la performance ainsi que les résultats cliniques.

Le Projet 1:

Le première étude de cette thèse porte donc sur l'identification des causes de réadmissions de toutes causes ou de causes cardiovasculaires à 30 jours et à 1 an suivant une procédure de TAVI et en l'identification de prédicteurs pour ces réadmissions. Ces informations sont importantes afin de prédire quels patients sont plus à risque d'être réadmis et pour quelles raisons afin de pouvoir prévenir celles-ci chez ces patients à plus haut risque lors de l'évaluation initiale du patient au sein du «Heart Team». Ces informations permettront également de réorienter un patient vers un traitement chirurgical ou médical à la place du TAVI.

Le Projet 2:

Le deuxième projet mise maintenant sur la prédiction du risque de mortalité/morbidités chez cette population spécifique de patients qui vont avoir une procédure de TAVI. Le score de risque le plus couramment utilisé pour l'instant est celui de la "Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality" (STS-PROM).⁶ Ce score est utilisé pour la prédiction du risque de mortalité à 30 jours chez les patients subissant une chirurgie cardiaque conventionnelle. Cependant celui-ci n'a pas été conçu pour l'évaluation de patients à plus haut risque qui ont une procédure d'implantation d'une valve par cathéter et ne considère pas le concept de fragilité du patient, plus fréquemment rencontré chez les patients à haut risque.⁷ Des marqueurs de fragilité sont présentement utilisés dans l'évaluation de nos patients qui vont avoir un TAVI avec des seuils (fragile/non fragile) qui avaient, au préalable, été déterminés et validés chez des populations plus jeunes de patients.⁸ Cette recherche tente de trouver de nouveaux seuils pour les critères de fragilité les plus couramment utilisés et ensuite tenter de développer un score de fragilité qui tenterait de prédire la mortalité à 30 jours de ces patients. Ceci ajouterait une valeur à l'évaluation initiale des patients qui sont évalués au sein du «Heart Team» par la considération d'autres variables pertinentes non incluses dans les scores de risque actuels.

Le projet 3:

Ce troisième projet consiste en l'évaluation des résultats cliniques au cours des années des patients avec sténose aortique sévère symptomatique évalués par le «Heart Team» du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) et traités soit par un TAVI ou par une chirurgie

cardiaque conventionnelle. Ce projet sert à démontrer si l'expérience du «Heart Team», l'augmentation du nombre de TAVI et de son accessibilité à des populations à risque plus élevé au cours des années, résulteraient en une amélioration de la qualité de soins aux patients de par de meilleurs résultats cliniques post-procéduraux pour sténose aortique symptomatique et si c'est le cas, quelles en sont les possibles raisons.

CHAPITRE 1: Introduction

Critères d'évaluation, de sélection et de pronostic des patients à risque plus élevé (score STS 3-15%) qui ont une sténose aortique sévère symptomatique

Dans ce premier chapitre, nous présenterons l'évolution du TAVI chez les patients à risque plus élevé (score STS 3-15%) pour une chirurgie cardiaque conventionnelle. Ensuite, nous présenterons les essais cliniques majeurs, le concept de fragilité et celui du «Heart Team» responsable de la prise décisionnelle des patients qui se présentent avec sténose aortique sévère symptomatique.

1.1 Sténose aortique et évolution du TAVI et revue de la littérature

1.1.1 Sténose aortique et évolution du TAVI

La sténose aortique est grandement prévalente chez les personnes âgées.¹⁰ Depuis des décennies, le traitement standard de la sténose aortique était par une chirurgie cardiaque conventionnelle.

Cependant, en 2002, le futur du traitement de la sténose aortique a été modifié lorsqu' Alain Cribier a implanté la première valve transcathéter (TAVI).¹¹ Depuis le TAVI s'est manifesté comme une thérapie perturbatrice et les chirurgiens cardiaques et cardiologues ont uni leurs forces, expertises et ressources afin de déterminer son utilité ultime. La prévalence de la sténose aortique dégénérative chez la population vieillissante a contribué à la demande pour des technologies innovatrices et moins invasives vu le risque plus élevé d'une chirurgie cardiaque conventionnelle chez ces patients plus âgés.¹⁰ Même si les résultats chirurgicaux ont toujours été excellents, certains patients ne se font plus offrir cette approche vu leur risque chirurgical élevé ou leur inopérabilité malgré le fait qu'ils aient une sténose aortique qui encourt des risques de mortalité de 50% à 5 ans.¹⁰ Le TAVI s'est donc montré être une approche efficace de remplacement de la valve aortique comme option de traitement pour ces patients à haut risque et ceci a été démontré dans des essais randomisés avec des résultats à 5 ans.^{2,3}

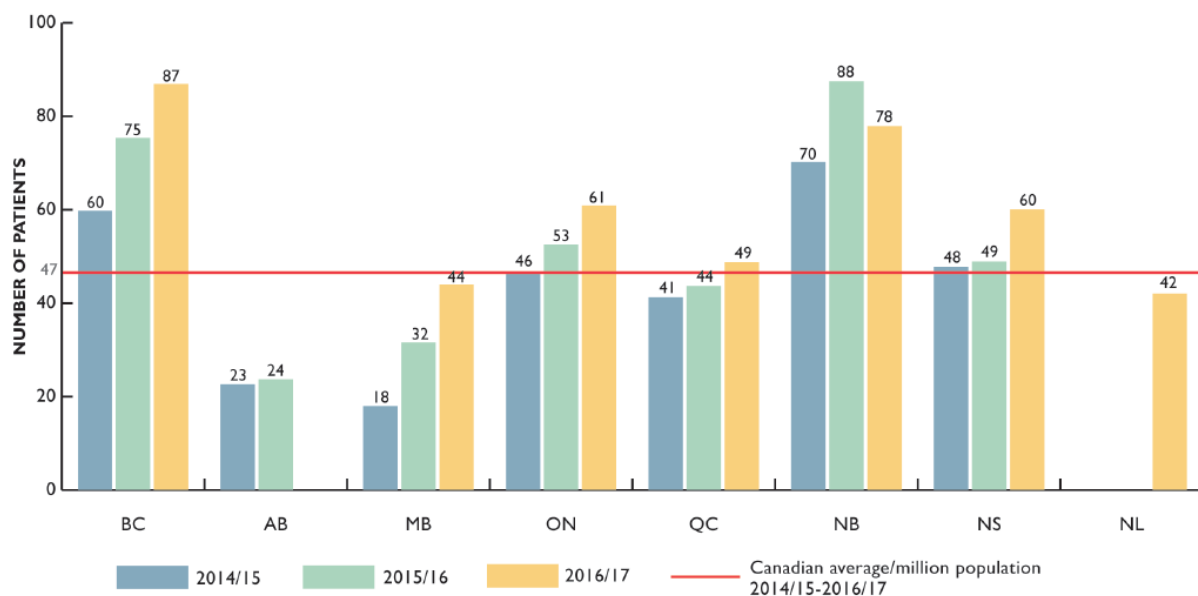
Les TAVIs ont vu, dans les dernières années, des avancements technologiques marqués avec les nouvelles itérations de valves transcathéter et les indications pour la sélection de ces patients se sont également élargies. Des essais cliniques majeurs ont également été conçus.^{3,5-7,12}

1.1.2 Les essais cliniques majeurs du TAVI chez les patients à risque prohibitif et à haut risque

La US Food and Drug Administration (FDA) a même approuvé cette technologie chez les patients jugés à risque intermédiaire pour une chirurgie cardiaque conventionnelle en 2016. Aux États-Unis, des essais cliniques sont actuellement en cours afin d'évaluer cette technologie chez les patients à risque faible (score STS<3%) et les résultats à 1 an sont apparus en 2019 démontrant la non-infériorité du TAVI comparé à la chirurgie et aussi une supériorité sur certains résultats cliniques secondaires.⁷

Depuis les essais cliniques randomisés importants tels que les essais de PARTNER^{2,3} et de US CoreValve Pivotal Trial^{6,13}, la prévalence des programmes de TAVI en Amérique du Nord et en Europe a augmenté largement.^{8,14,15} La Figure 1 représente le taux annuel de TAVI par million d'habitants au Canada. Ce taux a augmenté de 34 en 2013-2014 à 51 en 2016-2017. On remarque que l'accès au TAVI a augmenté dans chacune des provinces (Figure 1).⁸

Figure 1: Taux par million d'habitants (1er Avril 2014 au 31 Mars 2017) procédure TAVI⁸



L'essai clinique de PARTNER 1B était la première étude randomisée comparant le TAVI au traitement médical qui incluait ou non la valvuloplastie par ballon. La première génération de

valves, la SAPIEN (Edwards LifeSciences, Irvine, California, USA), avait été utilisée. L'âge moyen était de 83 ans et le score moyen STS était de 11,2% et 12,1% chez le groupe TAVI et le groupe médical respectivement.¹² Ce pourcentage reflète des patients à risque élevé.

À un an, le résultat primaire de l'étude soit la mortalité de toutes causes était dramatiquement diminuée chez le groupe TAVI (30,7% vs. 49,7%; $p<0.01$). Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) étaient plus fréquents chez le groupe TAVI (7,8% vs. 3,9%; $p=0.18$), cependant ce dernier résultat n'était pas statistiquement significatif. Les gradients aortiques se sont améliorés immédiatement après la procédure de TAVI et à 1 an.¹²

Le bénéfice du TAVI s'est maintenu au suivi à long-terme: la mortalité à 5 ans était plus basse chez le groupe TAVI comparativement au groupe traité médicalement (71,8% vs. 93,6%; $p<0.001$).³

Or le TAVI chez les patients à haut risque a été approuvé en 2011 au Canada et aux États-Unis comme traitement approprié chez les patients à risque prohibitif porteurs de sténose aortique sévère et chez qui une espérance de vie anticipée est raisonnable (au moins un an).

En parallèle, l'essai clinique de PARTNER 1A était une étude de non-infériorité incluant 699 patients avec sténose aortique sévère et ayant un risque chirurgical élevé (score de STS supérieur à 10%). Les patients ont été randomisés au TAVI avec la première génération de valve versus à la chirurgie cardiaque conventionnelle. La technique de TAVI avec l'approche transfémorale a été utilisée dans 70% des cas, le reste étant transapical (par une mini-thoracotomie qui permet d'accéder à l'apex comme voie d'approche). À un an, aucune différence significative dans la mortalité de toutes causes (résultat primaire) n'a été observée entre les groupes TAVI et chirurgical (24,2% vs. 26,8%; $p=0,44$). En comparaison avec la chirurgie cardiaque conventionnelle, les patients qui ont eu un TAVI avaient une plus grande incidence d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (8,3% vs. 4,3%; $p=0,04$) et une incidence de saignement majeur plus basse (14,7% vs. 25,7%; $p<0,001$).¹⁶

La non-infériorité des TAVI en comparaison avec les patients qui ont eu une chirurgie cardiaque conventionnelle a été maintenue à 5 ans. Le taux de mortalité dans les groupes TAVI vs RVA étaient de (67,8% vs. 62,4%; $p=0,76$) respectivement. De façon intéressante, l'incidence d'AVC, initialement supérieure dans le groupe TAVI, est devenue similaire à celle des patients chirurgicaux à 5 ans (15,9% vs. 14,7%; $p=0,35$).²

Adams et collègues, ont également randomisé 795 patients avec sténose aortique sévère symptomatique à risque élevé entre un TAVI transfémoral utilisant la CoreValve (Medtronic, Minneapolis, USA) versus le RVA chirurgical. Le taux de mortalité de toutes causes à 1 an était de façon significative plus bas dans le groupe TAVI que le groupe chirurgical (14,2% vs. 19,1%), avec une réduction absolue du risque de 4,9% (limite supérieure de 95% de l'intervalle de confiance, -0,4; $p<0,001$ pour non-infériorité; $p=0,04$ pour supériorité). Les patients ayant reçu un TAVI ont nécessité un plus grand taux d'implantation de pacemaker permanent (19,8% vs 7,1%) et ont subi plus de complications vasculaires (5,9% vs 1,7%). La fibrillation auriculaire (11,7% vs 30,5%), l'incidence d'insuffisance rénale aiguë (6,0% vs 15,1%) et de saignements (13,6% vs 35,0%) étaient plus fréquents chez les patients avec RVA chirurgical.¹⁷

À deux ans, le taux de mortalité de toute cause était inférieur chez le groupe TAVI (22,2%) que le groupe chirurgical 28,6%; (test log-rank $p < 0,05$). Aussi, l'incidence d'AVC à 2 ans était plus basse dans le groupe TAVI en comparaison avec le groupe de RVA chirurgical (10,9% vs. 16,6%; $p<0,05$).⁶ Ceci est différent de ce qui a été démontré dans l'étude de PARTNER 1A probablement secondaire aux nouvelles itérations de prothèses.²

1.1.3 Les essais cliniques majeurs du TAVI chez les patients à risque intermédiaire

Pour ce qui est des patients à risque intermédiaire (score STS 3-8%) pour une chirurgie cardiaque conventionnelle, une étude randomisée contrôlée, PARTNER 2A (Edwards LifeSciences, Irvine, California), a inclus de Décembre 2011 à Novembre 2013, un total de 2,032 patients qui se présentaient avec sténose aortique sévère symptomatique au Canada et aux États-Unis. L'issue primaire était la mortalité et les événements neurologiques après deux ans. Cette étude a démontré des taux similaires de mortalité (hazard ratio avec TAVI, 0,90; 95% intervalle de confiance [CI], 0,71 to 1,15; $P = 0,41$) et à 2 ans (analyse de Kaplan–Meier) étaient de 33,9%

dans le groupe TAVI et de 35,0% dans le groupe RVA (P = 0,78). Pour ce qui est des évènements neurologiques, la différence n'était pas statistiquement significative dans les groupes TAVI et RVA, mais toutefois plus numériquement élevée dans le groupe TAVI (4,6% vs 2,4%, P=0,12). Aussi, le groupe traité avec le TAVI a démontré une plus grande aire valvulaire effective de la prothèse aortique ainsi qu'une incidence plus basse de fibrillation auriculaire, de saignements et d'insuffisance rénale aigue. Les patients dans le groupe RVA chirurgical ont présenté moins de complications vasculaires et un taux plus bas de fuites périvalvulaires. Les résultats de cette étude randomisée à 2 ans supportent le TAVI comme une alternative au RVA chez des patients considérés à risque intermédiaire pour une chirurgie cardiaque conventionnelle.¹⁸ À 5 ans, l'issue primaire n'était également pas différente entre les 2 groupes soit 47,9% pour le TAVI versus 43,4% pour le RVA. Ces résultats ont été retrouvés chez la cohorte entière et celle traitée avec un TAVI transfémoral, cependant, les auteurs ont démontré chez la cohorte TAVI par accès transthoracique que le taux de mortalité et d'AVC combinés étaient significativement supérieur soit 59,3 % TAVI versus 48,3% RVA. De plus, il a été démontré que l'amélioration précoce du statut fonctionnel et de la qualité de vie s'est maintenue durant les 5 années.

Pour ce qui est de l'étude randomisée TAVI versus RVA qui utilisait la prothèse transcathéter de Medtronic, la CoreValve (Medtronic Minneapolis, USA) chez 1660 patients à risque intermédiaire, il a été démontré que le taux de mortalité et d'AVC combinés était à deux ans de 12,7% dans chacun des groupes traités (différence, 0%; 95% CI, -3,2 à 3,3; log-rank P=0,97; P de non- infériorité $2 > 0,999$). Le groupe TAVI avait cependant un plus haut taux de réinterventions précoces sur la prothèse transcathéter aortique (2,4% versus 0,5%; P<0.01), mais il n'y avait pas de différence dans les issues secondaires qui incluent la mortalité, les AVCs, les ischémies cérébrales transitoires, l'infarctus du myocarde ainsi que les hospitalisations reliées à la valve aortique. L'amélioration de la classe fonctionnelle était également similaire entre les deux groupes (P=0.33).¹⁹

Suivant les résultats de ces essais cliniques importants, la procédure de TAVI est devenue une alternative acceptée au RVA chirurgical standard chez les patients à plus haut risque qui ont une sténose aortique sévère. Tous les patients doivent être discutés en équipe multidisciplinaire

(«Heart Team») étant donné le taux de mortalité élevé à 5 ans. Un «Heart Team» est composé de chirurgiens cardiaques, de cardiologues, de spécialistes en imagerie cardiaque (échocardiographistes, nucléistes, radiologistes), de gériatres et d'infirmiers(ères) spécialisé(e)s. La sélection de ces patients est donc très importante afin d'éviter la futilité d'un traitement qui est très coûteux pour un système de santé comme le nôtre au Québec et ailleurs. La sélection des patients doit prendre en compte les comorbidités du patient, incluant celles non incluses dans les scores de risque couramment utilisés, la fragilité du patient, ses considérations anatomiques, ses considérations sociales, l'espérance de vie du patient et sa préférence.^{8,20}

1.2 Les réadmissions en chirurgie cardiaque et en TAVI

1.2.1 Réadmissions suivant chirurgie cardiaque

Les réadmissions après une chirurgie cardiaque sont fréquentes et associées à une augmentation des morbidités, de la mortalité et des coûts pour le système de santé. Une étude multicentrique en Nouvelle-Angleterre a évalué 2,218 patients qui ont eu une chirurgie cardiaque et trouvée un taux de réadmission de 12,3% avec un temps médian avant la réadmission de 9 jours (écart interquartile de 4-16 jours). Les patients qui ont eu le plus haut taux de réadmission étaient les patients ayant eu une chirurgie valvulaire (31,3% vs 22,7%). Les facteurs prédictifs de réadmission identifiés étaient une valeur de créatinine supérieure ou égale à 2mg/dl ($P=0,015$), de l'insuffisance cardiaque ($P=0,034$), de multiples transfusions sanguines ou du support inotropique prolongé ($P<0,001$), de la fibrillation auriculaire post-opératoire ($P=0,022$) ou de l'insuffisance rénale ($P<0,001$). Les infections (26%), les épanchements pleuraux ou péricaridiques (19%), les arythmies (16%) et l'insuffisance cardiaque (11%) étaient les étiologies primaires qui ont mené aux réadmissions.²¹

Une étude publiée en 2018 par Tam et collègues de l'Ontario a démontré que le taux de réadmission à 30 jours pour soit des pontages isolés, procédure valvulaire isolée ou combinée ou une chirurgie combinée de valve et pontages était de 11,5%.²² Ce taux est de 15-21% aux États-Unis.²³ Cinq facteurs d'augmentation du risque de réadmission ont été identifiés soient: la durée d'hospitalisation prolongée, une procédure valvulaire isolée, un sepsis, un infarctus aigu du myocarde et une procédure combinée de valve et pontages. Les causes les plus communes de

réadmission étaient l'insuffisance cardiaque, des arythmies, des épanchements pleuraux, des infections au site opératoire, de l'angine et une pneumonie.²²

Une autre étude publiée par l'Institut National de la santé et l'Institut Canadien de recherche en santé du "Cardiothoracic Surgical Trials Network" a évalué chez 5,158 patients les taux et causes de réadmission. Le taux de réadmission dans cette cohorte était de 18,7% et lorsque stratifié par procédure, les taux étaient de 14,9% pour pontages isolés, 18,3% pour valve isolée, 25% pour valve et pontages. Les causes de réadmission étaient les mêmes que celles mentionnées précédemment et la plupart des réadmissions étaient survenues dans les 30 premiers jours (80,6%) et 50% de celles-ci à moins de 22 jours. Les prédictors de réadmission trouvés étaient le sexe féminin, un diabète traité, la maladie pulmonaire obstructive chronique, une valeur de créatinine élevée, une hémoglobine basse et un temps opératoire plus long.²⁴

1.2.2 Réadmissions suivant TAVI

Une étude utilisant la base de données nationale aux États-Unis (registre TVT) a identifié 12,221 patients qui ont reçu un TAVI en 2013. Le taux de réadmission à 30 jours était de 17,9%. Les prédictors indépendants de réadmission à 30 jours étaient une durée de séjour de plus de 5 jours (HR: 1,47), l'insuffisance rénale aiguë (HR: 1,3), l'accès transapical (HR: 1,21), l'insuffisance rénale chronique (HR: 1,20), la maladie pulmonaire obstructive chronique (HR: 1,16) et avoir été congédié vers une maison de convalescence (HR: 1,16). Les réadmissions étaient principalement de causes non-cardiaques chez 61,8% et de causes cardiaques chez 38,2%. Les causes les plus fréquentes de réadmissions non-cardiaques étaient respiratoires (14,7%), infectieuses (12,8%), saignements (7,6%) et maladies vasculaires périphériques (4,3%). Les causes les plus fréquentes de réadmissions cardiaques étaient l'insuffisance cardiaque (22,5%) et les arythmies (6,6%). Le temps médian de séjour pour une réadmission était de 4 jours et les coûts variaient entre 5,229\$ et 16,021\$ US.²⁵

Un groupe canadien de Toronto a également évalué les taux et causes de réadmission chez 937 patients de 2007-2013. Le taux de réadmission à 30 jours étaient de 17% et à un an de 49%. L'insuffisance cardiaque était la cause la plus fréquente de réadmission à 30 jours et 1 an. Les prédictors de réadmission à 30 jours et 1 an étaient: le manque d'autonomie (HR: 1,45), la

fibrillation auriculaire (HR: 1,35), l'accès non-transfémoral (HR: 1,91), un pacemaker post-opératoire (HR: 1,44), les transfusions sanguines, les saignements et les complications vasculaires (HR: 1,66).²⁶

La procédure TAVI est moins invasive que celle chirurgicale cependant les patients qui ont reçu un TAVI ont un profil à plus haut risque ce qui résulte en des taux de réadmission similaires à ceux chirurgicaux à 30 jours cependant les causes varient et sont principalement non-cardiaques. Ces réadmissions engendrent des coûts non négligeables pour le système de santé. En s'assurant d'un suivi plus rapproché pour les patients identifiés les plus à risque et en contrôlant les facteurs prédictifs de réadmissions, cela pourrait probablement favoriser une diminution des réadmissions post chirurgie cardiaque et procédure de TAVI. Une attention particulière devrait être de mise incluant un suivi plus rapproché chez ces patients qui sont les plus à risque de réadmissions.

1.3 Études coût-efficacité TAVI versus RVA chez patients à risque plus élevé pour une chirurgie conventionnelle

Des études coûts-efficacité entre des TAVI et RVA chez différentes catégories de risque de patients ont été faites. Nous ne pouvons pas négliger dans notre processus décisionnel le coût-efficacité de certaines interventions.

Une sous-étude de l'essai clinique de PARTNER-1A a comparé les coûts reliés au TAVI versus au remplacement de valve aortique (RVA) chirurgical. Ils ont démontré qu'à 12 mois les coûts et les QALY (année de vie pondérée par la qualité) étaient similaires pour les TAVI et les RVA chirurgicaux dans la population totale. Un QALY est un indicateur économique visant à estimer la valeur de la vie et en médecine, pour déterminer la valeur pécuniaire d'une intervention ou d'un traitement.²⁷ Cependant, les auteurs ont démontré une différence significative s'ils stratifiaient par l'approche utilisée soit transfémorale ou approche alternative pour les TAVIs.. Chez les patients ayant reçu l'approche transfémorale, les coûts totaux à 12 mois étaient inférieurs avec le TAVI et les QALYs étaient plus élevés faisant en sorte que le TAVI transfémoral était économiquement dominant comparé au RVA chirurgical. Ceci n'était pas le cas pour les approches alternatives (majoritairement transapicale) comparées au RVA chirurgical.²⁸

Une sous-étude de PARTNER-2A à cet effet, chez des patients à risque intermédiaire, a été réalisée chez 3,110 patients. Des coûts procéduraux ont été estimés en incluant les ressources utilisées durant l'hospitalisation. Cette étude a démontré que même si les coûts procéduraux ont été de 20,000\$US plus chers avec le TAVI que le RVA, les différences en coûts totaux pour l'hospitalisation indexée étaient seulement de 2,888\$US plus élevées avec la seconde génération XT-TAVI ($P=0,014$) et étaient de 4,155\$US plus basses avec la troisième génération S3-TAVI ($P<0,001$) dû aux réductions des durées de séjour avec le TAVI. Donc parmi les patients à risque intermédiaire pour sténose aortique, le TAVI est une stratégie économiquement dominante d'une perspective d'un système de santé Nord-Américain en offrant autant une bonne qualité ajustée d'espérance de vie et des coûts moindres au long-court avec le TAVI. Donc si les résultats à long-terme démontrent une équivalence clinique et hémodynamique entre le TAVI et le RVA, ces trouvailles économiques suggèrent que le TAVI pourrait être une alternative au RVA économiquement favorable chez les patients à risque intermédiaire.²⁹

Cependant, une analyse contemporaine utilisant un score de propension 1:1 qui a évalué le coût-efficacité du TAVI versus du RVA chez des patients jugés à haut risque et à risque intermédiaire pour une chirurgie cardiaque conventionnelle a démontré l'inverse. La base de données multi-institutionnelle de la Society of Thoracic Surgeons (STS) de 2011 à 2013 a été utilisée afin d'estimer les coûts reliés au TAVI et au RVA isolés ($n=5,578$). Cette étude a démontré une mortalité à 30 jours supérieure pour le TAVI (10%) versus le RVA (6%) ($p<0,047$), par contre le groupe RVA démontrait une augmentation des complications majeures (27% versus 14%, ($p<0,001$)). De façon importante le TAVI a occasionné le double des coûts totaux médians comparé au RVA (69,921\$US vs 33,598\$US, $p<0.001$). L'augmentation des coûts reliés à la procédure TAVI était principalement reliée au coût de la prothèse. Chez les patients à risque intermédiaire, ils ont démontré un bénéfice monétaire chez les patients traités avec un RVA,³⁰ ce qui est à l'opposé de ce qui a été démontré dans la sous-étude de PARTNER-2A. On pourrait croire par contre que l'on retrouve un meilleur bénéfice économique avec des prothèses transcathéter de nouvelles générations qui ont des taux de complications moins élevés démontrés dans des études randomisées et qui sera probablement démontré dans l'étude des patients à faible risque de PARTNER-3 avec la dernière génération de valves transcathéter. La diminution du coût

des prothèses TAVI, qui est de 24,500\$CAN environ au Québec versus 3,000-5,000\$CAN pour les prothèses chirurgicales conventionnelles, devrait résulter en un bénéfice économique du TAVI surtout avec les nouvelles générations de valves transcathéter de par la diminution du temps d'hospitalisation des patients.

1.3.1 Données coûts-efficacité au Québec

Les données discutées ci-haut démontrent un certain bénéfice économique du TAVI qui doit être prouvé ici au Québec par des études coûts-bénéfices. Les données préliminaires de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec (INESSS) de 2016 à 2017 pour l'ensemble des valves transcathéter implantées au Québec démontrent que l'âge médian des patients était de 82 (75-87) ans et 60% étaient des hommes. Le score de STS médian était de 6% (4%-7%), cependant, tel que mentionné précédemment, d'autres variables non-incluses dans le score STS ont pu faire en sorte que ces patients étaient en fait des patients à risque élevé. Trente-cinq pourcent de ces patients étaient considérés fragiles, mais nous n'avions pas accès aux données de fragilité chez 51% de ceux-ci. En terme d'approches utilisées, 91% ont eu une approche transfémorale. La médiane pour la durée de séjour hospitalier était de 4 (2-6) jours, 81,2% des patients ont eu congé à domicile par la suite et la mortalité à 30 jours était de 2.7%. Ces résultats sont excellents et comparables à ceux du registre de valve transcathéter aux États-Unis (registre TAVI) utilisés pour faire l'ensemble des études coût-bénéfices discutées précédemment, donc nous pourrions nous attendre également au Québec à ce bénéfice économique du TAVI. Ces résultats cliniques obtenus par l'INESSS sont également meilleurs que ceux rapportés dans la banque de donnée du STS pour les patients chirurgicaux avec un score de risque STS similaire. Les taux de mortalité rapportés pour les patients chirurgicaux sont de l'ordre de 4% et la médiane de séjour hospitalier est de 7 (4-9) jours pour une procédure de RVA chirurgical.³¹ A priori, les résultats cliniques à court-terme des valves transcathéter sont prometteurs dans l'ensemble du Québec.

1.4 Complications post chirurgie cardiaque et post TAVI

1.4.1 Impacts économiques

En terme de coûts reliés aux complications, Dre Arnold et son équipe aux États-Unis ont voulu estimer l'effet des complications péri-procédurales sur les coûts intra-hospitaliers et la durée de séjour des TAVIs. Ils ont développé des modèles multivariés pour estimer le coût additionnel et la durés de séjour associée avec des complications péri-procédurales spécifiques. Le coût pour l'hospitalisation initiale était de 79,619\$ ± 40,570\$ US (50, 891\$ excluant la valve); 49% des patients avaient ≥ 1 complications. Ils ont trouvé que sept complications étaient associées à une augmentation du coût hospitalier. Ces complications incluait: AVC majeur et mineur, complications vasculaires majeures, saignement majeur, insuffisance rénale et les arythmies. La mortalité et les conversions chirurgicales ou réinterventions (TAVI ou chirurgicale) ont également été associées à un coût augmenté des hospitalisations. Un TAVI répété a été associé avec approximativement 120,000\$US de coûts additionnels lors de l'hospitalisation. L'insuffisance rénale et la mortalité étaient également onéreux avec un coût additionnel ajusté d'approximativement 68,000\$ et 42,000\$US, respectivement. Aussi, un total de 6 complications ont été indépendamment associées à une augmentation de la durée de séjour et ces complications étaient: la mortalité, l'insuffisance rénale, les saignements majeurs, les complications vasculaires, les arythmies majeures et l'implantation de pacemaker.³² L'effet financier des complications pourrait être évité par une meilleure sélection des patients. Le sujet du troisième projet de cette thèse justifierait la réorientation de ces patients vers le TAVI si jugés bons candidats pour cette procédure.

Si l'on évalue les coûts reliés aux procédures de RVA standard chirurgical selon la catégorie de risque pré-opératoire de chaque patient selon le STS-PROM, il a été démontré qu'il y avait une augmentation en terme de coûts moyens en partant des risques faibles- (n=2,002) à intermédiaire- (n=415) à haut-risque (n =113) (35,021\$ ± 22,642\$ vs 46,101\$ ± 42,460\$ vs 51,145\$ ± 31,655\$ US; p < 0,001). Les patients à risque élevé étaient significativement associés à une plus grande mortalité post-opératoire, à plus de complications, à une durée de séjour et de coûts augmentés.³³ Ces données ont servi pour comparer, du point de vue économique, le TAVI et le RVA standard. Puisque les patients à risque élevé engendrent plus de coûts reliés aux complications, il est

raisonnable de croire qu'une procédure de TAVI moins invasive résulterait en des coûts moins élevés, mais ceci reste à déterminer et surtout au Québec.

1.4.2 Impacts cliniques

Les complications n'ont pas seulement un impact sur les coûts mais également sur la mortalité et les complications. Par exemple, une revue qui évalue l'impact de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) sur la mortalité suivant un TAVI a trouvé que le taux de mortalité à 30 jours chez les patients qui ont développé une IRA variait de 13,3% à 44,4%, et était de 2 à 6 fois plus élevé que chez les patients sans IRA.³⁴ Un groupe de la Floride a également évalué l'impact de l'IRA sur la mortalité après un TAVI. Les investigateurs ont aussi recommandé que les transfusions sanguines devraient être administrées de façon restrictive pour prévenir l'IRA. Ils ont trouvé que les patients qui développaient une IRA post TAVI avaient une augmentation de leur mortalité et ce jusqu'à 2 ans suivant la procédure. Aussi, une analyse par score de propension par Magruder et al. a évalué l'impact d'un saignement majeur suivant une chirurgie cardiaque conventionnelle comparé à un saignement mineur. Dans leur analyse, les patients avec saignement majeur avaient plus de chance d'expérimenter l'issue primaire de mortalité et morbidités péri-opératoires soit 36,8% vs. 13,2 %, $p = 0.002$, aussi une ventilation prolongée de >24 hrs (33,8% vs. 7,4 %, $p < 0,001$) et une plus grande mortalité à 30 jours (11,8% vs. 1,5 %, $p = 0,02$).³⁵ Une étude rétrospective de cohorte qui incluait 4,028 patients qui ont eu une chirurgie cardiaque, a comparé les complications post-opératoires entre les patients qui ont reçu des transfusions sanguines versus ceux n'en ayant pas reçues. Les auteurs n'ont pas trouvé de différence en terme de mortalité entre les groupes, cependant les patients qui ont reçu des transfusions ont présenté plus d'épisodes infectieux tels médiastinites, des infections respiratoires, de l'insuffisance rénale aiguë, un AVC ou un sepsis.³⁶ La mortalité associée au développement de l'IRA était aussi élevée que 60% dans certaines études mais en moyenne variait entre 15 to 30%.³⁷⁻³⁹ Chez les patients ayant eu recours à la dialyse, la mortalité est uniformément élevée de l'ordre de 60 to 70%.^{40,41} L'impact des complications et son fardeau économique doivent être considérés dans l'évaluation des patients qui subissent une chirurgie cardiaque conventionnelle ou un TAVI.

1.5 L'évaluation de la fragilité et les échelles utilisées pour l'évaluation du risque des patients évalués pour sténose aortique sévère

L'évaluation de la fragilité est difficile car il n'y a pas de définition universelle pour déterminer avec certitude ce qu'est la fragilité d'un patient et si celle-ci est influencée ou non par la maladie sous-jacente. Lorsque l'on parle de la fragilité d'un individu, il est essentiel d'en comprendre la source du concept et la validation de certains marqueurs utilisés pour définir celle-ci, son phénotype et ses variables associées. Il faut aussi comprendre comment ces variables ou marqueurs de fragilité sont utilisés pour prédire la mortalité et/ou les morbidités du patient. Le concept de fragilité se définit comme un syndrome gériatrique biologique qui résulte en une augmentation de la vulnérabilité d'un individu à des facteurs environnementaux. Ce syndrome est caractérisé par une diminution des réserves physiologiques de l'individu qui affecte plusieurs organes et qui est relié à une augmentation de la mortalité et des morbidités de l'individu.⁴²⁻⁴⁹

Ce concept de fragilité a récemment pris de l'importance pour combler un besoin de compréhension de la santé et du statut des personnes âgées que l'on rencontre en consultation à l'hôpital ainsi que pour comprendre et du moins prévenir la survenue de complications reliées au traitement que nous voudrions offrir à nos patients. Tel que mentionné précédemment, il n'y a pas de définition universelle encore reliée à la fragilité d'un individu, cependant, il existe des consensus d'experts qui associent certaines variables au concept de fragilité. Celles-ci incluent: 1) une diminution de la masse maigre associée avec l'âge, la force, l'endurance et la mobilité. Plusieurs de ces composantes doivent être retrouvées pour constituer un «syndrome de fragilité».^{50,51} Mais combien? Ceci reste à déterminer. Un cycle de fragilité associé à un déclin énergétique et à un déclin des réserves physiologiques a également été décrit. Par exemple, un déclin de la masse musculaire d'un individu peut mener en une diminution du VO₂ max de celui-ci, de sa force, et en une diminution de son métabolisme au repos. Ceci résulte ensuite en diminution de ses dépenses énergétiques totales, une diminution de son niveau d'activité et de sa vitesse de marche. Ceci peut ensuite mener à une dénutrition qui mène à une perte de masse musculaire et cette spirale continue.⁵² De façon intéressante, d'un point de vue statistique, il a été démontré qu'en évaluant ces différents marqueurs reliés à la fragilité dans un même modèle de régression logistique, une corrélation était obtenue entre ceux-ci, ce qu'on appelle en statistique:

la colinéarité.^{45,53} C'est pourquoi, le concept de fragilité doit être considéré comme un syndrome, car c'est un ensemble de variables qui détermine la fragilité d'un patient et non des variables traitées de façon indépendante.

Une des études les plus importantes qui a d'ailleurs contribué à populariser le concept de fragilité est celle de Fried et al. Ce groupe a identifié un phénotype de fragilité. Ils ont testé l'hypothèse que les éléments identifiés dans le cycle de fragilité expliqué précédemment, qui lorsque présents, constituent le syndrome de fragilité.⁵² Une de leurs études utilise les données du «Cardiovascular Health Study», une étude prospective de cohorte qui inclut des hommes et des femmes de plus de 65 ans.⁵⁴ La cohorte originale inclut 5,201 patients recrutés dans 4 états des États-Unis de 1989-1990. Une cohorte additionnelle de 687 Afro-Américains a ensuite été créée de 1992-1993 dans trois de ces états. Soixante à 75% des individus étaient âgés entre 65 et 74 ans, approximativement 30% entre 75 et 84 ans et 4% avaient plus de 85 ans. La qualité de vie, la dépression, les habitudes de vie, la santé physique et les activités de la vie quotidienne ont été évaluées ainsi que d'autres biomarqueurs et d'autres tests physiques. Les variables principalement reliées à la fragilité chez cette cohorte de patients incluaient: la perte de masse musculaire, la faiblesse, la diminution de l'endurance, la lenteur, la diminution du niveau d'activités et la fatigue. Ils ont ensuite identifié les patients «fragile» s'ils présentaient 3 de ces critères, «pré-fragile» ou intermédiaire» s'ils avaient 1-2 critères et «non-fragile» s'ils ne présentaient pas de critère. Finalement, ils ont évalué si ce phénotype de fragilité pouvait potentiellement prédire la mortalité, les hospitalisations, les chutes, la survenue d'incapacités et la diminution de mobilité chez cette cohorte de patients. Après ajustement, les groupes «fragile» et «pré-fragile» ou intermédiaire» ont été associés comme étant prédicteurs indépendants d'effets adverses et de mortalité versus le groupe «non-fragile». L'association était par contre moindre chez les groupes «pré-fragile» («hazard ratio» (HR): 1,28–2,10) que «fragile» (HR: 1,82–4,46).

Cette étude fut des plus importantes, car elle a proposé un phénotype standardisé de fragilité chez les personnes de plus de 65 ans et a démontré une validité prédictive d'effets adverses afin que des professionnels de la santé puissent identifier des individus à risque de chute, d'hospitalisations, d'incapacités et de mortalité. Cependant, la cohorte incluait des individus non institutionnalisés et non malades. Cette approche a sélectionné des individus vivants dans la

communauté et qui présentaient des critères de fragilité, mais qui étaient tous fonctionnels sans pathologie précise identifiée.^{52,54-56}

Une autre étude publiée par l'équipe de Fried sous la direction de Boyd a émis l'hypothèse que le phénotype de fragilité décrit précédemment est relié à un déclin significatif du fonctionnement physique d'un l'individu.⁵⁷ Ceci fut démontré en capturant la présence de 5 critères physiques (diminution de la force de préhension, rapporter ne pas avoir d'énergie, une lenteur à la marche, rapporter avoir un taux d'activité physique bas et une perte de poids non-intentionnelle) validés dans une analyse secondaire de l'étude «Cardiovascular Health Study» mais aussi de l'étude «Women's Health and Ageing Study».^{54,58} Les auteurs ont démontré qu'avoir 3 ou plus de ces critères étaient associés fortement à une augmentation de la mortalité à 1 an, l'institutionnalisation et une augmentation des incapacités chez cette cohorte de patients vivants en communauté.⁵⁷ Cet outil d'évaluation capturant seulement le domaine physique de la fragilité a aussi démontré être prédicteur de complications post-opératoires, de la durée de séjour hospitalier augmentée ainsi que du transfert en soins de longue durée chez des personnes de plus de 65 ans qui ont une chirurgie majeure.⁴⁷

Ces études, dirigées par Fried, supportent les hypothèses comme quoi il existerait probablement deux différentes voies qui mèneraient au fait qu'un individu devienne fragile: la première serait conséquemment reliée aux changements physiologiques du vieillissement (i.e sarcopénie, anorexie reliée à l'âge) et ne serait pas reliée à un processus pathologique. L'autre voie serait une voie commune de maladie sévère ou de comorbidités tel que suggéré par un taux plus élevé d'état de santé aggravé et de changements physiologiques sub-cliniques dans les groupes «fragile». Le phénotype de fragilité pourrait être un précurseur d'incapacités de par ses traits de faiblesse, de diminution de l'endurance et de la performance de l'individu.⁵²

La deuxième approche la plus connue est celle développée par Rockwood et al. Celle-ci utilisait les données de la «Canadian Study of Health and Ageing».⁴⁸ Cette étude évaluait l'accumulation de déficits dans de multiples sphères qui incluent la forme physique, les fonctions cognitives, les fonctions psychosociales ainsi que les valeurs physiologiques et des biomarqueurs chimiques. La présence ou l'absence de chacun de ces items se classifie comme un déficit qui se reflète dans

leur score de fragilité de 70 items.⁴⁸ Le score est dérivé en divisant le nombre de déficits présents chez un individu par le nombre de déficits mesurés. Plus haut est le score, plus fragile est le patient et plus grand est son risque d'incapacités et de mortalité. Ils ont appelé cet instrument le Clinical Frailty Scale « (CFS) ». ^{45,51}

Depuis les nombreuses publications sur le concept de fragilité dont celles présentées précédemment, aucune définition claire de ce qu'est la fragilité n'a été démontrée. En 2012, un groupe d'experts s'est réuni dans le but de définir ce qu'est la fragilité. Afin d'obtenir un consensus, ils ont utilisé le processus de Delphi. Leurs conclusions furent que la fragilité comportait une nature multidimensionnelle et qu'il était essentiel d'y inclure plusieurs domaines dans sa définition (soit physique, cognitif, social, etc). Cependant, à la lueur des études publiées, les experts ne pouvaient pas conclure sur une définition précise de la fragilité. Les experts se sont mis par contre en accord sur le fait qu'il existait une différence entre la fragilité et les incapacités d'un patient, mais une entente sur la fragilité et l'association avec les comorbidités n'a pu être obtenue.⁵⁹ En effet, certains individus qui sont catégorisés comme étant «fragile» et ayant les mêmes comorbidités et incapacités peuvent réagir différemment à un stresser et avoir des résultats cliniques différents suivant un stresser quelconque. Aussi, il a été démontré que la fragilité était fluctuante et pouvait changer avec le temps. C'est en effet un processus dynamique et il est difficile de prédire comment celui-ci pourrait être influencé par une intervention par exemple.⁶⁰ Aussi, plusieurs études ont confirmé que la fragilité était hautement corrélée à l'âge, cependant d'autres données ont démontré que la fragilité n'était pas nécessairement une partie inévitable du vieillissement et n'était pas non plus exclusive aux personnes âgées.⁴⁹ La fragilité peut en effet être retrouvée chez des patients plus jeunes avec déficience intellectuelle ou chez des individus présentant des maladies chroniques.⁶¹

1.5.1 La fragilité évaluée chez des patients présentant une maladie cardiovasculaire

Le docteur Afilalo et son équipe du Centre Universitaire de Santé McGill ont investigué le rôle de la fragilité chez des patients présentant des maladies cardiovasculaires. Ils ont publié une revue systématique qui inclut 54,520 patients âgés de 60 ans et plus and qui vivent dans la communauté, à l'exception d'une étude qui inclut des patients hospitalisés (9 études incluses).⁶²

Les critères utilisés pour définir qui était considéré comme «fragile» variaient dans chacune des études. La définition de la fragilité incluait: la diminution de la masse corporelle, l'incapacité de se lever, la limitation de la mobilité, le manque de support social, les incapacités, la diminution de la vitesse de marche, la force de préhension, la perte de poids, le déclin cognitif et visuel et l'incapacité à exécuter ses activités de la vie quotidienne et domestique. Selon chacune des études évaluées, les groupes qui étaient classés comme étant «fragile» ont démontré une association significative avec la survenue de maladies cardiovasculaires comparativement aux groupes «non-fragile». Cependant, ces associations peuvent être colinéaires puisqu'elles incluent des voies biologiques communes. Cela peut autant dire que la fragilité peut entraîner le développement de maladies cardiovasculaires ou que ces dernières pourraient mener à la fragilité. Suite à cet article, le Dr Afilalo et son équipe ont publié une panoplie d'articles sur ce sujet mentionnant que la fragilité devait devenir une priorité dans l'évaluation de nos patients avec maladies cardiovasculaires.⁶²⁻⁶⁵ Dans la littérature, 20 outils de mesure de la fragilité ont été développés. La majorité mettent l'emphase sur 1 ou plus des 5 domaines principaux reliés à la fragilité tel que démontré par Fried et al. (lenteur, faiblesse, diminution de l'activité physique, la fatigue et la diminution de la masse corporelle).⁵²

Lorsque l'on fait la synthèse de ces évidences sur la fragilité, d'importantes questions doivent être soulevées telles que: est ce que les outils standards d'évaluation déjà publiés sont valides chez nos populations de patients sévèrement malades, débilisés et hospitalisés? Ou bien est-ce que ces traits sont déjà trop omniprésents et devons nous fier à des marqueurs plus avancés de fragilité tels que des incapacités franches comme l'incapacité à se mobiliser, une albumine basse ou une diminution marquée de la performance de leurs activités de la vie quotidienne afin de pouvoir réellement percevoir la fragilité et d'être plus discriminatif du risque de ces patients?

Dans la revue systématique d'Afilalo et al. et de Kim et al.^{62,66}, il a été démontré que la fragilité était associée à une augmentation de mortalité et de morbidités. La prévalence de fragilité dans chacune de ces études était de 4 à 63% et la majorité des résultats avait été colligés chez une population de personnes âgées vivants en communauté et de patients traités spécifiquement pour maladies cardiovasculaires. Encore une fois, la question de controverse demeure à savoir à quel point la fragilité du patient est intrinsèque ou reliée à ses comorbidités spécifiques qui pourraient

être traitées. Ceci est appelé la fragilité reliée aux comorbidités réversibles tel que discuté précédemment lors de la dynamique de la fragilité. L'oeuf ou la poule?

1.5.2 La fragilité en chirurgie cardiaque

Le score de risque le plus couramment utilisé en chirurgie cardiaque est celui de la «Society of Thoracic Surgeons 30-Day Predicted Risk of Mortality Score (STS-PROM)». C'est un score bien validé comme prédicteur de la mortalité à 30 jours suivant une procédure de chirurgie cardiaque. L'index discriminatoire de mortalité a été calculé avec un index-c de 0,78 et avec un haut taux de corrélation entre la mortalité prédite et observée. Ce score a été calculé et validé pour 5 types de procédures: 1) pontages isolés, 2) remplacement de la valve aortique (RVA) isolé, 3) remplacement ou plastie de la valve mitrale isolé (RVM), 4) pontages et RVA, 5) pontages et RVM.⁶⁷ Ces modèles ont périodiquement été mis à jour pour refléter les expériences contemporaines. Plusieurs rapports ont validé les trouvailles de patients qui recevaient une chirurgie de pontages, mais il semble que le score de STS soit moins précis afin d'estimer le risque de mortalité prédit chez les patients à plus haut risque qui reçoivent une procédure de RVA.

Plusieurs études ont démontrés la sur-estimation du risque de mortalité chez les patients à haut-risque qui reçoivent un RVA.⁶⁸ L'hypothèse qui nous a mené à cette étude était que l'ajout de critères de fragilité au score de «STS-Predicted Risk of Mortality (PROM)» pourrait potentiellement augmenter la précision de la prédiction du risque chez ces patients à haut risque, spécifiquement ceux qui vont avoir une implantation de valve transcathéter aortique qui sont, en fait, les patients à risque plus élevé.

En chirurgie cardiaque conventionnelle, plusieurs études ont tenté d'évaluer différents marqueurs de fragilité pour différentes procédures. Une de celles-ci a utilisé le « Comprehensive Assessment of Frailty (CAF) ». Ce score a été dérivé du score de Fried à l'exception de la perte de poids. Le CAF a été validé chez une cohorte de 400 patients avec un âge moyen de 80,1 ans qui ont subi une chirurgie cardiaque conventionnelle chez 85,2% des patients et une procédure de valve transcathéter chez 14,8% de ceux-ci. Il a été démontré que le CAF était un prédicteur indépendant

de mortalité ($p < 0.05$). Cependant, il n'y avait pas de différence significative lorsque comparé aux scores de risque les plus utilisés soit l'EuroScore ou le score de STS-PROM.⁶⁹⁻⁷¹

1.5.3 La fragilité chez les patients qui subissent une procédure de valve transcathéter (TAVI)

Le Dr Green et son groupe ont évalué l'impact de la fragilité sur les résultats cliniques procéduraux chez 159 patients qui ont eu une procédure de TAVI. L'âge moyen était de 86 ± 8 ans et le score moyen STS était de $12\% \pm 4\%$. Ils ont utilisé les marqueurs de force de préhension, l'albumine, la vitesse de marche et l'échelle d'évaluation des activités de la vie quotidienne et domestique pour évaluer la fragilité. La cohorte fut dichotomisée sur une base du score de fragilité médian en groupes «fragile» et «non-fragile». Ils n'ont pas trouvé d'association entre le statut de fragilité et les résultats procéduraux entre les groupes.⁷² Une autre étude évaluant la fragilité et la mortalité précoce et tardive après l'implantation de TAVI chez des patients faisant partie d'une des plus grandes études Nord-Américaine de TAVI, le CoreValve US Pivotal Trial⁶ sur 2,482 patients et sur une cohorte de validation de 1,205 patients, a identifié un nouveau modèle pour prédire la mortalité. Ils ont trouvé que l'utilisation d'oxygène à domicile, habiter dans une résidence pour personnes âgées, une albumine de moins de 3,3 g/dl, une chute dans les derniers 6 mois et être âgé de plus de 85 ans pouvaient prédire la mortalité à 30 jours chez ces patients. Les autres prédicteurs de mortalité les plus couramment utilisés soit: force de préhension, vitesse de marche et le questionnaire des activités de la vie quotidienne (KATZ), ne semblaient pas être des prédicteurs de mortalité à 30 jours.^{55,56}

1.6 L'expérience du «Heart Team» sur le processus décisionnel et les résultats cliniques au cours des années

L'application du concept du «Heart Team» est maintenant bien reconnue au sein des équipes qui évaluent des patients pour sténose aortique surtout ceux jugés à risque plus élevé. La prise de décision par un «Heart Team» est une recommandation de classe 1 (niveau d'évidence C) dans les lignes directrices des sociétés américaines, canadiennes et européennes.^{8,20,73-75}

Ce concept de prise décisionnelle par une équipe de spécialistes provient de partenariat entre chirurgiens cardiaques et cardiologues interventionnels lors d'essais cliniques majeurs soit en revascularisation coronarienne avec les essais SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery)⁷⁶ et PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves).¹² Ces «Heart Teams» n'ont pas été évalués en terme de qualité des soins offerts mais bien en terme de recrutement des patients, de leur sélection et de leur éducation.

La raison d'être de cette équipe est d'offrir l'expertise de divers professionnels spécialisés dans la sélection des patients, la planification procédurale ainsi que l'anticipation des résultats cliniques et la formulation d'un plan de traitement. L'équipe peut également déterminer qu'un patient n'est candidat ni pour un traitement chirurgical, ni percutané et qu'un traitement médical serait plus indiqué. La stratégie choisie devra donc être sécuritaire et efficace. Dans l'ère initiale du TAVI, les équipes de «Heart Team» travaillaient selon une approche en deux étapes pour les patients ayant recours à une procédure pour traiter leur valve aortique sténotique. Soit en premier lieu, l'évaluation du risque chirurgical (basé essentiellement sur des modèles de risques chirurgicaux, tel que mentionné précédemment) et par la suite, l'évaluation de la faisabilité du TAVI chez des patients refusés en chirurgie cardiaque conventionnelle. Il est connu que les scores de risque utilisés manquent de spécificité pour des procédures valvulaires et chez des patients avec comorbidités autres non incluses dans ces scores de risque.

Dans l'ère actuelle où l'utilisation et les indications du TAVI se sont grandement élargies, un changement dramatique dans l'approche d'évaluation du «Heart Team» a émergé. Le «Heart Team» contemporain évalue et révisé présentement tous les patients jugés à risque plus élevé porteur d'une sténose aortique sévère symptomatique. . Le «Heart Team» évalue les comorbidités spécifiques non incluses dans les scores de risque habituels soient: la radiothérapie antérieure, des problèmes orthopédiques qui limitent la réadaptation, des facteurs anatomiques tels qu'une aorte porcelaine, un pontage mammaire qui croise derrière le sternum, une reconstruction complexe de la cage thoracique, etc. La préférence du patient fait également maintenant partie des considérations tel que recommandé par la Société Canadienne de Cardiologie dans leur consensus d'experts.⁸ Les données qui évaluent la performance et l'efficacité des décisions émises par le «Heart Team» TAVI sont inexistantes. Cependant, l'amélioration des résultats cliniques au cours

des années de par l'expérience grandissante des «Heart Team» pourrait être un indicateur indirect de la performance de celui-ci. Les métriques proposées pour l'évaluation de l'efficacité sont, entre autres, la sélection des patients, l'amélioration du succès procédurale et la diminution des risques et la diminution des réadmissions hospitalières.^{77,78} L'évaluation des résultats au cours des années de patients discutés au sein d'un même «Heart Team» nous informerait sur l'exactitude du processus décisionnel de sélection des patients pour un traitement particulier. Si l'amélioration des résultats cliniques est remarquée, ceci indique une amélioration de la qualité des soins aux patients. Les déterminants d'une meilleure sélection devront être compris.

1.7 L'impact de la courbe d'apprentissage, de la volumétrie et de l'accès sur les résultats cliniques

En plus de l'expérience du «Heart Team», d'autres déterminants d'amélioration des résultats cliniques post-procéduraux peuvent inclure: la courbe d'apprentissage des opérateurs, la volumétrie qui augmente au cours des années facilitant l'accessibilité à une procédure TAVI ainsi que les nouvelles itérations de prothèses TAVI. Une étude par Wassef et al qui a inclus 3,403 patients (âge moyen de 82 ans) qui ont reçu un TAVI entre Janvier 2015 et Janvier 2016 a étudié l'impact de la courbe d'apprentissage et de la volumétrie sur les résultats cliniques. La plupart des cas de TAVI ont été faits par une approche transfémorale (77%) et 59% des prothèses utilisées étaient des prothèses déployées par ballon (CoreValve, Medtronic). Pour l'analyse de la courbe d'apprentissage, les programmes ont été divisés en terme d'expérience: initiale (premiers 75 cas): 33,5%, précoce (76-150 cas): 22,9%, intermédiaire (151-225 cas): 16,1%, élevée (226-300 cas): 10,4% et très élevée (plus de 300 cas): 17%. Le degré d'expérience en TAVI était inversement proportionnel au risque de mortalité à 30 jours et de saignement majeur et d'effets indésirables ($P < 0,0001$) pour tous les groupes. La mortalité, dans le groupe initial, a chuté de 9,6% versus 3,3% dans le groupe très élevée. Dans l'analyse multivariée, le risque de mortalité était plus élevé lorsque le niveau d'expérience se situait en dessous de 226 cas. Le risque d'incidence du composé d'évènements adverses (mortalité, AVC, saignement majeur, complications vasculaires, conversion chirurgicale et insuffisance rénale) a également diminué de façon similaire avec le niveau d'expérience de 27,5% dans le groupe initial à 14,9% dans le groupe très élevée. Les auteurs ont également divisé les groupes selon leur volume annuel soit bas (moins de 50 procédures): 25,8%, modéré (50-100 procédures): 50,8% et élevé (plus de 100 procédures):

23,3%. La mortalité de toutes causes a décliné de 8,8% pour les centres de bas volume à 5,7% de ceux intermédiaire à 3,9% pour les centre de haut volume ainsi que les taux de survenue du composé d'évènements soient 34,3%, 27,9% et 26,4% dans les groupes respectifs.⁷⁹

1.8 L'impact des nouvelles itérations de prothèses transcathéter aortiques

Une méta-analyse et revue systématique faite par un groupe américain a comparé les résultats cliniques des nouvelles générations de valves transcathéter versus les premières générations de valves. Un total de 6 études observationnelles de cohorte appariées avec 585 (nouvelles générations) et 647 patients (premières générations) ont été incluses. Ils ont démontré que les prothèses de nouvelles générations avaient des taux d'insuffisance rénale, de fuites péri-valvulaires et des taux de saignements majeurs plus bas. La mortalité de toutes causes, l'incidence de pacemaker et les accidents cérébrovasculaires étaient les mêmes comparés entre les générations de valves.⁸⁰ Une autre étude similaire d'un groupe européen a démontré des résultats semblables soient moins d'embolisation de prothèse, moins de fuites péri-valvulaires et moins de saignements majeurs.⁸¹

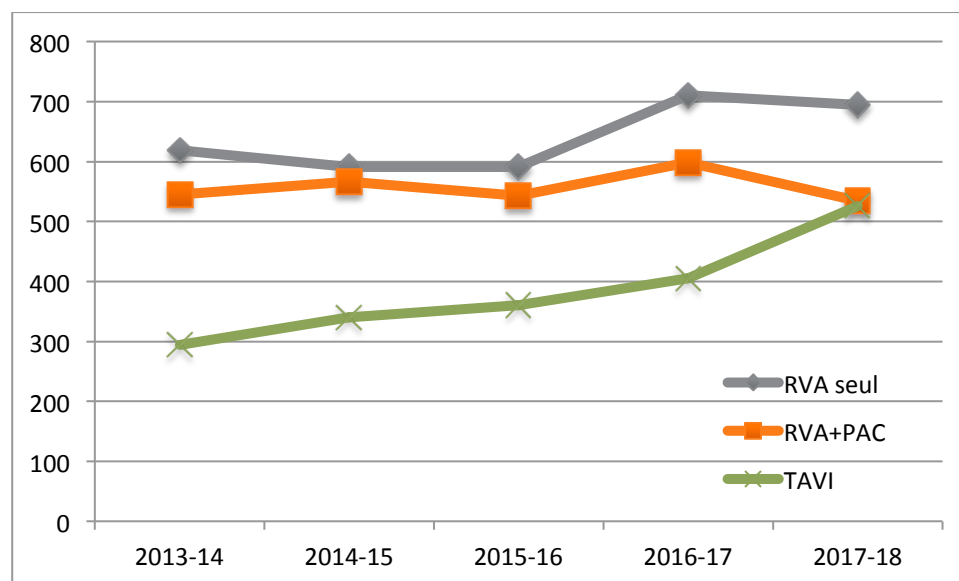
1.9 L'implantation du TAVI au Québec

L'utilisation du TAVI au Québec s'est faite graduellement à cause du coût de la prothèse qui s'estime à 24,500\$CAN comparé aux prothèses chirurgicales qui coûtent environ 3,000\$CAN.

En 2012, le Ministère de Santé et des Services Sociaux (MSSS) a confié à l'Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) le mandat de réaliser une évaluation en contexte réel de soins, afin de (1) dresser un portrait de l'utilisation et des résultats cliniques du recours au TAVI dans les conditions de pratique réelle du Québec et de (2) faire la comparaison des registres de divers pays. Les résultats pour la période de 2013 à 2015, réalisés en étroite collaboration avec un comité scientifique d'experts cliniciens québécois, a été publiée en avril 2016 [INESSS, 2016].⁸² En septembre 2017, l'INESSS a publié des normes de qualité relatives à l'intervention TAVI [INESSS, 2017a]⁸³ accompagnées d'un état des connaissances [INESSS, 2017b].⁸⁴ Depuis, le gouvernement a débloqué les budgets pour le TAVI et le nombre de ceux-ci a augmenté. Les normes provinciales priorisent l'utilisation de TAVI pour les patients à trop haut risque pour subir un RVA chirurgical, mais qui sont susceptibles d'avoir une amélioration d'espérance et de qualité de vie grâce à l'intervention TAVI [INESSS, 2017a].⁸³ (Figure 2)

Cependant, l'INESSS ajoute qu'une telle sélection judicieuse des patients nécessite une réflexion par une équipe multidisciplinaire («Heart Team») pour déterminer, de concert avec le patient, la meilleure option de traitement. Toutefois, il n'existe pas encore de consensus sur un outil permettant de prendre en compte l'ensemble des paramètres pertinents et de quantifier leur influence respective, afin de calculer un score de risque précis en vue d'une intervention TAVI. Par conséquent, l'équipe multidisciplinaire doit pondérer des informations de plusieurs sources afin de sélectionner les patients chez qui une amélioration soutenue de la qualité de vie est anticipée à la suite de l'intervention TAVI. Ce qui justifie le fait de développer des outils qui aident à la sélection et au processus décisionnel des patients référés au «Heart Team».

Figure 2 Volume annuel d'interventions de remplacements valvulaires aortique et TAVIs au Québec, par année*



RVA : remplacements valvulaire aortique (par voie chirurgicale); PAC : pontage aorto-coronarien

*Nombre de RVA / RVA+PAC

Chapitre 2 Manuscrit #1

Readmission Rates Following TAVR in High- and Extreme-Risk Patients with
Severe Aortic Stenosis

J Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Aug;154 (2):445-452.

Avant-propos

Pour le premier manuscrit, nous avons décidé d'évaluer le taux de réadmissions cardiovasculaires et non-cardiovasculaires suivant une procédure de TAVI afin de déterminer l'efficacité du traitement et de nos interventions ainsi que d'identifier des facteurs de réadmissions qui seraient prévenables afin de limiter ces dernières et d'optimiser la qualité des soins et de sélection des patients pour des bénéfices encourus déterminés. Cet article a été publié dans le journal scientifique *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* en 2017 (Forcillo J et al., *JTCVS*. 2017 Aug; 154 (2): 445-452)

Résumé (français)

Taux de Readmission Suivant une Procédure d'Implantation de Valve Aortique Transcathéter (TAVI) chez des Patients avec Sténose Aortique Sévère à Risque Élevé et Extrême pour une Chirurgie Cardiaque Conventiennelle

Introduction:

Les causes des réadmissions suivant une procédure d'implantation de valve aortique transcathéter (TAVI) chez des patients avec sténose aortique sévère, jugés à risque élevé et extrême pour une chirurgie cardiaque conventionnelle selon le score de prédictabilité du risque de mortalité à 30 jours de la «Society of Thoracic Surgeons» (STS-PROM) n'ont pas été étudiées et sont un sujet de plus grande importance pour le système de santé par rapport aux coûts engendrés.

Les objectifs principaux de cette étude étaient de déterminer l'incidence de réadmissions pour causes cardiaques et non-cardiaques à 30 jours et à 1 an, d'identifier les prédicteurs de ces réadmissions et d'évaluer l'association entre une réadmission et la mortalité à 1 an d'un patient.

Méthode:

Étude de cohorte rétrospective sur 714 patients qui ont eu une procédure de TAVI aux Centres Hospitaliers affiliés à l'Université Emory (Atlanta, Georgie, Etats-Unis), de Septembre 2007 à Janvier 2015. Les données ont été collectées à partir de la base de données du STS d'Emory. Ces données avaient été collectées prospectivement. Les patients inclus dans cette étude avaient un STS-PROM de plus de 8% (haut-risque) pour une chirurgie cardiaque conventionnelle de remplacement de la valve aortique. Les patients qui ont été exclus de cette analyse sont ceux qui sont décédés avant le congé de l'hôpital (28, (3,7%)) et ceux qui ont eu un suivi incomplet à 1 an (16, (2,0%)), laissant 714 patients pour notre analyse. Les approches utilisées pour le TAVI incluaient: transfémorale, transapicale, direct aortique, et autres (transcarotide et transcavale). Le diagnostic primaire de la réadmission, trouvé dans le dossier du patient, a été utilisé pour déterminer la cause principale de réadmission suivant la procédure initiale. Les réadmissions de causes cardiovasculaires incluent les réadmissions pour: insuffisance cardiaque, syndromes

coronariens aigus, dysfonction de la bioprothèse (fuite paravalvulaire, sténose ou insuffisance aortique, endocardite et thrombus), arythmie ou bloc atrio-ventriculaire, accident vasculaire cérébral (AVC) ou des complications vasculaires. Les causes de réadmissions non-cardiovasculaires incluent: infection (génito-urinaire, gastrointestinale et bactériémie sans endocardite), respiratoire (pneumonie, bronchite, épanchement pleural, maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)), saignements gastro-intestinaux et saignements relié à l'anticoagulation, trauma (chute, fracture), insuffisance rénale et autres (autres chirurgies non cardiaques, trouble endocrinien, débilitation et troubles psychiatriques).

Analyse statistique:

Seulement la première réadmission a été considérée dans cette analyse. Il y avait donc trois questions: 1) Quel était le taux de réadmission de toutes causes (cardiovasculaires et non-cardiovasculaires) et le taux de réadmission de causes cardiovasculaires? 2) comment sont associées chacune des variables pré-, péri et post-opératoires à la réadmission de toutes causes et celles cardiovasculaires? 3) quelle est la relation entre la réadmission et la mortalité à 1 an? Pour la question 2, la mortalité est considérée comme un risque compétitif, car la mortalité empêche la réadmission. Une courbe de Kaplan Meier ne peut donc pas être utilisée ici donc une extension de Fine and Gray's (1999) d'une régression de Cox qui modèle le risque d'une fonction d'incidence cumulative a été utilisée. Les taux de réadmissions précoces (à 1 mois) et de réadmissions tardives (entre 1 mois et 1 an) ont été calculés. Pour la question 3, la réadmission a été traitée comme une variable qui varie avec le temps dans le modèle de régression de Cox avec la mortalité étant l'évènement d'intérêt. Tous les tests et hypothèses ont deux niveaux avec une signification de 0.05. SAS 9.4 a été utilisée pour l'analyse de toutes les données.

Résultats:

L'âge médian était de 83 ans et 46,6% étaient des femmes. Le taux de réadmissions précoces de toutes causes pour la cohorte était de 10,5% et de réadmissions tardives de 18,8%. L'anémie était associée à la réadmission précoce de toutes causes (HR: 0,74) et à celle de réadmissions cardiovasculaires précoces (HR: 0,60). Une valve de taille 23 mm était associée à la réadmission précoce de toutes causes (HR: 1,73). La durée de l'hospitalisation était associée à la réadmission tardive de toutes causes (HR=1,14) ainsi qu'à la réadmission cardiovasculaire tardive (HR=1,21).

Un AVC post-opératoire était associé à la réadmission cardiovasculaire tardive (HR: 3,60). L'analyse multivariée a identifié l'anémie comme étant associée avec la réadmission précoce de toutes causes et l'anémie et l'AVC post-opératoire étaient associés à la réadmission cardiovasculaire précoce. Une réadmission était associée à une augmentation de la mortalité à 1 an (HR: 2,04 (1,33-3,12)).

Conclusions

Cette étude a démontré que des comorbidités de base et des complications procédurales sont directement associées avec une réadmission précoce ou tardive. L'anémie et l'AVC post-opératoire étaient associés à une augmentation de la mortalité à 1 an. De plus, il a été démontré que la réadmission était associée à une augmentation doublée du risque de mortalité à 1 an. Une investigation plus poussée de l'évaluation du traitement des facteurs de risque trouvés dans cette étude afin de diminuer les risques de réadmission et de mortalité serait de mise.

(Article joint-Readmission)

Readmission Rates Following TAVR in High- and Extreme-Risk Patients with Severe Aortic Stenosis

Jessica Forcillo, MD-MSc¹, Jose F. Condado, MD², Jose N. Binongo, PhD³, Yi Lasanajak, MSPH³, Hope Caughron, MD², Vasilis Babaliaros, MD², Chandan Devireddy, MD², Bradley Leshnowar, MD¹, Robert A. Guyton, MD¹, Peter C. Block, MD², Amy Simone, PA-C¹, Patricia Keegan, NP-PhD²,⁴Paul Khairy, MD-PhD and Vinod H. Thourani, MD¹

¹Division of Cardiothoracic Surgery, Structural Heart and Valve Center

²Division of Cardiology, Structural Heart and Valve Center

³Department of Biostatistics, School of Public Health

⁴Department of Cardiology

Emory University

Atlanta, Georgia, United States

Université de Montréal,

Montréal, Québec, Canada

Presented at the 96th Annual Scientific Meeting of the American Association for Thoracic Surgery

Baltimore, Maryland

Keywords: Aortic valve replacement; Transcatheter; Endovascular procedures; Heart valve; Cardiac Surgery

Running head: Rate and causes of readmission in TAVR

Word Count: 2876 words

All authors do not have potential conflicts of interest

No funding was provided for this project

Corresponding author:

Vinod H. Thourani, MD

Emory Hospital Midtown

Glossary of abbreviations

ACO: anticoagulation

AV: aortic valve

BMI: body mass index
CABG: coronary artery bypass graft
CAD: coronary artery disease
COPD: chronic obstructive pulmonary disease
CV: cardiovascular
EF: ejection fraction
GI: gastrointestinal
ICU: intensive care unit
IQR: interquartile range
IRB: Institutional Review Board
LVEDP: left ventricular end diastolic pressure
MR: mitral regurgitation
NYHA: New York Heart Association
PAD: peripheral arterial disease
PCI: percutaneous intervention
TAVR: transcatheter aortic valve replacement
TA: transapical
TAo: transaortic
TC: transcaval
TF: transfemoral
TSc: trans-subclavian
PVL: perivalvular leak
SAVR: surgical aortic valve replacement
STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality
VARC-2: Valve Academic Research Consortium-2

Abstract

Objective: In high- or extreme-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR), readmissions have not been adequately studied and are the subject of increased scrutiny

by healthcare systems. The objectives of this study were to determine the incidence of 30-day and 1-year cardiac and non-cardiac readmissions, identify predictors of readmission, and assess the association between readmission and 1-year mortality.

Methods: A retrospective review on 714 patients from 9/2007 to 1/2015 undergoing TAVR at Emory University.

Results: Median age was 83 years and 46.6% were female. Early all-cause readmission for the cohort was 10.5% and late readmission was 18.8%. Anemia was related to both early all-cause (HR: 0.74) and CV-related readmission (HR: 0.60). A 23 mm valve implanted was associated with early all-cause readmission (HR: 1.73). Length of hospital stay was related to late all-cause (HR=1.14). and CV-related readmission (HR=1.21). Postoperative permanent stroke had an impact on late CV-related readmission (HR: 3.60 (1.13-11.49)). Multivariable analysis identified anemia as being associated with 30 days all-cause readmission, and anemia and postoperative stroke were associated with 30 days CV-related readmission. Readmissions appeared to be related to 1-year mortality (HR: 2.04 (1.33-3.12)).

Conclusions: We show some baseline comorbidities and procedural complications that are directly associated with early and late readmissions and anemia and post-operative stroke were associated with an increased in mortality. Moreover, it was found that readmission was associated with double the hazard of death within 1 year. Whether treatment of identified risk factors could decrease readmission rates and mortality warrants further investigation.

Word count: 249

PERSPECTIVE STATEMENT

In this study rates of early and late readmission following TAVR in a high-risk cohort of patients were 10.4% at a median of 19 (13, 25) days and (18.8%) at a median of 129 (55, 214) days respectively. The majority were not related to a cardiovascular cause. Moreover, it was found that readmission was associated with double the hazard of death within 1 year.

Character count: 342

CENTRAL MESSAGE

Readmission following TAVR is associated with an increased risk of 1-year mortality in a high-risk cohort of patients.

Character count: 109

CENTRAL PICTURE

Transcatheter aortic valve replacement seen under fluoroscopy following its deployment.

Character count: 77

INTRODUCTION

Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) is an alternative to conventional open surgical aortic valve replacement (SAVR) in high-risk patients^{2,16,17} and is the procedure of choice in extreme risk patients.^{3,12} Few reports concerning TAVR and outcomes have evaluated rehospitalisation after procedure discharge.^{4,85} At one year, Leon and colleagues noted a significant decrease in the rate of hospitalisation in inoperable patients with TAVR (22%) compared with medical therapy (44%).¹² When comparing SAVR and TAVR in high-risk patients, Smith and colleagues noted similar rates of rehospitalisation at one year (TAVR 18.2%, SAVR 15.5%).¹⁶ While these reports note the overall rates of rehospitalisation, studies evaluating the predictors for rehospitalisation are uncommon. Readmission is an important health concern and the rationale for investigation for these predictors remains essential in that they may improve patient outcomes, reduce resource utilization, and lessen the economic burdens related to TAVR.

The primary objective of this study was to estimate the early (30-day) and late (between 1 month and 1 year) all-cause and cardiovascular (CV)-related readmission rates in high- and extreme-risk patients in a single, high-volume U.S. centre. Furthermore, we identified the predictors of all-cause and CV-related readmissions in this cohort of patients. Lastly, we assessed the association between readmission and 1-year mortality.

METHODOLOGY

We retrospectively analysed 758 patients undergoing TAVR from 2007 to 2015 in the prospectively entered Emory STS Database. We excluded patients who had died before discharge (28(3.7%)) and patients who had incomplete follow-up data at 1-year (16 (2.0%)); leaving 714 patients for our analysis (Figure 1). Extracted records from the database included basic demographic information, pre-existing co-morbidities and other risk factors, and peri- and post-procedure clinical outcomes.

The study was approved by the Emory University Institutional Review Board (IRB) in compliance with Health Insurance Portability and Accountability Act regulations and the Declaration of Helsinki. The IRB waived individual patient consent due to the retrospective nature of the study.

Patients included in this study were high- and extreme-risk. High-risk patients were

defined as patients with an STS score of more than 8% with no other comorbidities or anatomic factors that made them inoperable. For extreme-risk patients, we adopted the definition used in the PARTNER B trial for "inoperable" patients. It includes patients with an STS risk score of 10% or higher or those who had coexisting conditions that would be associated with a predicted risk of death of 15% or higher by 30 days after surgery, or those those who were not considered to be suitable candidates for surgery because they had coexisting conditions that would be associated with a predicted probability of 50% or more of either death by 30 days after surgery or a serious irreversible condition.⁴

Before analysis, preoperative risk factors were identified and extracted from the Emory STS database (which include 30-day outcome data). Standard STS definitions for risk factors and outcomes were used. Race was dichotomized as Caucasian or non-Caucasian. New York Heart Association (NYHA) heart failure class was dichotomized as class III/IV or I/II. STS discharge location was used to determine where the patients were discharged following their procedure. VARC-2 criteria were used to define major and minor stroke⁸⁶. Renal failure was defined, according to STS criteria, as an increase in serum creatinine level more than 4.0 mg/dl or 3 times greater than the baseline creatinine; acute rise must be at least 0.5 md/dl or a new requirement for dialysis postoperatively. Other clinical outcomes used were defined according to STS criteria.²

The access site for the procedure were transfemoral (TF), transapical (TA), direct aortic (TAo), and other (including, transcaval or transcarotid). Patients' charts were reviewed for the subsequent rehospitalizations in any Emory University Hospitals. The date, the causes of readmission and the discharge location following the hospitalization for readmission were recorded in our database. Follow-up visit or emergency visit notes during the one-year period following their procedure were also reviewed. We also reviewed the notes from our valve nurse navigator and/or valve coordinator who receive phone calls from all patients or family when they were readmitted at any hospitals. Patients were instructed following their index procedure to call them if they experienced any rehospitalizations. The coordinator recorded readmission status as well as the causes of readmission.

The primary diagnosis on the discharge report of the readmission was used to determine the main cause of readmission following their initial procedure. All-cause readmission included

cardiovascular readmissions (congestive heart failure, acute coronary syndrome, valve dysfunction, paravalvular leak, aortic stenosis, aortic insufficiency, endocarditis, and thrombus), arrhythmia/heart block, stroke, and vascular complications. Non-cardiovascular causes were divided into: infection (genitourinary, gastrointestinal and bacteraemia without endocarditis), respiratory (pneumonia, bronchitis, pleural effusions, COPD), gastrointestinal bleeding and bleeding related to anticoagulation regimen, trauma (falls, fractures), renal failure, and other (other non-cardiac surgeries or endocrine, debilitation and psychiatric). Time to readmission was calculated as the time between the date of hospital discharge after the index TAVR procedure and the first hospital readmission day. The discharge location from the index operation was also collected using our Emory STS database and confirming with the chart's review.

Statistical analysis

Preoperative, operative and postoperative characteristics are summarized as counts (proportions) or mean (standard deviation); skewed continuous data are summarized as median (interquartile range Q1-Q3). Only first readmission cases were considered in the analysis. Patients who died during operation and without 1 year follow up were excluded from the analysis. There were three primary questions: (1) what was the all-cause and CV-related readmission rate? (2) how is each preoperative, operative and postoperative variable related to readmission (both all-cause and CV-related), and (3) what is the association between readmission and death? In question (2), death is a competing risk, as death precludes readmission. Because the Kaplan-Meier method is inappropriate, we resorted to applying Fine and Gray's (1999) extension of Cox regression that models the hazards of the cumulative incidence function. To estimate the hazard ratio for early and late readmission, we introduced a heavyside function to divide follow-up time into less than one month and between 1 month and 1 year. We then estimated separate hazard ratios for each time interval. In the multivariable analysis, age, sex, race, LVEF, BMI, moderate-severe COPD, CAD, previous cardiac surgery, previous PCI, previous cardiovascular disease, dialysis, liver disease, pre-operative hemoglobin, valve size and length of stay (LOS) were incorporated in the model for all-cause readmission; pre-operative haemoglobin, LOS, procedure time and post-stroke were included in the model for CV-related readmission. In question (3), we treated readmission as a time-varying variable in the Cox regression model, with

death as the event of interest.⁸⁷ All tests of hypotheses were two-sided and performed at the 0.05 level of significance. SAS 9.4 was used for all the data analyses.

RESULTS

Figure 2 illustrates the trends over the year for readmission. Except for the first year where 4 procedures were effectuated, the rate of readmission remains fairly constant between 6 and 12%. (Figure 2)

Predictors for Readmission

Preoperative characteristics

Table 1 lists the preoperative characteristics and shows the unadjusted hazard ratios for all-cause and CV-related early (30-day) and late (from 1 month to 1 year) readmission. The median age was 83 years (IQR: 77-87) and 333 (46.6%) were female. Most patients were high-risk with a median STS-PROM score of 10.0% (IQR: 7.2-13.9). Pre-operative hemoglobin was a pre-operative characteristic associated with early all-cause and CV-related readmission (HR: 0.74, 95% CI: 0.59-0.93 and HR: 0.60, 95% CI: 0.44-0.81), respectively).

Operative characteristics

Table 2 displays the operative characteristics and the unadjusted hazard ratios for early and late all-cause and CV-related readmission. Implantation of a 23 mm valve was related to 30-day all-cause readmission (HR: 1.73, 95% CI: 1.0-32-2.90). A longer procedural time was a significant predictor for late cardiovascular readmission (HR: 1.27, 95% CI: 1.05-1.52).

Postoperative characteristics

There were no statistically significant postoperative parameters associated with early all-cause readmission (Table 3). However, the length of hospital stay (HR: 1.14, 95% CI: 1.01-1.29) was associated with a higher late all-cause and CV-related readmission (HR: 1.21, 95% CI: 1.03-11.43). Interestingly, postoperative paravalvular leak was not associated with early or late readmission (HR: 0.53, 95% CI: 0.17-1.67, HR: 1.32, 95% CI: 0.75-2.31, respectively).

Postoperative permanent stroke (HR: 3.60, 95% CI: 1.13-11.49) was associated with late CV-related readmission.

Multivariable analysis showed that anemia (adjusted HR: 0.78, 95% CI: 0.62, 0.99) was significantly associated with early all-cause readmission. Anemia (Adjusted HR: 0.61, 95% CI: 0.44, 0.84) and postoperative stroke (Adjusted HR: 5.98, 95% CI: 1.25, 28.54) were both significantly associated with early CV-related readmission. (Table 4)

Reasons for readmission

The reasons for early and late all-cause readmission are shown in Table 5. At 30 days, 74 patients (10.4%) had all-cause readmission to a hospital at a median of 19 (13, 25) days; of which the majority (41 patients, 56.8%) were not related to a cardiovascular cause. Of those 33 (44.6%) patients who were admitted related to cardiovascular disease, the most common was for congestive heart failure (57.6%) at a median time of 20 (11,25) days. Between the 30-day and 1-year period, 134 patients (18.8%) were readmitted to a hospital at a median of 129 (55, 214) days; this was not related to a CV cause in the majority (62 patients, 46.3%). Of those 72 (53.7%) patients who were admitted due to cardiovascular disease, the most common cause was for congestive heart failure (48.6%) and the median time was 64 (35,161) days.

Effect of readmission on survival

Four hundred thirty-nine (61.5%) patients did not have any readmission following TAVR, while 142 (19.9%) patients had 1 readmission and 66 (9.2%) had 2 or more readmissions. Of those who were readmitted, 36 (17%) died during readmission. The mortality comparison between readmission and no-readmission is complicated by the fact that there were 67 who died without being readmitted. Treating readmission appropriately as time-dependent, we found that being readmitted doubles the (unadjusted) hazard of death at 1 year (HR: 2.04, 95% CI: 1.33-3.12).

DISCUSSION

The majority of studies evaluating TAVR have concentrated on outcomes associated with the morbidity and mortality of this transformative procedure and less on the rates and causes of readmissions. In the current study, we have expanded on impact of readmissions following TAVR for severe AS in high-and extreme-risk patients. The early all-cause readmission is 10.4% and late readmission is 18.8%. The rate of early cardiovascular readmission was 4.6% and 10.1% between 30 days and 1 year; most likely occurring from congestive heart failure.

Previous studies have shown that advanced age, male sex, end-stage renal disease, severe chronic obstructive pulmonary disease, non-transfemoral access and preoperative atrial fibrillation can predict one-year mortality in TAVR patients.⁸⁸ In this study, anemia, hospital LOS and post-operative stroke were predictors of readmission, and readmission was a predictor of 1-year mortality. It is possible that a constellation of risk factors not included in the STS score are predictive of more readmissions. In this study, we used the STS PROM as a continuous variable and do not have distinct recommendations for a cut-off value. Makkar and colleagues have shown that in those extreme-risk patients with a STS PROM $\geq 15\%$, TAVR had a similar survival as medical therapy.⁸⁹ However, we did not find that a higher STS PROM score was predictive of higher 1-year all-cause and cardiovascular readmissions. Our data are supported by a report from Rodés-Cabau and colleagues who similarly showed an association between readmissions and life threatening bleeding, and lower haemoglobin.⁹⁰ Transfemoral versus alternative access approaches and the degree of postoperative paravalvular leaks were not associated with an increased 30-day or 1-year readmission rate. We included those parameters because they have been associated in previous studies with increased mortality¹⁻², but in fact they had no impact on readmissions. Also in our study, we found that the 23 mm valve size was associated with a greater number of early readmission than the 26 and 29 mm valve sizes. We can speculate, but we do not know for sure, that the 23 mm valve was associated with more readmissions due to its smaller effective orifice area that may possibly lead to prosthesis-patient mismatch which result in more early and late clinical events due to decrease LV mass regression and decrease improvement of clinical symptoms. Also, sometimes, a smaller prosthesis need to be implanted due to anatomical concerns such as important calcifications of the sinotubular junction or of the annulus, reflecting sicker patients that could potentially be readmitted more and

also resulting in imperfect results causing perivalvular or central leaks that could lead to an increase in mortality.⁹¹

One of the advantages of TAVR has been the limited invasiveness to the patient compared to surgical valve replacement. Awad et al have shown that although TAVR patients were older and sicker, there were no cardiovascular-related readmissions within 30-days for TAVR and the time to first readmission was significantly longer than for SAVR patients.⁹² The rate of cardiovascular readmission for the SAVR patients older than 80 years old was 13% with a mean time for first readmission at 9.7 days. The PARTNER 1A trial, one of the largest studies that compared TAVR versus SAVR in a high-risk cohort of patients, showed that the rate of 30-day repeat hospitalization for cardiac reasons was 4.4% in the TAVR group versus 3.7% in the surgical replacement group (p=NS).¹⁶ At 1-year this difference was similar with a cardiovascular readmission rate of 18.2% in the TAVR group and 15.5% in SAVR. The rate of cardiovascular readmission in the current study was closely similar to the PARTNER study at 30 days and 1 year at 4.6% and 11.1%, respectively. A recent propensity-matched study comparing readmission rates in 389 TAVR versus 389 SAVR patients by Hannan and colleagues showed that the 30-day all-cause readmission rate was similar between groups at 30-day (TAVR: 18.8% vs. SAVR 19.3%, p=0.86).⁹³ For patients of at least 80 years old, they showed a 30-day all-cause readmission of 19.9% and 22%, respectively (p=0.59). In this analysis, they noticed more all-cause readmissions following SAVR at 4 and 10 days after discharge, while more readmissions following TAVR occurred 11 and 20 days after discharge.⁹³ In the current study, median time for all cause 30-day readmission was 19 days and for cardiovascular readmission was 20 days.

The impact on the correlation between readmission rates and the impact on societal resource utilization remains undefined. The subsequent readmission burden and the cost associated with this should be further evaluated in a cost-benefit analysis study to better understand the impact of this innovative procedure in high-risk patients. It may be reasonable to not only include cardiologists and cardiac surgeons in our heart teams, but also other nursing and social services professionals in ascertaining those at high risk for readmission. This is important for the allocation of this innovative procedure and the cost to the society.

At Emory, we have made a paradigm shift in how we do TF TAVR with the utilization of the minimalist technique, which is not completely shown in the current study since we started this study in 2007 and we started using the minimalist technique in 2012. Minimalist TAVR has been associated with less ICU and hospital stay with almost no need for intubation, all of which have been shown to increase readmission rates.¹⁵ We are also now very aggressive in treating and finding the sources of a low preoperative anemia which may include pre-procedural workup by the gastroenterology and hematology. We continue to have robust heart team discussions on those patients with very high STS score, moderate to severe MR, those who need valve-in-valve procedures that may leave the patient with moderate AS. We also have now implemented a nurse navigator who sees patients during their pre-admission visit and follows with them very closely regarding vital signs, diet, and medications in order to prevent readmission for congestive heart failure.

LIMITATIONS

First the study is retrospective which makes it vulnerable to selection bias. Moreover, this study was done in a single-centre, high-volume and experienced institution and the results may not be generalized to other institutions. There is also potential recall bias for readmission when the patients were interviewed during their clinic appointments. Also, we did not evaluate readmission as a recurring event. It is likely that the health care burden of readmission in this current study is underestimated. Another limitation related to the use of cumulative incidence function analysis for competing risks data because patients who die prior to typical follow-up might have less valid readmission data due to the type of follow-up. As such, we may be underestimating readmissions in patients with early 1-year mortality.

CONCLUSION

We show some baseline comorbidities and procedural complications that are directly associated with early and late readmissions and anemia and post-operative stroke were associated with an increased in mortality. Moreover, it was found that readmissions doubled the hazard of death within 1 year. Whether treatment of identified risk factors could decrease readmission rates and mortality warrants further investigation.

REFERENCES

1. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG and investigators Pt. 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;385:2477-84.
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D and Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011;364:2187-98.
3. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Jr., Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK and Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine*. 2014;370:1790-8.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D and Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363:1597-607.
5. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR and investigators Pt. 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;385:2485-91.
6. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK,

Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG and Investigators P. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2016;374:1609-20.

7. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Jr. and Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016.

8. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB and Valve Academic Research C. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42:S45-60.

9. Fine JPaG, R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94:496-509.

10. Holmes DR, Jr., Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, Edwards FH, Carroll J, Shahian D, Grover F, Tuzcu EM, Peterson ED, Brindis RG, Mack MJ and Registry SAT. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *Jama*. 2015;313:1019-28.

11. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR and Leon MB. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2012;366:1696-704.

12. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV,

Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelliere R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D and Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55:1080-90.

13. Walther T, Rastan A, Falk V, Lehmann S, Garbade J, Funkat AK, Mohr FW and Gummert JF. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2006;30:15-9.

14. Awad W, Mathur A, Baldock L, Oliver S and Kennon S. Comparing post-operative resource consumption following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and conventional aortic valve replacement in the UK. *Journal of medical economics*. 2014;17:357-64.

15. Hannan EL, Samadashvili Z, Jordan D, Sundt TM, 3rd, Stamato NJ, Lahey SJ, Gold JP, Wechsler A, Ashraf MH, Ruiz C, Wilson S and Smith CR. Thirty-Day Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis in New York State. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8:e002744.

Figure legend

Figure 1: Study flow diagram

Figure 2: Trends and events over study period

Figure 1: Study Flow Diagram

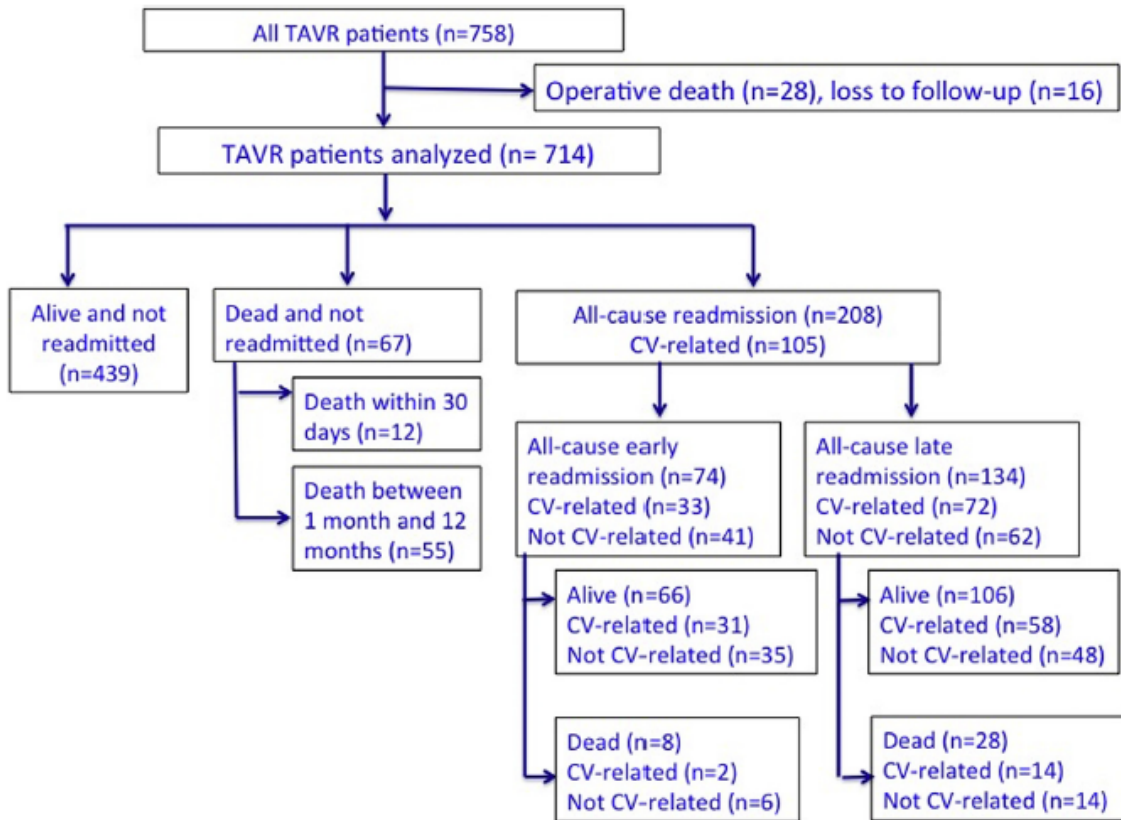
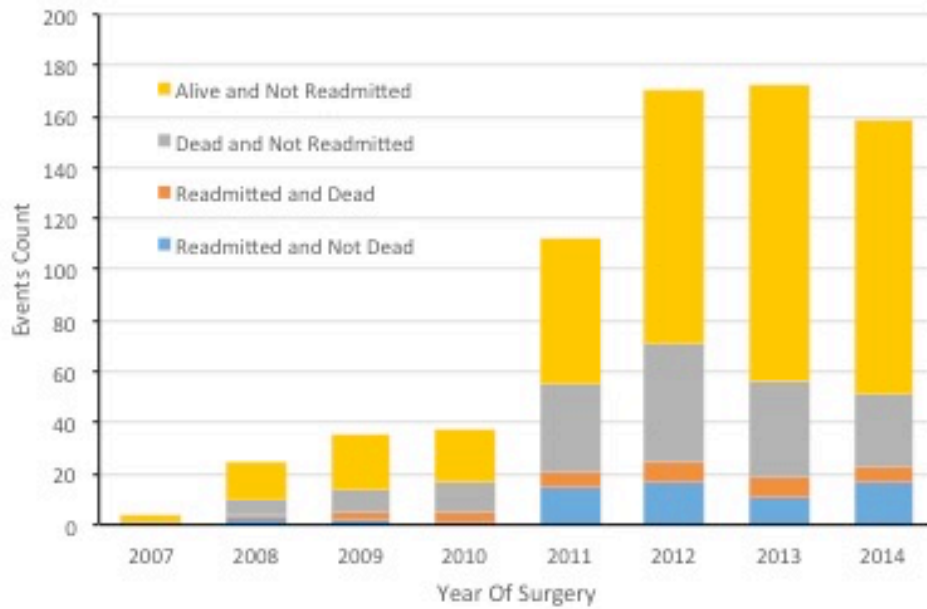


Figure 2: Trends and events over study period

Events Type	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Readmitted and Not Dead	25%	12%	6%	3%	13%	10%	6%	11%
Readmitted and Dead	0%	4%	9%	11%	5%	5%	5%	4%
Dead and Not Readmitted	0%	24%	26%	32%	30%	27%	22%	18%
Alive and Not Readmitted	75%	60%	60%	54%	51%	58%	67%	68%
Total Counts of Surgery	4	25	35	37	112	170	172	159

Table 1. Preoperative characteristics

Variables	Median (IQR) or Count (Percent) (n=714)	All-cause Readmission		CV-related Readmission	
		HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)	HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)
Age (years)	83 (77,87)	0.99 (0.82,1.20)	1.19 (0.98,1.43)	1.01(0.74,1.38)	1.03 (0.81,1.32)
Female sex	333 (46.6)	1.35 (0.85, 2.167)	1.11 (0.8,1.54)	1.49 (0.81,2.76)	1.06 (0.65,1.72)
BMI	25.9 (22.7,29.9)	1.01 (0.77,1.34)	0.98 (0.81,1.17)	1.04 (0.76,1.41)	0.84 (0.64,1.11)
Diabetes	311 (43.6)	1.16 (0.72,1.85)	1.00 (0.72,1.39)	1.11 (0.6,2.05)	0.89 (0.54,1.47)
Hypertension	681 (95.4)	0.73 (0.26,2.07)	3.61 (0.89,14.71)	0.87 (0.21,3.58)	1.60 (0.39,6.53)
Moderate / severe COPD	220 (30.8)	1.19 (0.73,1.94)	0.69 (0.47,1.00)	1.29 (0.68,2.44)	0.54 (0.29,0.98)
NYHA (class III/IV)	651 (91.8)	0.80 (0.37,1.72)	0.78 (0.44,1.38)	1.15 (0.36,3.73)	0.64 (0.30,1.34)
CAD (prior MI or prior CABG or prior PCI)	438 (61.3)	1.26 (0.76,2.08)	0.83 (0.6,1.16)	1.09 (0.58,2.06)	0.83 (0.51,1.36)
Prior PCI	247 (34.6)	1.47 (0.91,2.35)	0.71 (0.49,1.02)	1.51 (0.81,2.79)	1.07 (0.64,1.78)
Previous cardiac surgery	336 (47.1)	0.82 (0.51,1.32)	0.83 (0.597,1.167)	0.80 (0.429,1.486)	0.88 (0.539,1.448)
Previous AV surgery	230 (32.2)	1.37 (0.85,2.22)	1.16 (0.82,1.65)	1.37 (0.73,2.57)	1.53 (0.93,2.54)
Prior CV disease	224 (31.4)	1.10 (0.67,1.81)	1.02 (0.71,1.47)	1.02 (0.53,1.97)	0.85 (0.49,1.48)
Dialysis	25 (3.5)	1.79 (0.67,4.79)	1.31 (0.52,3.26)	2.26 (0.7,7.32)	1.13 (0.28,4.64)
Liver disease	27 (3.8)	1.21 (0.39,3.81)	1.65 (0.77,3.51)	1.35 (0.33,5.58)	1.42 (0.45,4.54)
PAD	241 (33.8)	1.24 (0.77,2.01)	0.79 (0.55,1.14)	1.52 (0.82,2.82)	1.21 (0.73,2)
Immunocompromised	101 (14.2)	1.32 (0.71,2.44)	1.16 (0.75,1.79)	1.52 (0.7,3.3)	1.04 (0.51,2.1)
STS PROM	10.04 (7.2,13.9)	1.11 (0.93,1.33)	0.92 (0.78,1.08)	1.19 (0.95,1.5)	0.87 (0.66,1.16)
EF ≤ 35%	147 (20.6)	0.86 (0.48,1.57)	1.10 (0.74,1.64)	0.90 (0.41,1.94)	1.50 (0.87,2.58)
Moderate / severe MR	337 (47.2)	1.22 (0.76,1.95)	1.02 (0.73,1.43)	1.42 (0.77,2.63)	1.48 (0.9,2.42)
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (10.2,12.6)	0.74 (0.59,0.93)*	0.88 (0.74,1.04)	0.60 (0.44,0.81)*	0.84 (0.65,1.09)

* p less than 0.05

CV: cardiovascular; STS PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted-Risk of Mortality BMI: body mass index; NYHA: New York Heart Association; CAD: coronary artery disease, COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CABG: coronary artery bypass graft; PCI: percutaneous intervention; AV: aortic valve; PAD: peripheral artery disease; EF: ejection fraction; MR: mitral regurgitation.

Table 2. Operative characteristics

Variables	Median (IQR) or Count (Percent) (n=714)	All-cause Readmission		CV-related Readmission	
		HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)	HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)
Need for intra-aortic balloon pump	20 (2.8)	0.50 (0.07,3.45)	2.22 (1.02,4.83)	0.84 (0.12,6.13)	2.63 (0.95,7.25)
Valve type					
<i>SAPIEN</i>	458 (64.6)	0.96 (0.59,1.56)	1.06 (0.75,1.52)	0.69 (0.37,1.29)	1.47 (0.83,2.59)
<i>SAPIEN XT</i>	251 (35.4)	1.05 (0.64,1.71)	0.94 (0.66,1.34)	1.44 (0.78,2.67)	0.68 (0.39,1.2)
Valve size					
<i>23mm (23mm vs 26 + 29mm)</i>	332 (46.5)	1.64 (1.02,2.63)*	1.17 (0.84,1.62)	1.24 (0.67,2.29)	1.37 (0.84,2.23)
<i>26mm (26mm vs 23 + 29mm)</i>	307 (43.0)	0.61 (0.37,1.01)	0.88 (0.63,1.23)	0.75 (0.4,1.41)	0.80 (0.48,1.32)
<i>29mm (29mm vs 23 + 26mm)</i>	70 (9.8)	1.02 (0.47,2.2)	0.96 (0.52,1.77)	1.27 (0.5,3.23)	0.67 (0.24,1.83)
Access (TF) (TF vs other)	420 (58.8)	1.03 (0.64,1.67)	1.01 (0.72,1.42)	0.99 (0.53,1.85)	0.83 (0.51,1.36)
Alternative access					
<i>TA</i>	199 (27.9)	0.70 (0.4,1.25)	0.99 (0.68,1.44)	0.82 (0.4,1.67)	1.02 (0.59,1.75)
<i>Tao</i>	69 (9.7)	1.65 (0.85,3.2)	0.92 (0.51,1.67)	1.68 (0.71,4)	1.24 (0.57,2.73)
Minimalist TAVR	200 (28)	1.00 (0.58,1.67)	0.82 (0.56,1.2)	1.35 (0.71,2.58)	0.99 (0.58,1.71)
2 nd valve implanted	44 (6.2)	0.96 (0.34,2.62)	1.09 (0.55,2.13)	1.69 (0.6,4.73)	1.67 (0.72,3.88)
Need of postoperative balloon dilatation	195 (27.3)	1.17 (0.7,1.94)	0.87 (0.58,1.29)	1.54 (0.81,2.9)	0.95 (0.54,1.68)
Procedural time (min)	114 (95,142)	0.96 (0.78,1.19)	1.14 (0.97,1.34)	0.83 (0.58,1.2)	1.27 (1.05,1.52)*
Fluoroscopy time	22.2(17.0, 29.2)	1.12 (0.91,1.38)	1.16 (0.99,1.37)	1.19 (0.92,1.55)	0.88 (0.54,1.43)
Contrast (ml)	110(75,160)	0.77 (0.55,1.07)	0.91 (0.68,1.22)	0.80 (0.51,1.25)	0.83 (0.54,1.27)
Procedure success	599 (83.9)	1.13 (0.58,2.21)	1.06 (0.67,1.66)	1.11 (0.47,2.65)	0.77 (0.42,1.42)
Discharge PVL					
<i>None/mild</i>	686 (96.1)	0.72 (0.18,2.9)	0.77 (0.32,1.85)	0.62 (0.09,4.54)	0.75 (0.18,3.05)
<i>Moderate/severe</i>	28 (3.9)				
Discharge mean gradient	10.1 (8.0, 14.0)	1.06 (0.89,1.27)	1.00 (0.84,1.19)	1.07 (0.8,1.44)	1.03 (0.8,1.33)
Post procedure LVEDP	20 (18.0, 27.0)	1.04 (0.78,1.37)	1.11 (0.9,1.38)	0.91 (0.59,1.4)	1.09 (0.79,1.51)
Blood transfusion in operating room	140 (19.6)	0.84 (0.45,1.56)	1.24 (0.84,1.85)	0.68 (0.29,1.62)	1.31 (0.74,2.31)
Units of red blood cells transfused	1.5 (1.0, 2.0)	0.51 (0.24,1.09)	1.16 (0.81,1.59)	0.79 (0.29,2.19)	1.22 (0.82,1.8)
Discharge location	11 (1.5)	--	0.77 (0.19,3.09)	--	2.11 (0.52,8.63)

nursing facility					
------------------	--	--	--	--	--

* p-value less than 0.05

TA: transapical; TAo: direct aortic; TC: transcaval; TSc: trans-subclavian; TC: transcarotid; PVL: paravalvular leaks; LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure; TAVR: transcatheter aortic valve replacement; ml: milliliter.

Table 3. Postoperative characteristics

Variables	Median (IQR) or Count (Percent) (n=714)	All-cause Readmission		CV-related Readmission	
		HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)	HR (95%CI) Early Readmission (within 30 days)	HR (95%CI) Late Readmission (from 1 month to 1 year)
Length of ICU stay (for HR, 5-hour increment)*	29 (22.5,55.3)	0.99(0.98,1.00)	1.01(1.00,1.01)	0.99 (0.96,1.01)	1.01 (1.00,1.02)
Length of hospital stay (for HR, 1 SD=6.11 days increment)*	65 (3.0,7.0)	0.92 (0.78,1.08)	1.14 (1.01,1.29)*	0.86 (0.58,1.26)	1.21 (1.03,1.43)*
Major vascular complication	15 (2.1)	--	1.48 (0.52,4.16)	--	2.53(0.79,8.08)
Bleeding by severity (major/life-threatening)	111 (7.6)	1.40 (0.78,2.5)	1.24 (0.80,1.91)	1.34 (0.62,2.91)	0.89 (0.42,1.86)
Postoperative permanent stroke	13 (1.8)	1.63 (0.40,6.64)	2.31 (0.98,5.47)	3.02 (0.73,12.50)	3.60 (1.13,11.49)*
Postoperative atrial fibrillation	58 (8.1)	0.90 (0.36,2.24)	0.59 (0.28,1.25)	0.94 (0.29,3.05)	0.39 (0.10,1.61)
Postoperative cardiac arrest	11 (1.5)	1.87 (0.49,7.09)	1.06 (0.26,4.3)	3.16 (0.76,13.08)	--
Pacemaker need	33 (4.6)	1.30 (0.49,3.46)	0.57 (0.21,1.6)	1.14 (0.28,4.71)	1.01 (0.32,3.21)
Postoperative prolonged ventilation	63 (8.8)	0.64 (0.24,1.75)	1.04 (0.57,1.88)	0.57 (0.14,2.34)	1.33 (0.57,3.09)
Postoperative renal failure	13 (1.8)	0.79 (0.1,6.1)	1.49 (0.53,4.19)	--	2.83 (0.89,9.03)
Postoperative dialysis required	8 (1.1)	1.36 (0.17,10.94)	0.53 (0.07,4)	--	--
EF 30-day (for HR, 1 SD=1.37 increment)*	5 (4.0,6.0)	1.33 (0.97,1.81)	0.96 (0.77,1.2)	1.30 (0.87,1.95)	0.84 (0.64,1.10)
Post mitral regurgitation	135 (18.9)	1.54 (0.91,2.62)	0.86 (0.54,1.38)	1.58 (0.79,3.16)	1.23 (0.67,2.27)
Post aortic valve mean gradient 30 day (for HR, 1 SD=4.79 increment)*	9.5 (7.0,12.5)	1.08 (0.93,1.26)	0.93 (0.77,1.12)	1.04 (0.77,1.40)	0.91 (0.70,1.20)
PVL 30 day echo (moderate/severe)	54 (7.6)	0.53 (0.17,1.67)	1.32 (0.75,2.31)	--	1.57 (0.72,3.44)

*For continuous variables, HR compares the hazard between two groups that differ by the increment specified.

ICU: intensive care unit; EF: ejection fraction; PVL: paravalvular leaks; CV: cardiovascular

Table 4: Rate and reasons for readmission

	Early Readmission (within 30 days) (N=74)	Late Readmission (from 1 month to 1 year) (N=134)
Cardiovascular	Total: n=33	Total: n=72
Congestive Heart Failure	19	35
Arrhythmia/heart block	5	10
Vascular complications	5	8
Acute coronary syndrome	2	8
Valve dysfunction/PVL leak	1	3
Stroke/TIA	0	8
Non-CV	Total: n=41	Total: n=62
Other*	24	24
Respiratory	7	12
GI or ACO related bleeding	3	10
Infection	3	10
Traumatology	3	3
Renal failure	2	3

CV: cardiovascular, GI: gastrointestinal, ACO: anticoagulation

*Other includes surgical abdominal-urinary procedures, psychiatric disorders, and debilitation.

Chapitre 3 Manuscrit # 2

Individual assessment of frailty parameters in high and extreme-risk patients who
underwent transcatheter aortic valve replacement

(Article publié dans le journal *Annals of Thoracic Surgery*. 2017 Dec; 104(6):1939-1946)

Avant-propos

Le deuxième projet mise sur la prédiction du risque de mortalité/morbidités chez une population spécifique de patients qui vont avoir une procédure de TAVI. Le score de risque le plus couramment utilisé pour l'instant est celui de la "Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality" (STS-PROM).⁶ Ce score est utilisé pour la prédiction du risque de mortalité à 30 jours chez les patients recevant une chirurgie cardiaque conventionnelle. Cependant celui-ci n'a pas été conçu pour l'évaluation de patients à haut risque qui ont une procédure d'implantation d'une valve par cathéter et ne considère pas le concept de fragilité du patient, plus fréquemment rencontré chez les patients à risque élevé.⁷ Des marqueurs de la fragilité sont présentement utilisés dans l'évaluation de nos patients qui vont avoir un TAVI avec des seuils (fragile/non fragile) qui avaient, au préalable, été déterminés et validés chez des populations plus jeunes de patients.⁸ Cette recherche tente de déterminer de nouveaux seuils pour les critères de fragilité les plus couramment utilisés et ensuite développer un score de fragilité qui prédirait la mortalité à 30 jours de ces patients. Ce nouvel outil aiderait le «Heart Team» pour l'évaluation du risque chez les patients avec sténose aortique sévère symptomatique qui sont évalués. Ce manuscrit a été publié dans le journal scientifique *Annals of Thoracic Surgery* en 2017 (Forcillo J et al., *Annals of Thoracic Surg.* 2017 Dec; 104 (6):1939-1946).

Résumé (français)

Evaluation de Marqueurs de Fragilité Couramment Utilisés chez des Patients à Risque Élevé et Extrême qui Subissent une Procédure d'Implantation de Valve Aortique Transcathéter

Introduction

L'effet de la fragilité d'un patient sur les résultats cliniques suivant l'implantation d'une valve aortique transcathéter (TAVI) n'est pas totalement compris. Les objectifs de cette étude étaient: 1) d'évaluer la performance de 4 marqueurs de fragilité couramment utilisés avec leur seuil limite actuel sur les résultats cliniques précoces et tardifs de patients qui subissent un TAVI, 2) identifier et évaluer de nouveaux seuils pour chacun de ces marqueurs puisque ceux-ci n'avaient pas été validés chez des patients à risque élevé qui subissent un TAVI, 3) Créer un modèle qui inclut le poids des différents marqueurs de fragilité afin de prédire le risque de mortalité à 30 jours et de comparer ce modèle au modèle de risque le plus couramment utilisé, le «Society of Thoracic Surgeons Predicted-Risk of Mortality (STS-PROM)».

Méthode:

Une étude de cohorte rétrospective de 361 patients à risque élevé et extrême de 2011 à 2015 a été faite. Quatre marqueurs de fragilité ont été identifiés (albumine sérique (g/dl), test de marche sur 5 mètres, la force de préhension (kg) et le questionnaire de KATZ sur les activités de la vie quotidienne et domestique). Une régression logistique a été utilisée pour examiner l'association entre les marqueurs et un composé d'évènements adverses qui inclut: la mortalité à 30 jours, un accident vasculaire cérébral (AVC), un bloc auriculo-ventriculaire de novo qui requiert un pacemaker, un saignement majeur, une insuffisance rénale aigue, une complication vasculaire majeure et le taux de réadmission à 30 jours. La technique de distance minimale de (0,1) a été utilisée pour délimiter un nouveau seuil limite pour chaque marqueur de fragilité. La probabilité prédite de mortalité à 30 jours a été estimée pour chaque patient individuellement $\widehat{p} / 1 + \widehat{p}$ basée sur un modèle de régression logistique qui inclut l'âge, le sexe et les 4 paramètres de fragilité. Les modèles de risque ont été comparés à l'aide de courbe de «Receiver Operating Curve (ROC)».

Tous les tests et hypothèses ont deux niveaux et une significativité de 0.05. SAS 9.4 a été utilisé pour l'analyse de toutes les données.

Résultats:

Le composé d'évènements adverses est survenu chez 28% des patients. L'albumine sérique, le KATZ et le test de marche de 5 mètres étaient des prédicteurs indépendants du composé d'évènements adverses à 30 jours, mais seulement l'albumine était prédictive de la mortalité à 30 jours. Un nouveau modèle de fragilité (4 paramètres de fragilité, l'âge et le sexe) pour la prédiction du risque de mortalité à 30 jours a été créé et comparé au STS-PROM. Une meilleure discrimination a été trouvée dans le nouveau modèle de fragilité comparé au STS-PROM (AUC 0.74 vs AUC 0.58) respectivement. De nouveaux seuils limites pour cette cohorte de patients à risque élevé ont également été trouvés afin de prédire le composé d'évènements adverses.

Conclusions

Chez une cohorte de patients à risque élevé qui subissent une procédure d'implantation d'une valve aortique transcathéter, le nouveau modèle de fragilité était plus discriminatif de la mortalité à 30 jours que le STS-PROM. De nouveaux seuils limites pour les paramètres de fragilité ont été identifiés et devront être validés dans une différente cohorte de patients similaires.

Assessment of commonly used frailty parameters for high and extreme-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement

Forcillo J, MD-MSc^{1,2}, Condado J, MD³, MS, Ko, Y-A, PhD⁴, Yuan M, MSc⁴, Jensen Hanna, MD-PhD¹, Block P, MD³, Babaliaros V, MD³, Guyton R¹, MD, Perrault Louis P, MD-PhD², Khairy Paul, MD-PhD⁵ and Thourani VH, MD¹

Structural Heart and Valve Center, Division of Cardiothoracic Surgery, Joseph B. Whitehead Department of Surgery, and Division of Cardiology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia; Department of Cardiac Surgery, Universite de Montreal, Montreal, Quebec, Canada; Department of Biostatistics and Bioinformatics, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia; and Department of Cardiology, Montreal Heart Institute, Universite de Montreal, Montreal, Quebec, Canada

Key words: Aortic valve, replacement, Heart valve replacement, percutaneous, transfemoral, transapical

Running Head: Frailty assessment in TAVR patients

Word count: 3840

Corresponding Author: Vinod H. Thourani, MD
Emory Hospital Midtown
Medical Office Tower, 6th Floor

Abstract

Objectives: The effect of frailty on outcomes after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) remains incompletely understood. The objective of this study was to evaluate the performance of four commonly used frailty markers as predictors of early and late outcomes among patients undergoing TAVR.

Methods: A review was performed of 361 high- and extreme-risk patients undergoing TAVR from 2011 to 2015. Four frailty variables were assessed: serum albumin (g/dL), 5-m walk (seconds), grip strength (kg), and Katz index of independence in activities of daily living.

Logistic regression was used to examine the association between the frailty indicators and 30-day composite of mortality, stroke, new heart block requiring permanent pacemaker, major or life-threatening bleeding, acute renal failure, major vascular complication, and 30-day readmission rate. Minimum distance to the perfect point (0, 1) was performed to delineate a cutoff point for each frailty indicator, and risk models were compared using receiver-operating characteristics curves.

Results: The composite of outcomes occurred in 28% of patients. Serum albumin, activities of daily living, and 5-m walk were independent predictors for 30-day composite outcomes, but only albumin was predictive of 30-day mortality. A new frailty model (four frailty indicators, age, and sex) to predict 30-day mortality was created and compared with The Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality. Better discrimination was found with the new frailty model (area under the curve 0.74 versus 0.58). New individual frailty variable cutoff values were found to predict our composite of events.

Conclusion: Among high- and extreme-risk patient undergoing TAVR, our new frailty model was more discriminative of 30-day mortality than The Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality. New cutoff values for frailty indicators were identified and will require further validation.

Introduction

Frailty has been defined as a geriatric biologic syndrome of increased vulnerability to environmental factors. This syndrome is characterized by reduced physiologic reserves, affecting multiple organ systems, and has been related to increased in morbidity and mortality as well as falls and hospitalization [1, 2]

There is a growing consensus that variables associated with the frailty syndrome includes age-associated declines in lean body mass, strength, endurance, balance, walking performance, and low activity [3, 4]. In open cardiac surgery, the most common assessment tool for predicting early outcomes has been The Society of Thoracic Surgeons (STS) predicted risk of mortality (PROM) score [5]. Prediction of transcatheter aortic valve replacement (TAVR) short-term outcomes has also utilized the STS score, although most frailty variables are not captured in the STS score. To date, the most commonly used frailty indicators in the assessment of the TAVR patients include albumin, Katz activities of daily living (ADL), grip strength, and 5-m walk test. Whereas some studies have found no association between frailty status and procedural outcomes [6, 7], others have reported an association between variables associated with frailty and postoperative outcomes [8, 9]. Furthermore, there remains conflicting data because the cutoff values currently used were validated with cohorts of younger patients living in the community [10] and not with high- and extreme-risk patients who comprise the majority of the TAVR cohort.

The objective of the current study was to evaluate the effect of commonly used predictors of frailty and their cutoff values to assess early and 1-year outcomes. Secondly, we chose to examine new frailty cutoff values for these high- and extreme risk TAVR patients. The final objective was to create a model that includes the different weight of the frailty indicators to predict 30-day mortality and to compare the discrimination of 30-day mortality, and to compare its discriminative ability with STS-PROM.

Methodology

This is a retrospective study using data collected prospectively from 2011 to 2015 on 361 patients undergoing TAVR at Emory University Hospitals. This study was approved by the Emory university institutional review board (IRB).

Frailty assessment

All patients who underwent TAVR had a frailty assessment between 1 and 30 days before the procedure including serum albumin (g/dL), the 5-m walk test, grip strength, and the Katz activities of daily livings (ADL) questionnaire. A serum albumin level of 3.4 g/dL or less was considered frail. For the 5-m walk test, participants were told to stand with their feet touching the starting line, to walk at their regular speed, and then to begin walking when receiving the simple order to start walking. Three attempts were made, allowing 15 seconds between each attempt, and the average was recorded. The frailty cutoff times to walk 5 m are between 6 and 7 seconds, depending on height. The handgrip test is a physical performance test that required three attempts. Patients were asked to squeeze a handgrip dynamometer as hard as possible (all attempts made with the dominant hand). The frailty cutoff values for grip strength are between 29 kg and 32 kg for men and 17 kg and 21 kg for women, depending of their body mass index. The Katz questionnaire is an instrument that assesses functional status as a measure of the patient's ability to perform ADL. It assesses bathing, dressing, toileting, transferring, continence, and feeding. Patients provide binary responses (yes/no) to each of these six components; a score of less than 4 is considered indicative of frailty [11].

TAVR and outcomes of interest

Baseline characteristics and procedural outcomes were collected from the Emory University TAVR database. Race was dichotomized into Caucasian and non-Caucasian. All patients underwent balloon-expandable TAVR (SAPIEN or SAPIEN XT, Edwards Lifescience, Irvine, CA, USA). The preferred access was transfemoral, either using standard or minimalist approach⁹⁴. If needed, alternative access was decided by the heart team and included transapical, transaortic or transcaval approaches. All procedural outcomes were defined using Valve Academic Research Consortium-2 (VARC-2) criteria.⁸⁶

Statistical Analysis:

The composite outcome was defined as having any of the following within 30 days after the procedure: all-cause mortality, stroke, new-onset heart block requiring pacemaker implantation, major or life-threatening bleeding, acute renal failure, major vascular complication, and 30-day readmission. Logistic regression analyses were used to examine the associations between the selected frailty markers, and the 30-day composite outcomes as well as 30-day and 1-year mortality. Access approaches (transfemoral versus nontransfemoral) and 30-day perivalvular leak variables were also added to the logistic regression model to investigate their effect on the composite of adverse events and on mortality. While identifying an optimal cutoff point for each frailty marker, we used the minimum distance to the perfect point (0, 1) where sensitivity and specificity are equal to 1. We estimated the predicted probability of 30-day mortality for each individual patient ($p/1 + p$) based on the logistic regression model that included age, sex, and the four frailty variables. The area under the receiver-operating characteristics curve (AUC) was also used to evaluate the performance of prediction models. The two-tailed significance level was set at 0.05. All analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results*Demographics*

Median age was 82 years (interquartile range [IQR]: 76 to 86), and 46.3% (167 of 361) were female. The majority of TAVR procedures, namely, 57.6% (208 of 361), were performed using the transfemoral route. Median STS PROM was 9.2% (IQR: 6.5 to 12.1), and the majority of patients (83.1%) had New York Heart Association functional class IV symptoms. Thirty-five percent of patients had previous bypass surgery (Table 1). Mean preprocedural albumin level was 3.53 ± 0.47 g/dL. Mean grip strength was 21.90 ± 11.84 kg. Median ADL score was 6 (IQR: 5 to 6), and median 5-m walk test was 6 seconds (IQR: 4.7 to 8.7).

Perioperative Data

The majority of valves implanted were using the Sapien XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) valves (67.6%) by means of transfemoral access (57.6%). The minimalist approach was used in 49.6% of patients. Sixty-four percent of patients did not have any paravalvular leak at 30 days.

Other periprocedural values are included in Table 2.

Postoperative Outcomes

The 30-day mortality for the entire cohort was 5.8%, stroke rate was 1.4%, and readmission rate was 3.9%. The composite of outcome (30-day mortality, stroke, new onset heart block requiring pacemaker, major or life threatening bleeding, acute renal failure, major vascular complication, and 30-day readmission) occurred in 28% of patients. New-onset heart block requiring pacemaker implantation occurred in 3.9% of patients, and major vascular complications in 5% (Table 3). We also investigated the associations between six complications (stroke, new heart block requiring pacemaker, major or life threatening bleeding, acute renal failure, major vascular complication, and 30-day readmission) and 30-day mortality using Fisher's exact tests. Table 4 displays the frequency counts, the corresponding percentages, and the test results. Among the adverse events considered, vascular complications seemed to most influence 30-day mortality based on our data (Table 4).

Univariable and Multivariable Analyses

In the univariable analyses, preprocedural albumin (odds ratio [OR] 0.32 per g/dL, $p < 0.0001$), grip strength (OR 0.97, $p=0.02$), ability to perform walk test (OR 0.39, $p=0.003$), and ADL score (OR 0.82, $p=0.01$) were significantly associated with the probability of 30-day composite of outcomes. Only a high albumin level was predictive of decreased mortality (OR 0.27 per g/dL, $p=0.009$). At 1 year, only poor grip strength was associated with increased mortality ($p=0.04$). The odds of dying at 1 year was estimated to decrease by 3% per 1-kg increase in grip strength.

In the multivariable analysis of one frailty marker at a time, serum albumin was a significant predictor for 30-day composite outcomes and mortality. For a 1-g/dL increase in the preprocedural albumin level, the odds of having a 30-day composite event outcomes and 30-day mortality were estimated to decrease by 68% (OR 0.32, $p=0.0002$) and 74% (OR 0.26, $p=0.02$), respectively. It was marginally significantly associated with 1-year mortality (OR 0.53, $p=0.07$). The ADL score was significantly associated with 30-day composite outcomes (OR 0.83, $p=0.03$) and 1-year mortality (OR 0.80, $p=0.04$). The ability to perform the walk test was also significantly associated with 30-day composite outcomes (OR 0.36, $p=0.003$), and was

marginally associated with 1-year mortality (OR 0.45, $p=0.06$). Among the 313 patients who completed the walk test, increased walking time was predictive of 1-year mortality (OR 1.10 per 1-second increase in walk time, $p=0.03$).

For the investigation of the access approaches, we did not find a significant association between access and the 30-day composite of outcomes nor between 30-day or 1-year mortality. We also compared four frailty markers between transfemoral and nontransfemoral groups and found significant differences in their ADL scores ($p=0.03$) and albumin levels ($p<0.01$). To

further assess the confounding effect of access, access (transfemoral versus nontransfemoral) was added to the multivariable logistic regression model. The changes in the coefficient estimates corresponding to frailty variables were less than 5%, indicating limited and ignorable confounding. Also, perivalvular leak was included in the multivariable logistic model, and was not significantly associated with 30-day composite ($p=0.74$) or 1-year mortality ($p=0.37$). We further examined the confounding effect of perivalvular leak by comparing the coefficient estimates for each frailty marker between the models with and without perivalvular leak. We did not find any appreciable differences in the coefficient estimates.

New Cutoff Values

Based on our data, the optimal cutoff points for albumin, grip strength, 5-m walk test, and ADL for the 30-day composite outcomes using both minimal distance to the perfect point (0, 1) are displayed in Table 5. The actual commonly used cutoff values were also included in Table 5.

Prediction Model

To determine whether multiple predictors of frailty outperformed single ones, we compared the values of AUC for models with different combinations of frailty markers for the prediction of the 30-day composite outcomes. The full model with four frailty markers was our reference model, and models with one, two, and three frailty markers were compared with this reference model. The AUC and the associated p value for each model are displayed in Table 6. The reference model produced the highest AUC as expected, and its prediction performance was significantly better than other models with grip strength, ADL, or walk test (Table 6).

Model to Predict 30-Day Mortality

Based on the logistic regression results, we obtained the predicted probability of 30-day mortality for each individual patient. First, we computed the estimated odds with this formula:

$p = \exp(-7.4261 + 0.0843 \text{ age} - 0.1776 \text{ male} - 1.2574 \text{ albumin (g/dL)} - 0.022 \text{ grip strength (kg)} + 0.4584 \text{ ADL score} + 0.013 \text{ walk test (seconds)})$, if the patient was capable of walking;

or

$p = \exp(-6.5562 + 0.0843 \text{ age} - 0.1776 \text{ male} - 1.2574 \text{ albumin (g/dL)} - 0.022 \text{ grip strength (kg)} + 0.4584 \text{ ADL score})$, if the patient was unable to walk.

Then, the predicted probability for 30-day mortality $= (p/(1 + p))$. was multiplied by 100 to obtain the percentage of risk. The result of the Hosmer- Lemeshow test indicated no evidence for lack of fit ($p = 0.85$). The AUC of this model was compared with the other three models, including the frailty marker model without age and sex, a model with the STS score alone, and the model with both STS score and frailty markers (Fig 1). The models with only four frailty markers produced almost identical AUC values compared with the model with frailty markers plus STS score (71.9% versus 71.9%, $p = 0.91$), suggesting that the STS score does not provide independent predictive value for 30-day mortality above and beyond the four frailty markers in terms of predicting 30-day mortality. Moreover, compared with the model with the STS score alone (AUC = 57.7%), the new model with age, sex, and four frailty markers significantly improved the prediction of 30-day mortality (AUC = 73.6%, $p = 0.04$; Fig 1).

Discussion

In this study, we found that albumin, ADL, and 5-m walk test were predictive of our composite of 30-day outcome, and that albumin was the only independent predictor of 30-day mortality. We also identified new cutoff values that provide better discrimination for the frailty variables assessed in this high-risk and extreme-risk cohort of patients undergoing TAVR. A performance model was used to determine the best combination of frailty markers to predict of the composite outcome. The four-variable model was the most predictive, but was predominantly driven by albumin. Lastly, we confirmed our hypothesis that individual frailty indicators should have

different weights, and we developed equations with a fair discrimination to predict 30-day mortality. We also showed that compared with the most commonly used scoring system, the STS- PROM, our model that includes age, sex, and the four frailty markers provided superior discrimination for 30-day mortality.

Origin of Frailty

The popularization of the use of frailty originated from the Cardiovascular Health Study, which proposed these main characteristics to assess frailty: shrinking, weakness, poor endurance, exhaustion, slowness, and low activity [14]. They classified patients as frail if three criteria or more were present, as intermediate or “prefrail” if one or two criteria were present, and as not frail if none of the criteria was found. After adjustment, frail and prefrail categories independently predicted adverse outcomes and death versus the not frail group. This work proposed a standardized phenotype of frailty for older adults and demonstrated predictive validity for the adverse outcomes that geriatricians rely on to identify frail older adults as being at risk for falls, hospitalizations, disability, and death. The approach used in this study indicated that frailty is not rare in a community-dwelling population and is a meaningful predictor of adverse outcomes and death when people are relatively functional [14]. In the current study, we reassessed the original cutoff values for frailty indicators in higher risk patients undergoing TAVR who differ substantially from a community-dwelling population.

Frailty and Composite Outcome

We evaluated four variables related to frailty under the domains of physical performance and nutritional status that were predictive of the 30-day composite outcome. We hypothesize that the fair discrimination of our model and others in the literature reflects missing elements from other domains of frailty such as cognition, mental health, and biomarkers. In the performance model that we built to predict of the 30-day composite outcome, we showed that the four-variable model was not statistically different from the single albumin model. However, this analysis was not designed to assess equivalency among models. We can only conclude that both are fair models to predict the 30-day composite outcome. However, an additional complexity is that frailty is a dynamic variable, and it remains unclear to what extent the level of frailty can be influenced by interventions such as TAVR [15]. That adds to the difficulty of the true assessment and predictive

nature of frailty among patients undergoing TAVR.

STS-PROM Scoring Tool

The STS-PROM is a well-validated predictor of 30-day mortality after open cardiac surgical procedures [16]. We have recently shown for more than 140,000 low-, intermediate-, and high-risk patients undergoing isolated surgical aortic valve replacement in the United States that the STS PROM was predictive of early mortality [17]. However, others have shown that the STS PROM may underestimate or overestimate [5] perioperative risk during a cardiac procedure. The disadvantages in exclusively relying on STS PROM in the assessment of patients undergoing TAVR is based on the consistent overestimation of early mortality in these patients and the lack of frailty variables within the STS PROM modeling. An example of this discrepancy includes the recent data from the PARTNER 2 (Placement of AoRTic TraNscathetER) Sapien 3 study which showed an observed to expected ratio of 0.2 with third-generation TAVR valves [18, 19]. In the current study, we have provided a novel approach in which we have added four frailty variables to the modeling to potentially increase the accuracy of the STS PROM in this population of TAVR patients. Interestingly, we found that the frailty model alone (AUC = 0.727) was better at predicting 30-day mortality than the STS PROM score model alone (AUC= 0.579) or combined with the frailty model (AUC =0.699) in this specific high- and extreme-risk cohort of TAVR patients (Fig 1).

Frailty and TAVR

There is a growing interest in the predictive nature of frailty for patients undergoing TAVR. Green and colleagues [8] evaluated the impact of frailty on procedural outcomes in 159 TAVR patients using the same frailty markers as in the current study. They dichotomized patients on the basis of median frailty scores between “frail” and “not frail” and found no association between frailty status and procedural outcomes [8]. Investigators from the Medtronic CoreValve US Pivotal Trial evaluated the impact of a new model of frailty on early and late mortality in 1,205 patients undergoing TAVR [6]. They found that home oxygen use, assisted living, albumin level less than 3.3 g/dL, falls in the last 6 months, and an age more than 85 years predicted death at 30 days. Other variables such as grip strength, gait speed, and Katz index were not found to be predictors of 30-day mortality [6]. Of the traditional frailty variables, only albumin was found to

be a strong predictor of 30-day mortality. Similarly, in the current study, we noted that a preoperative albumin level was the strongest predictor of early all-cause mortality. The AUC obtained for our model and the CoreValve prediction model [6] are similar and showed fair discrimination (AUC. 0.74 and AUC. 0.79, respectively).

Future Directions

Future studies should consider a more comprehensive definition of frailty that should include assessment of physical performance, including gait speed and mobility, nutritional status, mental health, and cognition, as well as biomarkers, which are important and require further assessment. These additional variables will need to be tested for patients undergoing transfemoral TAVR, which is the least invasive procedure for the elderly patient and now comprises more than 90% of procedural access. The cutoff values for the frailty variables defined in this study should be validated prospectively in a larger patient cohort and should also be assessed in a lower risk cohort of patients. It may be feasible to incorporate these variables in the STS/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy database to facilitate a larger, more comprehensive future analysis. Another important area of investigation includes the reassessment of frailty after TAVR, considering that frailty may have a reversible component.

Study Limitations

This study was performed in an experienced TAVR center, resulting in a low number of adverse events, which has a limiting effect on study power. That was overcome, in part, by defining a composite outcome to capture various adverse events. Also, generalizability is limited by patient selection, which was based in part on perceived procedural risks so that the heart team deliberately chose not to perform TAVR in patients at excessive risk of poor outcomes.

Conclusion

For high- and extreme-risk patients undergoing TAVR, serum albumin, ADL, and 5-m walk test were associated with increased risk of adverse outcomes. However, only albumin was predictive of 30-day all-cause mortality. The new frailty model provides greater discrimination for 30-day mortality than the STS PROM. New cutoff values for frailty indicators and models to predict 30-day mortality were proposed and will require further validation.

References

1. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology. Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991–1001.
2. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205–6.
3. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997;26:315–8.
4. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992;8:1–17.
5. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009;88:468–75.
6. Hermiller JB, Yakubov SJ, Reardon MJ, et al. Predicting early and late mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:343–52.
7. Edwards FH, Cohen DL, O'Brien SM, et al. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol* 2016;1:46–52.
8. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol* 2015;116:264–9.
9. Arnold S, Reynolds MR, Lei Y, et al. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement, Results from the PARTNER trial. *Circulation* 2014;129:2682–90.
10. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57: 251–9.
11. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609–20.
12. Jensen HA, Condado JF, Devireddy C, et al. Minimalist transcatheter aortic valve replacement: the new standard for surgeons and cardiologists using transfemoral access? *J Thorac*

Cardiovasc Surg 2015;150:833–9.

13. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42(Suppl):45–60.

14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.

15. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Characterising frailty in the clinical setting—a comparison of different approaches. *Age Ageing* 2009;38:115–9.

16. Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1205–8.

17. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, et al. Contemporary realworld outcomes of surgical aortic valve replacement in 141, 905 low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:55–61.

18. Kodali S, Thourani VH, White J, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after Sapien 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:2252–62.

19. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016;387:2218–25.

Table 1. Demographics

Demographics	(n = 361)
Age, years	82 (76–86)
Female	167 (46.3)
White	317 (87.8)
STS score	9.2 (6.5–12.1)
Body mass index, kg/m ²	26.5 (22.7–30.4)
Diabetes mellitus	162 (44.9)
Hypertension	351 (97.2)
COPD	
None	170 (47.1)
Mild	90 (24.9)
Moderate	47 (13.0)
Severe	54 (15.0)
NYHA functional class	
III	55 (15.2)
IV	300 (83.1)
Coronary artery disease	227 (62.9)
Prior CABG	127 (35.2)
Prior PCI	144 (39.9)
Prior cerebrovascular disease	127 (35.2)
Peripheral artery disease	123 (34.1)
Liver disease	8 (2.2)
ESRD on hemodialysis	11 (3.0)
Left ventricular ejection fraction	55 (43–60)

Values are median (interquartile range) or n (%).

CABG = coronary artery bypass graft surgery; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; ESRD = end-stage renal disease; NYHA = New York Heart Association; PCI = percutaneous coronary intervention; STS = The Society of Thoracic Surgeons.

Table 2. Procedure-Specific Details

Procedural Variables	(n = 361)
Valve type	
Sapien	117 (32.4)
Sapien XT	244 (67.6)
Valve size	
23	134 (37.1)
26	140 (38.8)
29	87 (24.1)
Valve-in-valve TAVR	27 (7.5)
Access	
Transfemoral	208 (57.6)
Transapical	90 (24.9)
Transaortic	48 (13.3)
Other	15 (4.2)
Minimalist TAVR	179 (49.6)
Need second valve	29 (8.0)
Need for postdilation	143 (39.7)
Thirty-day PVL	
None	216 (63.7)
Mild	101 (29.8)
Moderate/severe	22 (6.5)

Values are n (%).

PVL = perivalvular leak; TAVR = transcatheter aortic valve replacement.

Table 3. Postprocedural Outcomes

Major Procedural Complications	(n = 361)
Thirty-day mortality	21 (5.82)
Any stroke	5 (1.39)
New heart block requiring pacemaker	14 (3.88)
Major or life-threatening bleeding	56 (15.51)
Acute renal failure	7 (1.94)
Major vascular complication	18 (4.99)
Thirty-day readmission	14 (3.88)
One-year mortality	45 (12.5)

Values are n (%).

Table 4. Associations Between Adverse Events and 30-Day Mortality

Adverse Event	30-Day Mortality		p Value
	No (n = 340)	Yes (n = 21)	
Pacemaker			1.00
No	326 (95.88)	21 (100)	
Yes	14 (4.12)	0 (0)	
Major bleeding			0.11
No	290 (85.29)	15 (71.43)	
Yes	50 (14.71)	6 (28.57)	
Vascular complications			<0.001
No	328 (96.47)	15 (71.43)	
Yes	12 (3.53)	6 (28.57)	
Acute renal failure			0.06
No	335 (98.53)	19 (90.48)	
Yes	5 (1.47)	2 (9.52)	
Stroke			1.00
No	335 (98.53)	21 (100)	
Yes	5 (1.47)	0 (0)	
Readmission, 30 days			1.00
No	326 (95.88)	21 (100)	
Yes	14 (4.12)	0 (0)	

Values are n (%).

Table 5. Optimal Cutoff Point for 30-Day Composite Outcomes Identified by Minimum Distance to Perfect Point (0, 1) Where Sensitivity = Specificity = 1

Frailty Markers	New Cutoff Values Values Used	Actual Cutoff
Preprocedure albumin levels, g/dL	≤3.5	≤3.4
Male grip strength, kg	24.7	29–32 ^c
Female grip strength, kg	14.7	17–21 ^c
Activities of daily living	≤6	≤3
Male 5-m walk test, seconds (n = 176) ^a	6.1	6–7 ^d
Female 5-m walk test, seconds (n = 137) ^a	9.3	6–7 ^d
Male 5-m walk test, seconds (n = 194) ^b	6.1	...
Female 5-m walk test, seconds (n = 167) ^b	9.3	...

^a Patients who completed test. ^b Maximum value (25.5 seconds) was assigned to 18 male and 30 female patients who were unable to perform the walk test; assigning values greater than 25.5 did not change the cutoff points. ^c Range depends on body mass index. ^d Range depends on height.

Table 6. Area Under Receiver-Operating Characteristics Curve for Different Combinations of Frailty Markers for Prediction of 30-Day Composite Outcome

Model	Area Under ROC Curve	95% CL		p Value ^a
		Lower	Upper	
Four frailty markers	70.2%	63.5%	76.9%	...
One frailty marker				
Albumin	66.1%	58.8%	73.3%	0.08
Grip strength	58.4%	51.6%	65.2%	0.001
ADL	58.1%	51.3%	65.0%	0.002
Walk test	63.4%	56.5%	70.3%	0.03
Two frailty markers	68.2%	61.3%	75.1%	0.18
Albumin + grip strength	66.9%	59.8%	74.1%	0.13
Albumin + ADL	68.9%	62.0%	75.7%	0.31
Albumin + walk test	61.2%	54.6%	67.9%	0.01
Grip strength + ADL	64.5%	57.6%	71.3%	0.03
Grip strength + walk test	63.0%	55.9%	70.0%	0.03
ADL + walk test	68.6%	61.7%	75.4%	0.25
Three frailty markers	70.2%	63.5%	76.9%	0.83
Albumin + grip strength + ADL	68.8%	62.0%	75.7%	0.27
Albumin + grip strength + walk test	64.7%	57.9%	71.5%	0.04
Albumin + ADL + walk test	66.1%	58.8%	73.3%	0.08
Grip strength + ADL + walk test	58.4%	51.6%	65.2%	0.001

^a Area under the receiver-operating characteristics (ROC) curve compared with the four frailty markers model.

ADL = activities of daily living; CL = confidence limits.

Figure 1:

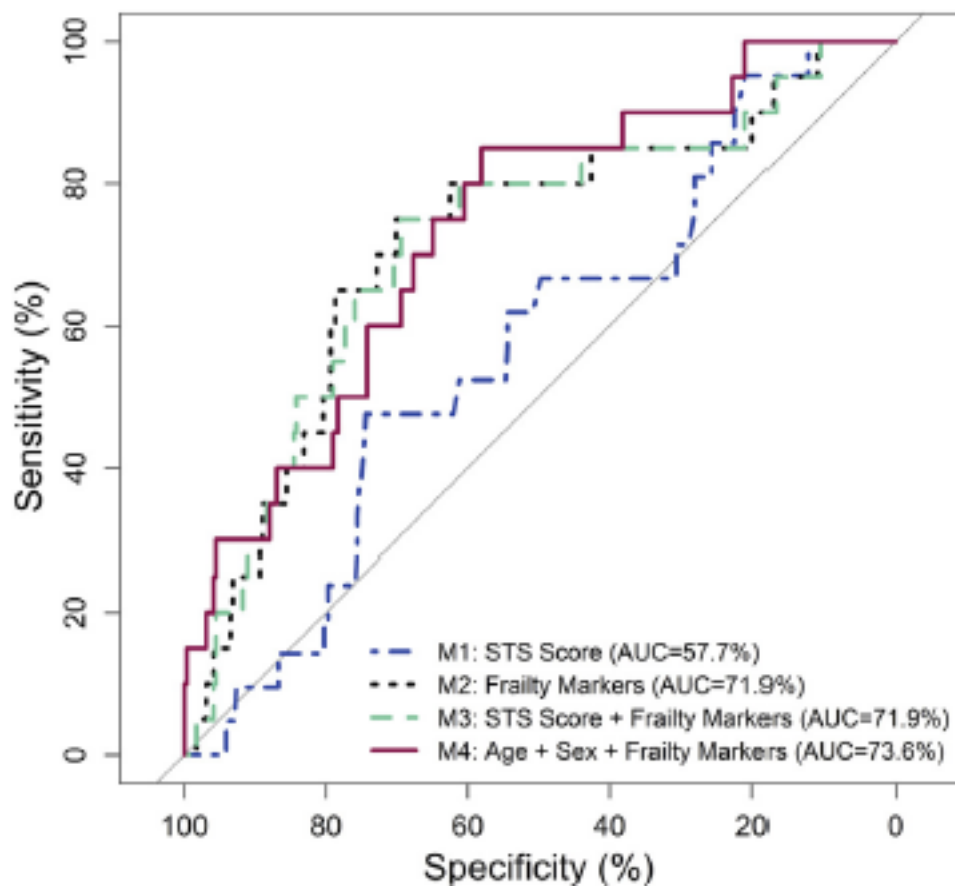


Fig 1. Receiver-operating characteristics curves for 30-day mortality (M): M1 (blue line) The Society of Thoracic Surgeons (STS) score (area under the curve [AUC] = 57.7%; M2 (black line) frailty markers (AUC = 71.9%); M3 (green line) STS score plus frailty makers (AUC = 71.9%); and M4 (purple line) age plus sex plus frailty markers (AUC = 73.6%).

Chapitre 4 Manuscrit #3

CHANGES IN OUTCOMES OVER TIME IN INTERMEDIATE-RISK PATIENTS TREATED FOR SEVERE AORTIC STENOSIS (Article publié, Journal of Cardiac Surgery.2020 (Oct 5):1-8; doi: 10.1111/jocs.15063)

Avant-propos

En étant capable de mieux évaluer le risque des patients à qui l'on veut faire un TAVI, on peut maintenant mieux évaluer chez qui cette procédure devient futile, car les patients sont à risque plus élevé. Ceci est d'autant plus pertinent dans un système de santé où les ressources sont limitées. Cette évaluation est faite lors des discussions en groupe multidisciplinaire («Heart Team»). Les patients sont soit dirigés vers un traitement médical, un traitement TAVI ou un traitement chirurgical selon l'évaluation du risque du patient. Ce projet évalue l'évolution du traitement de la sténose aortique dans une institution affiliée à l'Université de Montréal. Les résultats cliniques sont évalués en fonction du traitement reçu et cette évaluation sera faite en catégorisant selon des périodes choisies puisqu' antérieurement, le nombre de TAVI était plus limité.

Résumé 3 (français)

Évaluation au cours des années des résultats cliniques chez des patients à risque intermédiaire traités pour sténose aortique sévère

Introduction

Avec la survenue de la procédure TAVI, il y a eu un changement majeur dans la pratique du traitement de la sténose aortique sévère symptomatique. Au cours des années, l'équipe multidisciplinaire appelée «Heart Team» a amélioré son processus décisionnel pour référer leurs patients au traitement le plus sécuritaire et bénéfique. Aussi, les évidences scientifiques ont permis aux centres d'obtenir des fonds dans le but d'augmenter leur volume de TAVI et d'élargir leurs indications à d'autres catégories de risque de patients. Cette étude évalue, sur différentes périodes de temps, les résultats cliniques de patients à risque intermédiaire traités pour sténose aortique sévère dans un centre académique à volume modéré.

Méthodologie

Entre 2012 et 2019, 812 patients consécutifs porteurs de sténose aortique qui ont reçu soit un TAVI ou un RVA standard ont été inclus dans cette étude. De ceux-ci, tous les patients qui ont reçu un TAVI ont été discutés lors d'une réunion «Heart Team». Les résultats d'intérêt ont été colligés conformément aux directives de la Society of Thoracic Surgeons (STS) pour la collecte des variables de mortalité et de morbidités après les deux interventions. Le résultat principal étant la mortalité à 30 jours et les résultats secondaires, l'évolution péri-opératoire et les complications. Une stratégie analytique d'appariement des scores de propension a été utilisée pour équilibrer les deux groupes et pour ajuster les périodes afin de réduire le biais possible lié au manque d'accès aux dispositifs TAVI au cours des années précédentes, aux changements dans les indications procédurales et aux nouvelles générations de dispositifs.

Résultats

Les résultats présentés dans cette étude montrent qu'il n'y avait pas de différence en terme de mortalité entre les deux groupes ($P = 0,144$) mais que les deux groupes avaient des complications différentes: dans le groupe TAVI, il y avait plus d'accidents ischémiques transitoires postopératoires (AIT), d'implantation de stimulateur cardiaque permanent et de fuites péri-

valvulaires (valeur $P < 0,05$), tandis que le groupe RVA présentait plus d'insuffisance rénale aiguë (IRA), de fibrillation auriculaire, de délirium, d'infections post-opératoires (ex. pneumonie) et de saignements post-opératoires, de tamponnade et de réopération ($P < 0,05$). De plus, dans le groupe RVA, la durée médiane du séjour à l'hôpital était plus élevée (9 jours contre 2 jours, $P < 0,001$), et plus de patients ont eu besoin d'une transfusion (74,1% contre 25,0%, $P < 0,001$) que dans le groupe TAVI. Cependant, à travers les années, nous avons démontré que les taux de mortalité et de morbidités ont diminué pour tous les patients traités avec sténose aortique sévère que ce soit chirurgical ou transcathéter.

Conclusions

Durant les différentes périodes de temps analysées, les données les plus contemporaines démontrent une amélioration de la mortalité et des morbidités chez les patients à risque intermédiaire traités avec le TAVI ou le RVA standard. Une meilleure sélection des patients à travers les années parallèle à l'expérience du «Heart Team» ainsi que l'augmentation du budget a permis une augmentation du volume de TAVIs ainsi qu'une augmentation de l'accessibilité à cette technologie. Aussi, la différence démontrée entre les complications peut avoir un impact sur les coûts pour le système de santé. En incorporant des métriques importantes telles que la durée de séjour, les taux de complications et les réadmissions à l'hôpital, l'évaluation par le «Heart Team» peut améliorer les résultats cliniques, l'économie pour le système et l'optimisation des ressources utilisées.

CHANGES IN OUTCOMES OVER TIME IN INTERMEDIATE-RISK PATIENTS TREATED
FOR SEVERE AORTIC STENOSIS

Khalil N. Khalil, MD¹, Marouane Boukhris, MD², Malek Badreddine, Walid Ben Ali, MD-PhD³,
Louis-Mathieu Stevens, MD-PhD^{1,3}, Jean-Bernard Masson, MD^{1,2}, Jeannot Potvin, MD^{1,2}, Jean-
François Gobeil, MD², Nicolas Noiseux, MD-MSc^{1,3}, Paul Khairy, MD-PhD⁴, Jessica Forcillo,
MD-MSc, MPH^{1,3,*}

1 - Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM),
Montréal, Québec, Canada

2 - Division of Cardiology, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec,
Canada

3 - Department of Cardiac Surgery, Centre Hospitalier de Université de Montréal, Montréal,
Québec, Canada

4- Department of Cardiology, Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Conflict of interest: None

* Corresponding Author: Jessica Forcillo, Cardiac Surgeon,
Text Word Count: 2867

Glossary of Abbreviations

ACC: American College of Cardiology
Afib: Atrial fibrillation
AHA: American Heart Association
AKI: Acute Kidney Injury
ARF: Acute Renal Failure
AS: Aortic Stenosis
AVA: Aortic Valve Area
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPB: Cardio-Pulmonary Bypass
EACTS: European Association of Cardio-Thoracic Surgery
ESC: European Society of Cardiology
GI: Gastro-Intestinal
ICU: Intensive Care Unit
IQR: Inter-Quartile Range
LASSO: Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
LOS: Length Of Stay
LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction
MAP: Mean Arterial Pressure
MI: Myocardial Infarction
NYHA: New York Heart Association
PARTNER 2A: Placement of AoRTic TraNscathetER valve 2A
PCI: Percutaneous Coronary Intervention
PPI: Permanent Pacemaker Insertion
Periop: Peri-operative
Postop: Post-operative
Preop: Pre-operative
pRBC: packed Red Blood Cells
Reop: Re-operation
SAVR: Surgical Aortic Valve Replacement
SD: Standard Deviation
STS: Society of Thoracic Surgeons
TAVR: Transcatheter Aortic Valve Replacement
TA: Trans-Apical
TAo: Trans-Aortic
TF: Trans-Femoral
TIA: Transient Ischemic Attack
UTI: Urinary Tract Infection
Vfib: Ventricular fibrillation

Abstract

Objective: With the advent of TAVR, there was a change in the practice pattern for treating patients with severe aortic stenosis. Over the years, multidisciplinary Heart Teams improved their decision making process to refer patients to the best and safest treatment. Also, scientific evidence allowed centers to obtain funding in order to increase their volume of TAVR and extend indications to different risk categories of patients. This study evaluates the outcomes of intermediate-risk patients over different time periods treated for severe aortic stenosis in a single academic center.

Methods: Between 2012 and 2019, 812 consecutive patients with aortic stenosis underwent TAVR or SAVR. All patients who underwent TAVR were discussed by the Heart Team. A propensity score-matching analytic strategy was used to balance the groups and adjust for the time periods. Outcomes were recorded according to the Society of Thoracic Surgeons Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity after Cardiac Valve Interventions; primary outcome being the 30-day mortality and the secondary outcomes being the perioperative course and complications.

Results: No difference in mortality was seen between the groups but complications differed: the TAVI group experienced more postoperative transient ischemic attacks, permanent pacemaker implantations and perivalvular leaks, whereas the surgical group had more acute kidney injuries, atrial fibrillation, delirium, postoperative infections and bleeding, tamponade and need for reoperation, as well as a longer hospital length of stay. However, we demonstrated that over the years, mortality and complications decreased for all patients treated for aortic stenosis.

Conclusion: Over the different time periods, the more contemporary data showed an improvement in mortality and morbidities for intermediate risk patients treated either with SAVR or TAVR. Increased funding allowed the increase in TAVR volume thus permitting more patients to have access to this technology. Also, the difference in complications shown could impact healthcare cost. By incorporating important metrics such as length of stay, readmission rates and complications into treatment allocation decisions, the Heart Team can potentially further improve clinical outcomes, healthcare economics and optimize utilization of resources.

Abstract Word Count: 338

Ultramini-Abstract:

Over the different time periods, the more contemporary data showed an improvement in mortality and morbidities for intermediate risk patients treated either with SAVR or TAVR. Results show significant differences in complications in those groups. These differences must be taken into account by the Heart Team prior to treatment choice in order to help reduce costs and optimize healthcare delivery.

Ultramini-Abstract Word Count: 60

Text:**Introduction**

In recent years, management of complex cases with valvular heart disease has evolved markedly with the introduction of the “Heart Team” concept into the decision-making process. Without it, decisions regarding surgery vs. transcatheter management are likely to be influenced, in part, on which specialist the patient sees first.⁹⁵ In the current era of evidence-based practice when patient-centered care is becoming the norm, the Heart Team approach has become an integral part of care and has received Class I recommendations in the 2017 editions of both the AHA/ACC Focused Update of the 2014 Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease and the ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.^{74,96} The Heart Team plays a central role in many aspects of the patient care process ranging from adequate patient selection and procedural planning to improved patient education and follow-up care.⁷⁷ While decision-making becomes more complex with a growing number of treatment alternatives, a multidisciplinary assessment allows for optimization of care through better recommendations, shared decision-making and informed patient participation.⁷⁷ It is, therefore, essential for members of the Heart Team to remain up to date with recent knowledge and evidence-based practice to ensure the best quality of care. Over the years, multidisciplinary Heart Teams improved their decision-making process to refer patients to the safest and most effective treatment. Scientifically documenting outcomes also carries the advantage of providing centers with the evidence required to obtain funding to expand TAVR use to categories of patients with demonstrated benefits. This study evaluates, over different time periods, the outcomes of intermediate-risk patients treated for severe aortic stenosis in a single academic center.⁹⁷ In this study, we compared the outcomes of intermediate risk patients with severe symptomatic aortic stenosis who, from 2012 to 2019, were referred to transcatheter aortic valve replacement (TAVR) with those of a matched surgical aortic valve replacement (SAVR) population.

Methods

Between January 2012 and December 2019, 812 consecutive patients who underwent either TAVR (n = 400) or SAVR (n = 412) were included in this study. All TAVR patients were systematically evaluated by the Heart Team in a single academic center. The Heart Team included interventional cardiologists, cardiac surgeons, imaging cardiologists and a nurse

coordinator. Patients deemed neither surgical or transcatheter candidates were excluded from this analysis since they represented a heterogeneous group of patients (too frail for either treatment, treatment refusal, life-threatening comorbidity such as incurable cancer, aortic stenosis not severe enough to warrant intervention, or heart condition that was too advanced) not fully captured by the Heart Team. We included all patients who underwent isolated bioprosthetic SAVR or TAVR with or without prior percutaneous dilatation. The study was approved by the local ethics review board.

Procedural technique

The TAVR access site was either trans-femoral (TF), trans-apical (TA), direct trans-aortic (TAo), or other (including transcaval or transcarotid). Patients underwent TAVR with either a balloon-expandable valve (SAPIEN, SAPIEN XT, or SAPIEN 3, Edwards LifeSciences, Santa Clara, CA), a self-expanding valve (CoreValve, Medtronic Inc, Minneapolis, MN) or other (LOTUS, ACURATE, Boston, Scientific, Natick, MA). TAVR was either performed under general anesthesia with transesophageal echocardiography guidance (mostly non-TF or early cohort cases) or with a minimalist approach of conscious sedation and transthoracic echocardiography as needed.⁹⁸ The Heart Team and anesthesiologist determined whether a patient received a TAVR by a standard or minimalist approach.

For patients who underwent conventional surgery, standard cardio-pulmonary bypass (CPB) and cannulation techniques were used for all cases. Surgical approach, valve prosthesis techniques, and conduct of CPB and myocardial protection were at the discretion of the attending cardiac surgeon. SAVR was performed through a full-length median sternotomy. All surgical patients received a bioprosthetic valve. As per institutional protocol, epi-aortic ultrasonography was performed before cannulation and the aorta was cross-clamped if aortic calcifications or advanced atherosclerosis of the ascending aorta was suspected. Typically, conventional CPB was performed using roller head pumps, membrane oxygenators, cardiotomy suction, arterial filters, cold antegrade and retrograde blood cardioplegia, and moderate systemic hypothermia (34°C). For patients with class 4 or 5 renal failure, the mean arterial blood pressure (MAP) was maintained at or above 70 mmHg throughout the duration of CPB. In all cases, the operative field

was routinely flooded with carbon dioxide and de-airing maneuvers were performed before releasing the cross clamp. Thirty-day follow-up was obtained in all patients from both groups.

Outcomes of interest were recorded and classified according to the STS Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity after Cardiac Valve Interventions.⁹⁹ The primary outcome was 30-day mortality and the secondary outcomes were perioperative course and complications, including mediastinal bleeding requiring reoperation, myocardial infarction (MI), intensive care unit (ICU) and hospital length of stay, number of red blood cell transfusions, acute renal failure, new permanent pacemaker insertion (PPI), atrial fibrillation (Afib), stroke or transient ischemic attack (TIA), low cardiac output, infections (pneumonia, urinary tract infection, bacteremia), mild or more perivalvular leaks, gastro-intestinal bleeding, retroperitoneal hemorrhage and delirium. All patients were prospectively followed. Data were collected both retrospectively and prospectively. Valve hemodynamic data were mainly derived from transthoracic echocardiographic studies before discharge from the hospital ward. Subsequent echography and clinical follow-up were conducted at 1 month after discharge by the referring cardiologist or in our institution.

We also included the global trend over the years for mortality and morbidities for the entire cohort of patients treated with aortic stenosis.

Statistical Analysis

Variables are expressed as mean \pm standard deviation or median [inter-quartile range] for continuous variables (as appropriate depending on their normality of distribution), and as number (percentage) for categorical variables. A propensity score-matching analytic strategy was performed as it was deemed more efficient than a traditional multivariable model in adjusting for confounders in light of the relatively low event count.

Variables associated with the choice of TAVR vs. SAVR were identified through logistic regression models using least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) selection methods. Identified factors in the multivariable logistic regression model to estimate the propensity score included: age, female sex, STS score for major complications, pre-operative creatinine, peripheral vascular disease, pre-operative TIA or stroke, chronic obstructive pulmonary disease, cirrhosis, New York Heart Association (NYHA) classes III & IV heart failure, pre-operative atrial fibrillation, pre-operative hemoglobin and albumin (as markers for

frailty). For this propensity-matched analysis, a 4-level categorical variable was included to capture time periods (4-level categorical variable: Y2012-2013, Y2014-2015, Y2016-2017, and Y2018-2019). From 2009 to 2018, limited funding from the Quebec public healthcare system restricted TAVR usage to a pre-determined number of cases in each center. In the latter two years, the TAVR volume increased markedly with expanding indications across a spectrum of operative risk and improved government funding. Adjustment for time periods was used as a means of reducing potential bias related to changes in funding, technological improvements, procedural flow and indications. Patient characteristics before and after matching were compared using standardized differences; a good match was indicated by an absolute value below 20. For all binary outcomes, logit-link generalized estimating equations were used to account for matching in univariable matched analyses.

Post-operative outcomes for patients in both groups for both analyses are presented as defined by the STS Risk Scores. Statistical significance was considered when P-values were less than 0.05 and simple imputation (mode, mean or median value as appropriate) was used for the few missing data (2%). All statistical analyses were performed using SAS release 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

Results

The propensity-matched analysis

Between 2009 and 2019, a total of 412 patients (mean age 75 ± 5 years, 43.6% female) underwent SAVR and 400 patients (mean age 80 ± 8 years, 48.5% female) had TAVR. Applying propensity matching, a total of 139 patients were retained in each group (mean age 77 years, and approximately 50% female). The c-statistic for the propensity match was 0.893. Procedural data for TAVR and SAVR are summarized in Tables 1 and 2, respectively. Preoperative risk factors and status in matched SAVR and TAVR populations are shown in Table 3. The breakdown of procedures per year in both groups is summarized in Table 4.

The primary and secondary outcomes for non-matched and matched analyses are presented in Table 5 and Figure 1. Prior to matching, 30-day mortality was higher in the surgical group (SAVR: 4.13% - TAVR: 0.5% - P-value < 0.001). In the matched analysis, there was no

statistically significant difference in 30-day mortality (SAVR: 4.5% - TAVR: 0.7% - P-value = 0.053) or stroke (SAVR: 0.7% - TAVR: 3.1% - P-value = 0.173). A higher proportion of patients had acute renal failure in the SAVR group (SAVR: 6.1% - TAVR: 0% - P-value = 0.004). There was no statistically significant difference in the number of patients readmitted to the ICU between the two groups (SAVR: 3.7% - TAVR: 0.8% - P-value = 0.103), however SAVR patients spent an extra week in hospital compared to TAVR patients (SAVR: 9 days – TAVR: 2 days – P-value <0.001). In addition, more SAVR patients required packed red blood cells (pRBC) transfusions (SAVR: 74.1% - TAVR: 25% - P-value < 0.001) but when transfusions were required, the number of units per patient was similar in both groups (SAVR: 2 units - TAVR: 3 units - P-value = 0.153).

The rate at which adverse events occurred differed between the SAVR and TAVR groups: TAVR patients had more mild or more perivalvular leaks (SAVR: 0.7% - TAVR: 40.3% - P-value < 0.05), transient ischemic attacks (SAVR: 0% - TAVR: 7.6% - P-value < 0.05) and need for permanent pacemaker implants (SAVR: 3.7% - TAVR: 15.9% - P-value < 0.05). In contrast, SAVR patients developed more acute kidney injuries (SAVR: 23.7% - TAVR: 11% - P-value < 0.05), atrial fibrillation (SAVR: 68.7% - TAVR: 3.6% - P-value < 0.05), delirium (SAVR: 25.4% - TAVR: 3.8% - P-value < 0.05), postoperative infections such as pneumonia (SAVR: 11% - TAVR: 0.7% - P-value < 0.05), other infections (SAVR: 14% - TAVR: 0.7% - P-value < 0.05) or bacteremia (SAVR: 2.9% - TAVR: 0% - P-value < 0.05), and bleeding or cardiac tamponade with an increased need for re-operation (SAVR: 8.2% - TAVR: 1.5% - P-value < 0.05). (Table 5 and Figure 1)

Figure 2 shows the global trend for mortality and adverse events over the years for all patients who were treated for aortic stenosis in our centre. Efficacy and safety outcomes after aortic valve treatment improved over time. Indeed, 30-day rates of mortality (4.0% to 0.4%), stroke (2.5% to 0.9%), renal failure (3.5% to 1.5%), pneumonia (10.0% to 1.5%), all decreased over time. In addition, median length of stay was shortened from 7 to 2 days.

Discussion

The purpose of a cardiac Heart Team in the treatment of valvular disease was confirmed since the advent of transcatheter valvular technologies with scientific studies comparing TAVR versus SAVR in the form of multiple single-center, multicenter, national registries and randomized controlled trials.^{2,3,6,7,100,101} The team must remain cognizant of the literature in order to offer the best treatment for individual patients. There are different risk profiles between patients that carefully need to be assessed by the team according to their clinical characteristics, comorbidities, anatomical features, socio-economic environment, life expectancy, etc. In the province of Quebec, the Heart Team approach has become mandatory for high-risk, costly procedures such as aortic valve replacement.⁹⁷

Compared to a matched SAVR population, this study showed that when we accounted for time period, the heart team performed well at selecting patients who received a TAVR in terms of the operative and 30-day mortality rates and complication profile. It is, however, inevitable that complications between the two different approaches differ, as reflected in the current study.

In the PARTNER 2A trial, which randomized intermediate-risk patients to TAVR versus surgery, there was no difference in mortality between the two groups, but TAVR patients had an increase in peri-procedural strokes and vascular complications, while patients in the SAVR group had a higher incidence of major bleeding. The conclusions were that both approaches were acceptable for intermediate-risk patients.¹⁰² Our results are consistent with these findings, particularly with regards to mortality. However, surgical patients had more complications, which in some patients could tip the balance towards TAVR given the similar mortality rates. The role of the Heart Team is to help counsel patients as to what is an acceptable risk associated with each procedure and to assess the burden of the known complications on quality of life thereafter. All these pieces of information should be communicated to the referring physicians and to the patients and their families to guide patient selection, with an assessment that is as objective as possible with regards to the risk/benefit ratio and procedural outcomes.⁷⁷

TAVR or SAVR related complications can be costly for the healthcare system. The Heart Team needs to be informed of the potential effect that complications could have on healthcare

resources. In addition to impacting costs, complications can affect mortality and morbidities. For example, a review evaluating the impact of AKI on mortality following TAVR found that the 30-day mortality rate in patients with AKI ranged from 13.3% to 44.4%, and was 2 to 6 folds higher than in patients without AKI.³⁴ A study from Florida also assessed the impact of AKI on mortality after TAVR. AKI was associated with increased mortality up to 2 years following TAVR. The investigators also recommended that blood transfusion should be administered restrictively in order to prevent AKI. In our study, even if blood transfusions were not directly associated with 30-day mortality in the TAVR group, it could potentially lead to AKI which represents a strong predictor of 30-day mortality. Also, in a propensity-matched analysis, Magruder et al. assessed the impact of severe bleeding following any cardiac surgery compared to patients who had minimal bleeding. In their propensity match analysis, patients with bleeds were more likely to experience the primary outcome of any morbidity/mortality (36.8% vs. 13.2 %, $p = 0.002$), as well as >24 hrs ventilation (33.8% vs. 7.4 %, $p < 0.001$) and 30-day mortality (11.8% vs. 1.5 %, $p = 0.02$).³⁵ A retrospective cohort study that included 4,028 patients who underwent cardiac surgery compared the postoperative complications between patients requiring blood transfusion versus those not requiring-blood transfusion. No difference in mortality was found between groups, however patients who received blood transfusions experienced more infectious episodes such as mediastinitis and respiratory infections, as well as acute renal failure (AKI), stroke and sepsis.³⁶ Mortality associated with the development of AKI was reported to be as high as 60% but appears to range between 15 and 30% in most studies, depending on the definition of ARF and the postoperative period studied (hospital discharge or 30-day mortality).³⁷⁻³⁹ In patients who require dialysis, mortality is uniformly high in all studies and averages 60 to 70%.^{40,41} Chertow et al. found that AKI was an independent determinant of the risk for death with an odds ratio of 7.9.¹⁰³ The impact of complications and its economic burden should be considered in the assessment of patients undergoing TAVR or SAVR.

The results of our study showed a trend towards increased mortality post SAVR compared to TAVR (SAVR: 4.5% versus TAVR: 0.7 %). This trend is also found in the components of primary endpoint of propensity-matched analysis comparing TAVR with SAVR in patients with AS who are at intermediate risk.¹⁰⁴

The Heart Team is a valid concept but could be limited by resources and economics depending on the work environment and healthcare system. This study showed that in the earlier years, attribution of TAVR was limited because of the cost of the device. As such, the lowest risk patients were directed towards surgery. In the earlier years, patients that were more urgent were also referred for surgery because of longer TAVR access delays (ranging from 3 to 6 months); TAVR was mostly performed on an elective basis. Unfortunately, this translated into a higher risk of procedural mortality and morbidities. We also know that complications could be related to later mortality that is not captured by the 30-day mortality endpoint assessed in this study. Beyond individualized patient care, the Heart Team is also tasked with the role of rationing resources to improve health system outcomes by directing costly interventions to those who stand to benefit most. By creating local databases and documenting important metrics such as length of stay, readmission rates and complications that could become costly for the system, the Heart Team contributes to the improvement of health system economics and outcomes.¹⁰⁵ Finally, this study indirectly supports the benefits of increased funding for TAVR procedures through the years since the increased procedural volume over time was associated with a reduction in mortality, adverse events, and length of stay.

Conclusion

Over the different time periods, the more contemporary data showed an improvement in mortality and morbidities for intermediate risk patients treated either with SAVR or TAVR. Increased funding allowed for an increase in TAVR volume, thus permitting more patients to have access to this technology. Differences in complications between the two approaches could substantially impact healthcare costs. By incorporating important metrics such as length of stay, readmission rates and complications into treatment allocation decisions, the Heart Team could potentially continue to improve clinical outcomes, healthcare economics and utilization of resources.

References:

1. Yadava OP. 'Heart Team' Concept - A reality or a 'Platonic Illusion'. *Indian Heart J.* 2017;69:681-683.
2. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Muñoz DR, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL and Group ESCSD. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2017;52:616-664.
3. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Fleisher LA, Jneid H, Mack MJ, McLeod CJ, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt TM, 3rd and Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70:252-289.
4. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA and Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;61:903-7.
5. Marouane Boukhris, Jessica Forcillo, Jeannot Potvin, Jean-François Gobeil, Nicolas Noiseux, Louis-Mathieu Stevens, Ali Hillani & Jean-Bernard Masson. Evolving Role of Transcatheter Valve Replacement for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. *Structural Heart.* 2019.
6. Jensen HA, Condado JF, Devireddy C, Binongo J, Leshnower BG, Babaliaros V, Sarin EL, Lerakis S, Guyton RA, Stewart JP, Syed AQ, Mavromatis K, Kaebnick B, Rajaei MH, Tsai LL, Rahman A, Simone A, Keegan P, Block PC and Thourani VH. Minimalist transcatheter aortic valve replacement: The new standard for surgeons and cardiologists using transfemoral access? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;150:833-9.
7. Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL, Takkenberg JJ, David TE, Butchart EG, Adams DH, Shahian DM, Hagl S, Mayer JE, Lytle BW, Councils of the American Association for Thoracic S, Society of Thoracic S, European Association for Cardio-Thoracic S and Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve M. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2008;135:732-8.

8. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR and investigators Pt. 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;385:2485-91.
9. Leon MB and Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *The New England journal of medicine*. 2016;375:700-1.
10. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S and Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363:1597-607.
11. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG and investigators Pt. 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;385:2477-84.
12. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR and Investigators P. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2019;380:1695-1705.
13. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, George I, Deeb GM, Chetcuti S, Kipperman R, Brown J, Qiao H, Slater J and Williams MR. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10:268-275.

14. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ and Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364:2187-98.
15. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, Krane M, Mazzitelli D, Lange R and Piazza N. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014;107:133-9.
16. Magruder JT, Belmustakov S, Ohkuma R, Collica S, Grimm JC, Crawford T, Conte JV, Baumgartner WA, Shah AS and Whitman GR. Attributable harm of severe bleeding after cardiac surgery in hemodynamically stable patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;65:102-109.
17. Dorneles Cde C, Bodanese LC, Guaragna JC, Macagnan FE, Coelho JC, Borges AP, Goldani MA and Petracco JB. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26:222-9.
18. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr. and Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1976;71:323-33.
19. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP and Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1158-62.
20. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A and Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine*. 1998;128:194-203.
21. Gailiunas P, Jr., Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J and Merrill JP. Acute renal failure following cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1980;79:241-3.
22. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ and Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive care medicine*. 2000;26:565-71.

23. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F and Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med.* 1998;104:343-8.
24. de Jaegere PPT, de Weger A, den Heijer P, Verkroost M, Baan J, de Kroon T, America Y and Brandon Bravo Bruinsma GJ. Treatment decision for transcatheter aortic valve implantation: the role of the heart team : Position statement paper of the Dutch Working Group of Transcatheter Heart Interventions. *Neth Heart J.* 2020;28:229-239.
25. Coylewright M, Mack MJ, Holmes DR, Jr. and O'Gara PT. A call for an evidence-based approach to the Heart Team for patients with severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65:1472-80.

Tables and Figures:

Table 1: Procedural factors for propensity-matched patients who underwent transcatheter aortic valve replacement

<i>Variables</i>	<i>TAVR (n=139)</i>
Patients with bicuspid valve	7 (2.9)
Patients with concomitant PCI	2 (0.8)
Valve-in-valve procedure	14 (5.9)
Type and Size of TAVR valve	
- Accurate (Boston Scientific)	10 (4.2)
• Small	4 (0.4)
• Medium	4 (0.4)
• Large	2 (0.2)
- CoreValve Evolut Pro	3 (1.3)
• Size 29 mm	3 (100)
- CoreValve Evolut R (Medtronic)	5 (2.1)
• Size 23 mm	1 (20.0)
• Size 26 mm	2 (40.0)
• Size 34 mm	2 (40.0)
- Lotus	26 (11.0)
• Size 23 mm	5 (19.2)
• Size 25 mm	11 (42.3)
• Size 27 mm	10 (38.5)
- Sapien	4 (1.7)
• Size 23 mm	1 (25.0)
• Size 26 mm	3 (75.0)
- Sapien XT	77 (32.5)
• Size 20 mm	4 (5.2)
• Size 21 mm	1 (1.3)
• Size 23 mm	32 (41.6)
• Size 26 mm	29 (37.7)
• Size 29 mm	11 (14.3)
- Sapiens 3 (Edwards)	110 (46.4)
• Size 20 mm	4 (3.6)
• Size 23 mm	34 (30.9)
• Size 26 mm	56 (50.9)
• Size 29 mm	16 (14.5)
Access Vessel	
- Direct aortic access	8 (3.4)
- Suprasternal	1 (0.4)
- Trans-apical	16 (6.8)
- Trans-axillary	4 (1.7)

- Trans-carotid	3 (1.3)
- Trans-femoral	203 (85.6)
Pre-Dilation	165 (69.6)
Post-Dilation	42 (17.7)
Type of Sedation	
- General anesthesia	124 (52.3)
- Minimal sedation	113 (47.7)
Valve fracture	0 (0)
CPB needed	2 (0.8)

CPB: cardio-pulmonary bypass – PCI: percutaneous coronary intervention – TAVR: transcatheter aortic valve replacement. Categorical data are expressed in N (%), continuous variables in mean \pm SD and Median [IQR]

Table 2: Procedural factors for propensity-matched patients who underwent surgical aortic valve replacement

<i>Variables</i>	<i>SAVR (n=139)</i>
CPB total time (in minutes)	83.2 \pm 21.2 79 [69, 91.5]
- Cross-clamping time (in minutes)	65.6 \pm 19.5 62 [52.5, 72]
Type of Aortic bioprosthetic implant	
- C-E Pericardial Magna	92 (66.2)
- C-E Porcine Standard (Perimount)	30 (21.6)
- Others	14 (10.1)
Size of aortic implant	
- Size 19	14 (10.1)
- Size 21	52 (37.4)
- Size 23	49 (35.3)
- Size 25	19 (13.7)
- Size 27	3 (2.2)
Surgical Approach	
- Sternotomy	137 (98.6)
- Mini-Sternotomy	2 (1.4)
Arterial Cannulation	
- Aortic	139 (100)
- Other	0 (0)
CPB Hemofiltration	24 (17.3)
Cardioplegia	

- Antegrade alone	50 (36.0)
- Antegrade with Retrograde	87 (62.6)
Minimum body temperature during CPB	34.5 ± 0.4 34.5 [34.4, 34.7]

CPB: cardio-pulmonary bypass – SAVR: surgical aortic valve replacement. Categorical data are expressed in N (%), continuous variables in mean ± SD and Median [IQR]

Tables 3: Preoperative risk factors for matched patients

<i>Variables</i>	<i>SAVR (n=139)</i>	<i>TAVR (n=139)</i>	<i>Standardized differences</i>
Age (in years)	77 ± 5	77 ± 9	-1.0
Female Gender	67 (48.2)	69 (49.6)	2.9
Hypertension	109 (78.4)	127 (91.4)	36.8
Diabetes	56 (40.3)	53 (38.1)	-4.4
Body Mass Index	29 ± 5	28 ± 7	-21.9
Body Surface Area	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2	-23.8
Preop serum Creatinine (in µmol/L)	84 [70, 106]	83 [65, 106]	-2.3
Chronic Kidney Disease	51 (36.7)	75 (54.0)	35.2
Preop renal failure requiring dialysis	3 (2.2)	4 (2.9)	4.6
Preop hemoglobin (in gr/L)	120 ± 17	122 ± 18	8.9
Preop albumin, (in gr/L)	39 ± 4	39 ± 4	6.1
Prior Stroke	9 (6.5)	11 (8.0)	5.6
Prior TIA	5 (3.6)	5 (3.6)	-0.1
Peripheral Vascular Disease	18 (12.9)	20 (14.4)	4.2
COPD	32 (23.0)	33 (23.7)	1.7
Prior Cardiac Surgery	6 (4.3)	57 (41.0)	97.5
Prior PCI	10 (7.2)	65 (46.8)	99.6
Preop Afib	34 (24.5)	30 (21.6)	-6.8
Preop Pacemaker	9 (6.5)	9 (6.5)	0.0
Cirrhosis	4 (2.9)	3 (2.2)	-4.6
Emergent or Urgent	35 (25.2)	1 (0.7)	-78.2
Preop NYHA class III or IV	80 (57.6)	85 (61.2)	52.1
LVEF (in %)	57 ± 10	57 ± 12	-3.0
Pulmonary	12 (8.6)	18 (12.9)	13.9

Hypertension			
Hemodynamics			
- Mean aortic valve gradient (in mmHg)	44 ± 12	47 ± 15	20.7
- AVA (in cm ²)	0.80 ± 0.16	0.81 ± 0.18	5.6
- Moderate or severe aortic valve insufficiency	13 (9.4)	1 (0.7)	44.2
STS predicted 30-Day Mortality	4.5% ± 0.3%	4.8% ± 0.3%	10.1
STS predicted Permanent Cerebrovascular Accident	1.7% ± 0.1%	2.7% ± 0.1%	82.3
STS predicted Renal Failure	5.3% ± 0.3%	4.1% ± 0.5%	-28.8

Afib: atrial fibrillation – COPD: chronic obstructive pulmonary disease – PCI: percutaneous coronary intervention – Preop: pre-operative – SAVR: surgical aortic valve replacement – TAVR: transcatheter aortic valve replacement- categorial data are expressed in N (%), continuous variables in mean ± SD – TIA: transient ischemic attack categorial data are expressed in N (%), continuous variables in mean ± SD or Median [IQR] AS: aortic stenosis – AVA: aortic valve area – LVEF: left ventricular ejection fraction – NYHA: New York Heart Association

Table 4: Distribution of patients per year of procedure

<i>Variables</i>	<i>SAVR (n=139)</i>	<i>TAVR (n=139)</i>	<i>Standardized differences</i>
2012-2013	18 (12.9)	18 (12.9)	4.8
2014-2015	35 (25.2)	34 (24.5)	
2016-2017	42 (30.2)	40 (28.8)	
2018-2019	44 (31.7)	47 (33.8)	

SAVR: surgical aortic valve replacement – TAVR: transcatheter aortic valve replacement

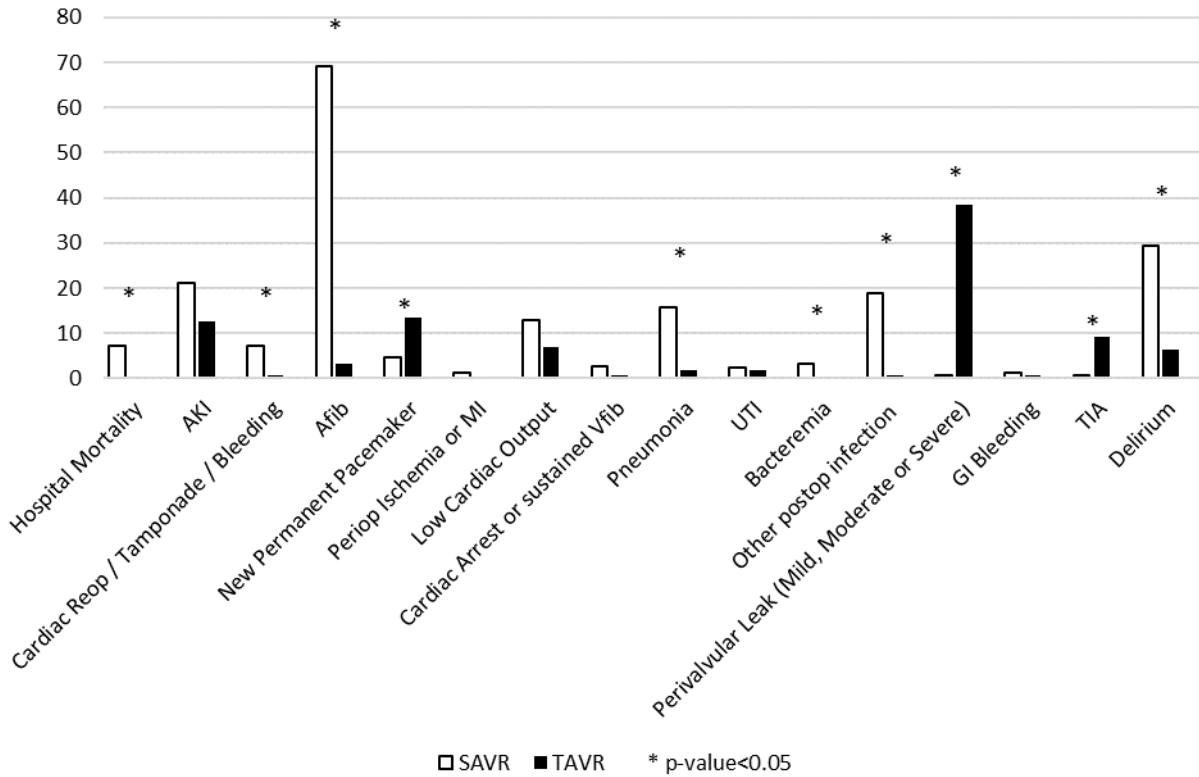
Table 5: Post-operative outcomes of patients unadjusted (n=412) and matched (n=139) for the time periods

<i>Variables</i>	<i>unadjusted SAVR (n=412)</i>	<i>unadjusted TAVR (n=400)</i>	<i>P value</i>	<i>SAVR (n=139)</i>	<i>TAVR (n=139)</i>	<i>P value</i>
30-Day Mortality	17 (4.13)	2 (0.5)	<0.001	6 (4.5)	1 (0.7)	0.053
Permanent Cerebrovascular Accident	4 (0.97)	7 (2.03)	0.224	1 (0.7)	4 (3.1)	0.173
Renal Failure	20 (4.95)	1 (0.30)	<0.001	8 (6.1)	0 (0)	0.004
Readmission to ICU	14 (3.38)	10 (2.95)	0.113	5 (3.7)	1 (0.8)	0.103
Hospital length of stay (in days)	9 [7, 13]	2.0 [1.0, 5]	<0.001	9 [7, 13]	2.0 [1.0, 5]	<0.001
Any Transfusion	117 (74.1)	34 (24.5)	<0.001	100 (74.1)	33 (25.0)	<0.001
Any pRBC used	282 (67.95)	92 (26.74)	<0.001	97 (71.9)	33 (25.0)	<0.001

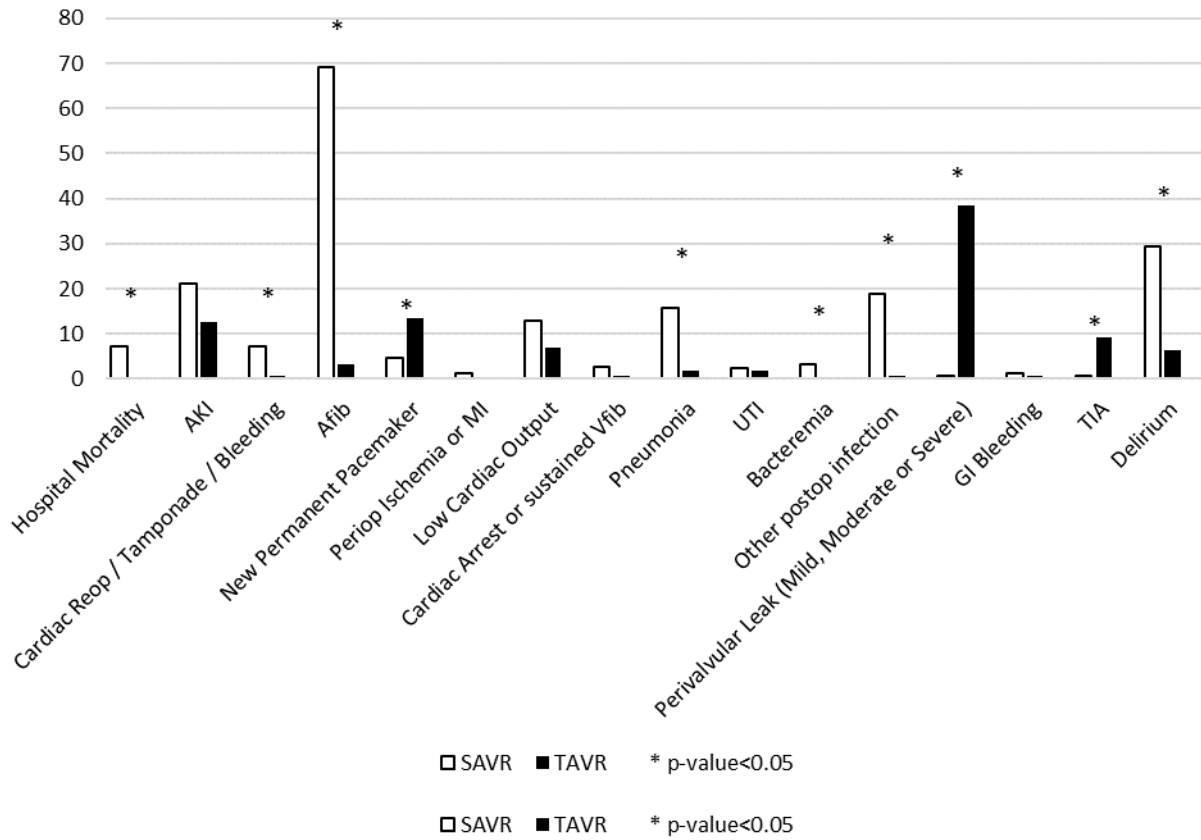
ICU: intensive care unit – pRBC: packed red blood cells – SAVR: surgical aortic valve replacement – TAVR: transcatheter aortic valve replacement.

Figure 1: A) Post-operative outcomes (in percentage) of patients unadjusted B) Post-operative outcomes (in percentage) of patients matched including the time periods

A)

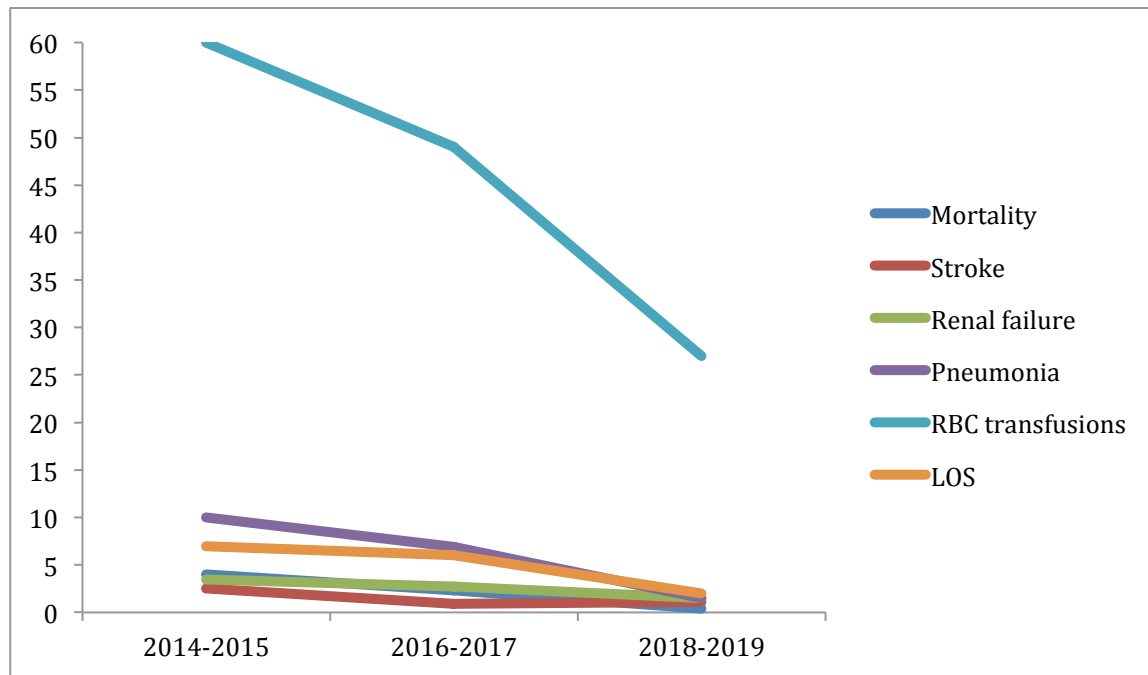


B)



Afib: atrial fibrillation – AKI: acute kidney injury – GI: gastrointestinal – MI: myocardial ischemia – Periop: peri-operative – Postop: post-operative – Reop: re-operation – SAVR: surgical aortic valve replacement – TAVR: transcatheter aortic valve replacement – TIA: transient ischemic attack – UTI: urinary tract infection – Vfib: ventricular fibrillation

Figure 2: Trends in mortality and morbidities at 30 days over the time periods for all patients treated for aortic stenosis



LOS: length of stay (in days). All other complications are in percentage (%)

Chapitre 5 Discussion

La sténose aortique est une maladie des plus prévalentes chez les personnes âgées. Sa prévalence est d'environ 3,9% chez le groupe d'âge 70-79 ans et augmente de façon exponentielle et croît de façon exponentielle avec l'âge avec une prévalence de 9,8% chez le groupe 80-89 ans.¹⁰⁶ Depuis des décennies, le traitement standard de cette maladie fut le remplacement de la valve aortique chirurgicale via une sternotomie. En 2002, le futur de cette pathologie a changé suite à l'introduction des valves transcathéter.

À l'ère de ce changement, la prise en charge des cas complexes de pathologies cardiovasculaires a évolué de par, entre autre, l'introduction du concept du «Heart Team» qui entre maintenant en jeu dans le processus thérapeutique décisionnel. Aussi, avec l'importance de la médecine basée sur les évidences où le patient est impliqué dans le processus thérapeutique, ce concept est devenu partie intégrante des soins aux patients et est une recommandation de classe 1 dans l'édition 2017 de «l'AHA/ACC Focused Update of the 2014 Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease»¹ et de «l'ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease». ⁹⁶ Le «Heart Team» joue donc un rôle central dans plusieurs aspects tels que la sélection adéquate des patients, la performance procédurale et l'amélioration de l'éducation aux patients et du suivi post-procédural afin d'éviter des ré-hospitalisations dûes à cette même maladie.⁷⁷ Ceci permet également une évaluation multidisciplinaire afin d'optimiser les recommandations thérapeutiques.

Cette thèse nous a donc permis d'identifier des variables de moins bons pronostics suivant une procédure par la compréhension des causes de réadmissions cardiovasculaires et non cardiovasculaires. L'anémie a été identifiée comme facteur prédictif de réadmission de toutes causes et de causes cardiovasculaires. Un accident vasculaire cérébral a également été identifié comme variable prédictive de réadmissions cardiovasculaires. Ce projet nous a permis de démontrer qu'une seule réadmission était associée à une augmentation de la mortalité à 1 an avec un (HR: 2.04 (1.33-3.12)). L'anémie a également été identifiée comme un marqueur de fragilité. Il est vrai de dire que l'anémie et la fragilité sont deux trouvailles communes retrouvées chez les patients plus âgés ce qui les rendent plus à risque de complications post procédurale. Mis à part

leurs associations avec un âge avancé, l'augmentation de leur prévalence chez cette population de patients plus âgés est associée à un déclin fonctionnel et à de moins bons résultats cliniques. Plusieurs études récentes ont révélé une association entre l'anémie, la fragilité et un état d'inflammation chronique et ceci est relié à l'âge avancé et est basé sur l'immunosénescence.¹⁰⁷ Ceux-ci étant tous deux associés avec de pauvres résultats cliniques chez ces patients.¹⁰⁸

Dans ce projet, un nouveau score de fragilité a été développé pour tenter de faciliter le processus de sélection des patients qui se présentent avec sténose aortique sévère symptomatique.

À la lueur de ces résultats et de notre revue de littérature, nous nous sommes demandés si en effet la maladie cardiovasculaire entraînait une certaine fragilité qui ne permettait pas à ces études de discriminer le risque chez ces patients à plus haut risque qui sont possiblement et en grande majorité tous fragiles. Notre deuxième hypothèse était que les seuils déterminés pour définir la fragilité reliée à chacune des variables avaient été validés chez des patients plus jeunes, vivants en communauté et non débilisés. Ceci pourrait également expliquer pourquoi les études antérieures n'ont pas pu être discriminatoires lorsqu'elles utilisaient seulement les critères de fragilité avec leur seuil actuel. Nous avons validé un ensemble des critères de fragilité qui correspondaient au phénotype de Fried chez une population bien ciblée et probablement fragilisée.

Dans notre projet, nous avons tenté d'évaluer des nouveaux seuils de fragilité pour les 4 variables utilisées soient: la force de préhension, le test de marche, l'albumine et pour les activités de la vie quotidienne. Puisque nous ne pouvions valider ces nouveaux seuils vu le nombre limité de patients, nous avons tenté de développer un score prédictif chez cette population de patients à plus haut risque qui ont reçu une procédure de TAVI en utilisant les 4 variables associées à la force, la fatigue ou l'endurance, la vitesse de marche, la diminution de la masse corporelle, tel que décrit par Fried. Nous avons trouvé un modèle qui était plus prédictif que le STS-PROM qui est couramment et principalement utilisé pour calculer le risque des patients. Notre étude est unique, car elle utilise le phénotype de fragilité décrit par Fried initialement et est conçue spécifiquement pour des patients à plus haut risque et probablement fragilisés qui subissent une procédure de TAVI. Aussi, le fait que ces tests soient utilisés en milieu clinique, certaines échelles de fragilité sont trop longues pour être administrées et les patients sont trop âgés et hypothéqués pour

pouvoir les tolérer. Une restriction à 4 critères de fragilité dont un biomarqueur chimique (albumine) nous semblait cliniquement raisonnable.

Rapport national de qualité des TAVI de la Société Canadienne de Cardiologie

Des représentants du groupe de travail sur la qualité du TAVI au Canada se sont affiliés à la Société Canadienne de Cardiologie (SCC) et ont émis en 2019 un nouveau document sur les indicateurs de qualité de la procédure TAVI. Ces métriques ont été identifiées afin d'améliorer la qualité des soins en rapportant des données précises et déterminées par des sociétés savantes. Onze indicateurs divisés en 3 catégories ont été identifiés. **La catégorie structurelle:** 1) recommandations sur le choix du traitement par les «Heart Teams» et 2) les temps d'attente (de la référence à l'évaluation et de l'évaluation au traitement). **La catégorie processus:** 1) l'évaluation du risque procédural, 2) l'évaluation de la qualité de vie et 3) la durée de séjour. Finalement **la catégorie résultats cliniques:** 1) la mortalité (à 30 jours et à 1 an), 2) les accidents vasculaires cérébraux intra-hospitaliers, 3) les réadmissions hospitalières de toutes causes (30 jours et 1 an) et 4) le taux d'implantation de pacemaker post procédure. Dans cette thèse, les sujets identifiés représentent des marqueurs de qualité jugés importants par la Société Canadienne Cardiovasculaire et sont nécessaires à l'amélioration des soins des patients qui requièrent un TAVI.²⁰ Ces mesures aident à renforcer l'engagement des cliniciens et des gestionnaires du réseau à la transparence et à leur responsabilité et sont un important point de départ pour la standardisation de la qualité des soins aux patients. L'identification de prédicteurs spécifiques de risque et l'utilisation de scores de risque spécifiques et faciles à utiliser peuvent aider les «Heart Teams» dans leur processus décisionnel. Tout ceci dans le but d'améliorer les soins offerts aux patients tel que décrit par la SCC tout en respectant les indicateurs de qualité identifiés.

En évaluant un groupe qui offre des TAVI et des procédures de remplacements de la valve aortique chirurgicales au cours des années, nous avons pu constater que l'augmentation de la volumétrie à travers les années a résulté en une diminution de la mortalité et des complications autant dans les groupe chirurgical que transcathéter. Certes, les nouvelles itérations de valves transcathéter ont pu contribuer à la diminution des complications reliées à cette procédure, mais c'est principalement l'accès à cette technologie avec l'augmentation du financement et du volume de TAVI alloués qui a permis à des patients à plus haut risque d'y avoir accès résultant ainsi à une

diminution des complications post-opératoires. Ce projet a également démontré une amélioration en terme de résultats cliniques chez des patients provenant d'un centre à volumétrie modérée qui peut aussi être secondaire à l'expérience croissante du «Heart Team» dans son processus décisionnel et de sélection. Cette tendance au cours des années a démontré un bénéfice certain du TAVI chez ces patients et également une amélioration des résultats chirurgicaux par une meilleure sélection des patients pour l'une ou l'autre de ces procédures.

5.1 Buts de la thèse

La sténose aortique est devenue une cause majeure de morbidités et de mortalité au sein d'une population grandissante de personnes âgées. Le traitement standard initial fut depuis plusieurs années le remplacement de la valve aortique par chirurgie cardiaque conventionnelle chez toutes les catégories de risque de patients. Les échelles de score actuelles utilisées sont celles qui avaient été conçues et validées chez une population totalement différente qui avait des procédures de chirurgie conventionnelle. L'élaboration et le raffinement d'une méthode d'évaluation plus précise est donc de mise afin de quantifier le risque d'un patient qui aura une procédure de valve transcathéter pour la valve aortique. Depuis le début, plusieurs équipes se sont penchées sur le sujet et de nouveaux marqueurs de risque ont été élaborés. Des échelles de risque ont également été conçues sans vraiment en avoir déterminé une qui allait globalement être approuvée et utilisée à ce jour. Des métriques ont été déterminées afin d'améliorer la qualité des soins en rapportant des données précises qui pourront être révisées telle que la mortalité et les réadmissions post procédure. Une comparaison par la suite chez des groupes de «Heart Teams» pourrait être faite afin de voir la tendance sur différentes années afin de confirmer si l'utilisation de ces métriques et de celles identifiées par la SCC améliorerait la qualité de soins aux patients et les résultats cliniques.

5.2 Perspectives futures

Les candidats idéaux pour une procédure de TAVI sont les patients avec sténose aortique sévère symptomatique qui présentent une dégénérescence sénile de leur valve aortique tricuspide et nous avons observé d'excellents résultats chez ces patients et parfois meilleurs à ceux ayant reçu une intervention chirurgicale conventionnelle. Cependant, d'autres indications émergent et sont

actuellement étudiées pour l'utilisation des valves transcathéter chez des patients ayant de l'insuffisance aortique, une valve bicuspide, de la maladie coronarienne résiduelle ou une dégénérescence de leur ancienne bioprothèse aortique. Les critères de sélection chez ces patients devront être définis dans un futur rapproché afin de savoir qui bénéficieront des meilleurs résultats cliniques selon l'intervention proposée soit avec une valve transcathéter ou la chirurgie encore une fois en débutant chez les patients à plus haut risque et que dépendamment des résultats obtenus, en élargissant les indications chez les patients à risque moins élevé. De plus, des critères de validation de la performance d'un «Heart Team» devront être étudiés et pourraient devenir des métriques également de performance et de qualité de soins aux patients. Tous les patients de plus de 70 ans qui se présentent avec sténose aortique devraient être référés à un «Heart Team» afin que ce groupe de professionnels évalue de façon approfondie ces patients et les réfèrent au traitement approprié. Finalement, la validation du score de fragilité rapporté dans cette thèse devra être faite dans un article subséquent et chez une population québécoise.

Conclusions

À l'ère d'une médecine individualisée, nous devons offrir le traitement le mieux adapté pour chaque patient. Les analyses rétrospectives et prospectives des traitements offerts pour la sténose aortique sont nécessaires et l'identification de prédictors de risque est de mise afin de mieux comprendre quels patients bénéficieraient du TAVI et lesquels, de la chirurgie. L'approche «Heart Team» et la référence des patients à ce groupe d'experts est une bonne façon d'améliorer la qualité de soins offerts aux patients et s'est démontrée efficace au cours des années de par l'amélioration des résultats cliniques observés.

Bibliographie

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; **135**(25): e1159-e95.
2. 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.
3. 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.
4. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2016; **374**(17): 1609-20.
5. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2017.
6. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC Cardiovascular interventions* 2017; **10**(3): 268-75.
7. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2019; **380**(18): 1695-705.
8. Asgar AW, Ouzounian M, Adams C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society Position Statement for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The Canadian journal of cardiology* 2019; **35**(11): 1437-48.
9. Silva LS, Caramori PR, Nunes Filho AC, et al. Performance of surgical risk scores to predict mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2015; **105**(3): 241-7.
10. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009; **373**(9667): 956-66.

11. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; **105**(3): 146-52.
12. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; **363**(17): 1597-607.
13. Reardon MJ, Kleiman NS, Adams DH, et al. Outcomes in the Randomized CoreValve US Pivotal High Risk Trial in Patients With a Society of Thoracic Surgeons Risk Score of 7% or Less. *JAMA Cardiol* 2016; **1**(8): 945-9.
14. Mylotte D, Osnabrugge RLJ, Windecker S, et al. Transcatheter aortic valve replacement in Europe: adoption trends and factors influencing device utilization. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **62**(3): 210-9.
15. Culler SD, Cohen DJ, Brown PP, et al. Trends in Aortic Valve Replacement Procedures Between 2009 and 2015: Has Transcatheter Aortic Valve Replacement Made a Difference? *The Annals of thoracic surgery* 2018; **105**(4): 1137-43.
16. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2011; **364**(23): 2187-98.
17. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine* 2014; **370**(19): 1790-8.
18. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine* 2012; **366**(18): 1686-95.
19. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England journal of medicine* 2017; **376**(14): 1321-31.
20. Asgar AW, Lauck S, Ko D, et al. Quality of Care for Transcatheter Aortic Valve Implantation: Development of Canadian Cardiovascular Society Quality Indicators. *The Canadian journal of cardiology* 2016; **32**(8): 1038 e1-4.
21. Trooboff SW, Magnus PC, Ross CS, et al. A multi-center analysis of readmission after cardiac surgery: Experience of The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Journal of cardiac surgery* 2019; **34**(8): 655-62.

22. Tam DY, Fang J, Tran A, et al. A Clinical Risk Scoring Tool to Predict Readmission After Cardiac Surgery: An Ontario Administrative and Clinical Population Database Study. *The Canadian journal of cardiology* 2018; **34**(12): 1655-64.
23. Hannan EL, Zhong Y, Lahey SJ, et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovascular interventions* 2011; **4**(5): 569-76.
24. Iribarne A, Chang H, Alexander JH, et al. Readmissions after cardiac surgery: experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health research cardiothoracic surgical trials network. *The Annals of thoracic surgery* 2014; **98**(4): 1274-80.
25. Kolte D, Khera S, Sardar MR, et al. Thirty-Day Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States: Insights From the Nationwide Readmissions Database. *Circulation Cardiovascular interventions* 2017; **10**(1).
26. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Heart Failure. *The Canadian journal of cardiology* 2017; **33**(11): 1342-433.
27. Holmes D. Report triggers quibbles over QALYs, a staple of health metrics. *Nat Med* 2013; **19**(3): 248.
28. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Cost-effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results of the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) trial (Cohort A). *Journal of the American College of Cardiology* 2012; **60**(25): 2683-92.
29. Baron SJ, Wang K, House JA, et al. Cost-Effectiveness of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Intermediate Risk. *Circulation* 2019; **139**(7): 877-88.
30. Ailawadi G, LaPar DJ, Speir AM, et al. Contemporary Costs Associated With Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Cost Analysis. *The Annals of thoracic surgery* 2016; **101**(1): 154-60; discussion 60.
31. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2009; **88**(1 Suppl): S23-42.

32. Arnold SV, Lei Y, Reynolds MR, et al. Costs of periprocedural complications in patients treated with transcatheter aortic valve replacement: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valve trial. *Circulation Cardiovascular interventions* 2014; **7**(6): 829-36.
33. Osnabrugge RL, Speir AM, Head SJ, et al. Costs for surgical aortic valve replacement according to preoperative risk categories. *The Annals of thoracic surgery* 2013; **96**(2): 500-6.
34. Elhmidi Y, Bleiziffer S, Deutsch MA, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and impact on mortality. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; **107**(2): 133-9.
35. Magruder JT, Belmustakov S, Ohkuma R, et al. Attributable harm of severe bleeding after cardiac surgery in hemodynamically stable patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017; **65**(2): 102-9.
36. Dorneles Cde C, Bodanese LC, Guaragna JC, et al. The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; **26**(2): 222-9.
37. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1976; **71**(3): 323-33.
38. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**(5): 1158-62.
39. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Annals of internal medicine* 1998; **128**(3): 194-203.
40. Gailiunas P, Jr., Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP. Acute renal failure following cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1980; **79**(2): 241-3.
41. Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive care medicine* 2000; **26**(5): 565-71.
42. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; **25**(14): 1936-44.

43. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; **54**(6): 991-1001.
44. Abellan van Kan G, Rolland Y, Houles M, Gillette-Guyonnet S, Soto M, Vellas B. The assessment of frailty in older adults. *Clin Geriatr Med* 2010; **26**(2): 275-86.
45. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; **62**(7): 722-7.
46. Rockwood K, Mogilner A, Mitnitski A. Changes with age in the distribution of a frailty index. *Mech Ageing Dev* 2004; **125**(7): 517-9.
47. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2005; **173**(5): 489-95.
48. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hebert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999; **353**(9148): 205-6.
49. Winograd CH. Targeting strategies: an overview of criteria and outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society* 1991; **39**(9 Pt 2): 25S-35S.
50. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and ageing* 1997; **26**(4): 315-8.
51. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med* 1992; **8**(1): 1-17.
52. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**(3): M146-56.
53. Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *The American journal of cardiology* 2015; **116**(2): 264-9.
54. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Annals of epidemiology* 1991; **1**(3): 263-76.
55. Hermiller JB, Jr., Reardon MJ, Popma JJ. Reply: TAVR: Risk Models, Mortality Scoring, and Geriatric Assessment. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **69**(4): 470.

56. Hermiller JB, Jr., Yakubov SJ, Reardon MJ, et al. Predicting Early and Late Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; **68**(4): 343-52.
57. Boyd CM, Xue QL, Simpson CF, Guralnik JM, Fried LP. Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med* 2005; **118**(11): 1225-31.
58. Tell GS, Fried LP, Hermanson B, Manolio TA, Newman AB, Borhani NO. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. *Annals of epidemiology* 1993; **3**(4): 358-66.
59. Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G, et al. Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; **68**(1): 62-7.
60. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Characterising frailty in the clinical setting--a comparison of different approaches. *Age and ageing* 2009; **38**(1): 115-9.
61. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and ageing* 2006; **35**(5): 526-9.
62. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American journal of cardiology* 2009; **103**(11): 1616-21.
63. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; **63**(8): 747-62.
64. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; **56**(20): 1668-76.
65. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; **5**(2): 222-8.
66. Kim DH, Kim CA, Placide S, Lipsitz LA, Marcantonio ER. Preoperative Frailty Assessment and Outcomes at 6 Months or Later in Older Adults Undergoing Cardiac Surgical Procedures: A Systematic Review. *Annals of internal medicine* 2016; **165**(9): 650-60.

67. Shroyer AL, Plomondon ME, Grover FL, Edwards FH. The 1996 coronary artery bypass risk model: the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *The Annals of thoracic surgery* 1999; **67**(4): 1205-8.
68. Puskas JD, Kilgo PD, Thourani VH, et al. The society of thoracic surgeons 30-day predicted risk of mortality score also predicts long-term survival. *The Annals of thoracic surgery* 2012; **93**(1): 26-33; discussion -5.
69. Sundermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; **39**(1): 33-7.
70. Sundermann S, Dademasch A, Rastan A, et al. One-year follow-up of patients undergoing elective cardiac surgery assessed with the Comprehensive Assessment of Frailty test and its simplified form. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011; **13**(2): 119-23; discussion 23.
71. Sundermann SH, Dademasch A, Seifert B, et al. Frailty is a predictor of short- and mid-term mortality after elective cardiac surgery independently of age. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2014; **18**(5): 580-5.
72. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovascular interventions* 2012; **5**(9): 974-81.
73. Nishimura RA, Otto C. 2014 ACC/AHA valve guidelines: earlier intervention for chronic mitral regurgitation. *Heart* 2014; **100**(12): 905-7.
74. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; **70**(2): 252-89.
75. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; **42**(4): S1-44.

76. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2009; **360**(10): 961-72.
77. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; **61**(9): 903-7.
78. Holmes DR, Jr., Mack MJ. Transcatheter valve therapy a professional society overview from the american college of cardiology foundation and the society of thoracic surgeons. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; **58**(4): 445-55.
79. Wassef AWA, Rodes-Cabau J, Liu Y, et al. The Learning Curve and Annual Procedure Volume Standards for Optimum Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Findings From an International Registry. *JACC Cardiovascular interventions* 2018; **11**(17): 1669-79.
80. Ando T, Takagi H, Telila T, Afonso L. Comparison of outcomes in new-generation versus early-generation heart valve in transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2018; **19**(2): 186-91.
81. Pilgrim T, Lee JKT, O'Sullivan CJ, et al. Early versus newer generation devices for transcatheter aortic valve implantation in routine clinical practice: a propensity score matched analysis. *Open Heart* 2018; **5**(1): e000695.
82. (INESSS). Indeseess. Portrait de l'utilisation et des résultats cliniques de l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI) au Québec : résultats d'une évaluation sur le terrain à l'échelle provinciale en 2013-2015 Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). 2016.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Cardio/INESSS_TAVI_2016.pdf.
83. (INESSS) Indeseess. Normes de qualité relatives à l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI) au Québec.
84. (INESSS) Indeseess. État des connaissances sur l'implantation valvulaire aortique par cathéter (TAVI).
85. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016.
86. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus

document (VARC-2). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; **42**(5): S45-60.

87. Fine JPaG, R.J. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999; **94**: 496-509.

88. Holmes DR, Jr., Brennan JM, Rumsfeld JS, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA* 2015; **313**(10): 1019-28.

89. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *The New England journal of medicine* 2012; **366**(18): 1696-704.

90. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; **55**(11): 1080-90.

91. Walther T, Rastan A, Falk V, et al. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2006; **30**(1): 15-9.

92. Awad W, Mathur A, Baldock L, Oliver S, Kennon S. Comparing post-operative resource consumption following transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and conventional aortic valve replacement in the UK. *Journal of medical economics* 2014; **17**(5): 357-64.

93. Hannan EL, Samadashvili Z, Jordan D, et al. Thirty-Day Readmissions After Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis in New York State. *Circulation Cardiovascular interventions* 2015; **8**(8): e002744.

94. Babaliaros V, Devireddy C, Lerakis S, et al. Comparison of transfemoral transcatheter aortic valve replacement performed in the catheterization laboratory (minimalist approach) versus hybrid operating room (standard approach): outcomes and cost analysis. *JACC Cardiovascular interventions* 2014; **7**(8): 898-904.

95. Yadava OP. 'Heart Team' Concept - A reality or a 'Platonic Illusion'. *Indian Heart J* 2017; **69**(5): 681-3.

96. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2017; **52**(4): 616-64.
97. Marouane Boukhris JF, Jeannot Potvin, Jean-François Gobeil, Nicolas Noiseux, Louis-Mathieu Stevens, Ali Hillani & Jean-Bernard Masson. Evolving Role of Transcatheter Valve Replacement for the Treatment of Severe Aortic Stenosis. *Structural Heart* 2019.
98. Jensen HA, Condado JF, Devireddy C, et al. Minimalist transcatheter aortic valve replacement: The new standard for surgeons and cardiologists using transfemoral access? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; **150**(4): 833-9.
99. Akins CW, Miller DC, Turina MI, et al. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008; **135**(4): 732-8.
100. Leon MB, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(7): 700-1.
101. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; **363**(17): 1597-607.
102. 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.
103. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; **104**(4): 343-8.
104. de Jaegere PPT, de Weger A, den Heijer P, et al. Treatment decision for transcatheter aortic valve implantation: the role of the heart team : Position statement paper of the Dutch Working Group of Transcatheter Heart Interventions. *Neth Heart J* 2020; **28**(5): 229-39.
105. Coylewright M, Mack MJ, Holmes DR, Jr., O'Gara PT. A call for an evidence-based approach to the Heart Team for patients with severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; **65**(14): 1472-80.
106. Coffey S, Cairns BJ, Jung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 2016; **102**(1): 75-85.

107. Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr* 2012; **54**(1): 9-15.
108. Zakai NA, French B, Arnold AM, et al. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Hematol* 2013; **88**(1): 5-9.