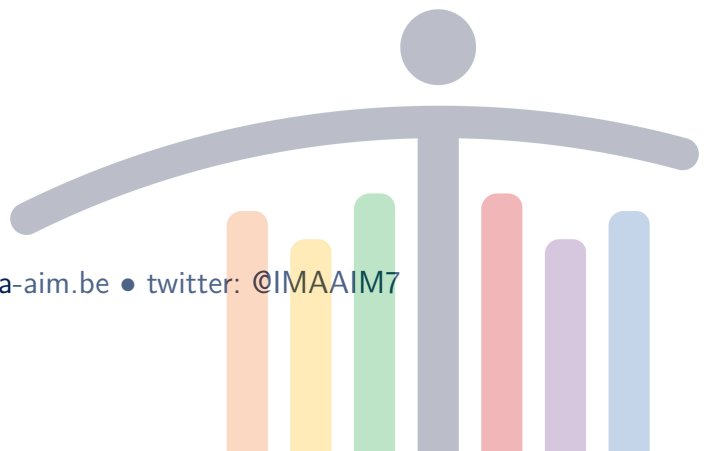


Overlevingsanalyse bij patiënten na plaatsing van een Transcatheter Aortic Valve Implant (TAVI)

Intermutualistisch Agentschap

Auteurs: Iris Grant, Johan Vanoverloop, Bart Demyttenaere, Bernard Debbaut, Caroline Lebbe, Yves Taeymans

Publicatiedatum: 28 oktober 2021



Inhoudsopgave

1 Inleiding	2
2 Dataselectie	3
2.1 Selectie van de studiepopulatie	3
2.2 Selectie referentiegroep	4
2.3 Beschrijvende statistieken	4
2.3.1 Risicofactoren op vroegtijdig overlijden	4
2.3.2 Post-procedure uitkomsten	5
2.3.3 Groot vs. klein forfait	6
3 Survivalgrafieken	7
3.1 Volledige populatie	7
3.2 Survival per terugbetalingscategorie	9
4 Effect van risicofactoren op overleving TAVI-patiënten	9
4.1 Overleving op 30 dagen na ingreep	10
4.2 logrank-tests	11
4.3 <i>Cox proportional hazards</i> regressie	12
5 Conclusie	14
6 Appendix	15

1 Inleiding

Transcatheter Aortic Valve Implant (TAVI) is een techniek waarbij een ‘gestenoseerde aortaklep’ behandeld wordt met een plaatsing van een nieuwe klep via een katheter die via de lies tot aan de aorta wordt geschoven. Voorheen diende een klepvervanging via een open hartoperatie te gebeuren. Sinds augustus 2014 is in België, rekening houdend met de dure aankooprijzen van een TAVI-frame (€17000 - €20000), een gelimiteerde vorm van terugbetaling beschikbaar. Voor de meerderheid van de met TAVI behandelde patiënten wordt door het RIZIV een terugbetaling van slechts €3000 voorzien. Voor een kleine minderheid van de met TAVI behandelde patiënten (mensen die geen klassieke aortaklepvervanging kunnen ondergaan door een anatomische reden zoals 2 x voorafgaande thoracotomie, porseleinen aorta, thoraxmisvorming of extensieve radiodermatitis) bedraagt de RIZIV-terugbetaling €15000, met een maximum van 100 patiënten voor heel België. Parallel met het invoeren van deze gelimiteerde terugbetalingsmodaliteiten werd de mogelijkheid om een tegemoetkoming te vragen aan het Bijzonder Solidariteitsfonds afgeschaft.

Ondertussen werd het forfait van €15000 verlaagd naar €12000 en naar €10000 (€9905 sinds 01.04.2020). In 2020 is de indicatie van TAVI nog steeds beperkt tot patiënten die symptomatisch zijn en een hoog tot zeer hoog risico hebben voor cardiochirurgie. Er worden twee forfaits voorzien: het zogenaamde groot forfait dat aan de prijs van €9905 wordt vergoed en het klein forfait dat aan €2971,50 wordt vergoed. Het groot forfait is voorzien voor patiënten die aan de vergoedingsvoorwaarden en de indicatie beantwoorden, en is beperkt tot 500 per jaar in de 23 B3-centra waarbij een verdeelsleutel wordt gehanteerd op basis van cardiochirurgische ingrepen in het verleden. Het kleine forfait is voorzien voor patiënten die niet aan de gestelde indicaties beantwoorden of die in ‘overtal zijn’, m.a.w. boven de aan het centrum toegekende enveloppe.

De indicatiestelling gebeurt door het zogenaamde “Heart Team” samengesteld uit cardiologen, cardiochirurgen, geriater (bij +75 jaar), radioloog en eventueel anesthesist. In de Technisch Geneeskundige Raad loopt momenteel een dossier rond vergoeding van de TAVI-ingreep en een vergoeding voor het Heart Team. Momenteel zijn er in totaal bijna 1000 TAVI-plaatsingen per jaar in ons land waarvan 500 aangerekende grote forfaits en naar schatting 423 kleine forfaits. Bovendien worden er ook een beperkt aantal geplaatst zonder dat een terugbetaling wordt gevraagd. De firma Medtronic (core valve Evolut-PRO) heeft een dossier ingediend met steun van de interventionele cardiologen om het aantal grote forfaits op te trekken naar 1800 op jaarbasis omwille van de toename van de populatie die aan de vergoedingsvoorwaarden voldoet. Voor de 423 kleine forfaits is het momenteel niet duidelijk of dit casussen zijn buiten indicatie of dat dit casussen zijn in overtal, d.w.z. buiten het toegestane quotum voor het desbetreffende centrum.

De roep om de terugbetaling uit te breiden, bestaat al enkele jaren en de ziekenhuizen klagen dat de huidige vergoedingen voor hen deficitair zijn. De grote vraag blijft hoeveel TAVI's nodig zijn en wat de effectieve meerwaarde is van TAVI, ook bij patiënten met een lager operatief risico. Op korte termijn, in de eerste twee jaar na de ingreep, blijkt de meerwaarde van TAVI het grootst. Er doen zich namelijk minder complicaties voor. Het is echter minder duidelijk of TAVI op lange termijn, vijf jaar en langer, een hogere overleving biedt [1].

In eerste instantie visualiseren we de mortaliteitcijfers van patiënten waarbij een TAVI geplaatst werd in de jaren 2010 t.e.m. 2019 aan de hand van enkele overlevingsgrafieken. We vergelijken hierbij patiënten die vallen onder een groot of een klein forfait. Om de overlevingscijfers van de TAVI-patiënten te kaderen binnen de bredere populatie, stellen we een referentiegroep samen die zodanig geselecteerd is dat deze dezelfde compositie heeft in leeftijd, geslacht en woonplaats als de studipopulatie. In tweede instantie volgt een analyse van het verband tussen de overleving van TAVI-patiënten, verschillende risicofactoren op vroegtijdig overlijden en het aantal geplaatste TAVI's per centrum. Hiervoor maken we gebruik van logrank-tests en een *Cox proportional hazards* regressie.

2 Dataselectie

Zowel voor de selectie van studie- en referentiegroep als voor de analyse maken we gebruik van de demografische gegevens en de gegevens m.b.t. zorguitgaven opgenomen in de databanken van het InterMutualistisch Agentschap (IMA). De databanken van het IMA bundelen de facturatierecords en ledengegevens van de zeven Belgische ziekenfondsen. Voor de selectie van de TAVI-patiënten wordt gebruik gemaakt van een aantal nomenclatuurcodes in de facturatiegegevens. De risicofactoren zijn opgesteld door middel van bepaalde gefactureerde nomenclatuurcodes in het geval van verstrekkingen in de gezondheidszorg of door middel van CNK-codes in het geval van geneesmiddelengebruik. Voor beiden betreft het enkel de verstrekkingen geregistreerd in het kader van terugbetalingen via de verplichte ziekteverzekering.

2.1 Selectie van de studiegroep

Tot de studiegroep behoren de personen waarbij een TAVI werd geplaatst tussen 01/01/2010 en 31/12/2019. Aangezien zorguitgaven geboekt kunnen worden tot twee jaar na prestatiedatum en het IMA op het moment van dataselectie beschikt over de facturatiegegevens t.e.m. het eerste kwartaal van 2020, is het mogelijk dat enkele TAVI-patiënten niet opgenomen zijn in de selectie. De plaatsing van een TAVI wordt geïdentificeerd op basis van de nomenclatuurcodes opgelijst in tabel 1. Implantaties geïdentificeerd aan de hand van de nomenclatuurcodes uit de eerste vier rijen van de tabel (17xxxx en 68xxxx) worden terugbetaald door de verplichte verzekering, waardoor de ziekenfondsen en het IMA over de desbetreffende facturatiegegevens beschikken. Indien de implantatie niet werd vergoed door de ziekenfondsen, geldt er nog steeds een notificatieplicht. Aan de hand van nomenclatuurcodes 960234-960245 in combinatie met bepaalde notificatiecodes, kunnen we ook de niet-vergoedbare implantaties identificeren.¹

Tabel 1: Nomenclatuurcodes met betrekking tot een TAVI-ingreep op basis waarvan de studiegroep geselecteerd is.

Nomenclatuur	Beschrijving	Periode
172734-172745	Percutaan implanteerbare klepstent in aortapositie inclusief het plaatsingssysteem	01/08/2016 - 31/12/2019
172756-172760	Percutaan implanteerbare klepstent in aortapositie inclusief het plaatsingssysteem, indien niet is voldaan aan de voorwaarden voor de verstrekking 172734-172745	01/08/2016 - 31/12/2019
680153-680164	Percutaan implanteerbare klepstent in aortapositie	01/01/2010 - 31/07/2016
680993-681004	Percutaan implanteerbare klepstent met plaatsingssysteem in aortapositie inclusief toebehoren	01/01/2010 - 31/07/2016
960234-960245	Niet vergoedbare notificatieplichtige implantaten	01/01/2010 - 31/12/2019

Een selectie op basis van boekhoudkwartalen 2010Q1 t.e.m. 2020Q1 (en een onvolledig boekhoudkwartaal 2020Q2) levert 3258 unieke personen op. Voor het construeren van de overlevingsgrafieken worden 38 patiënten buiten beschouwing gelaten omdat er voor deze groep geen matching mogelijk was met minstens 10 referentiepatiënten (zie sectie 2.2 voor constructie referentiegroep). In de logrank-tests en de *Cox proportional hazard* regressie wordt wel gebruik gemaakt van de volledige

¹De lijst notificatiecodes bestaat uit 121 codes met classificatie C.19.02.01 geëxtraheerd uit de notificatiedatabank (<https://www.vas.ehealth.fgov.be/registers/sadm/web/distribution/search>).

studiepopulatie. Tabel 2 toont het aantal TAVI-patiënten per jaar en per terugbetalingscategorie. Voor 2014 werden TAVI's niet terugbetaald. Vanaf dan is er jaarlijks een sterke stijging in TAVI-ingrepen die vallen onder het groot en het klein forfait. De laatste jaren waren er bijna geen ingrepen die niet gedeeltelijk terugbetaald werden.

Tabel 2: Jaarlijks aantal TAVI-ingrepen per terugbetalingscategorie: groot forfait, klein forfait en niet terugbetaald.

Jaar	Groot FF	Klein FF	NTB
2010	0	0	8
2011	0	0	26
2012	0	0	43
2013	0	0	51
2014	21	37	54
2015	42	151	20
2016	191	170	7
2017	459	217	2
2018	478	345	1
2019	457	481	4

2.2 Selectie referentiegroep

Om de overlevingscijfers van patiënten na een TAVI-ingreep te kaderen, stellen we een referentiegroep samen. Het is niet mogelijk om een controlegroep op te stellen met dezelfde medische achtergrond en onderliggende karakteristieken als de TAVI-groep. Patiënten die kwalificeren voor een TAVI-ingreep verschillen op cruciale punten van de patiënten die een alternatieve behandeling ondergaan (openhartoperatie). Deze laatste zijn over het algemeen jonger en hebben minder risico op vroegtijdig overlijden. We zullen daarom de overleving van TAVI-patiënten vergelijken met de overleving van een representatieve populatie van personen met dezelfde demografische kenmerken. De referentiegroep bestaat bijgevolg uit een willekeurige selectie van 10 personen per TAVI-patiënt met dezelfde leeftijd, geslacht en woonplaats. We gebruiken het arrondissementniveau als de geografische eenheid voor woonplaats. Deze referentiegroep dient louter om aan te tonen in welke mate de overleving en medische achtergrond van TAVI-patiënten afwijkt ten opzichte van de verwachte overleving en prevalentie van bepaalde risicofactoren voor personen met hetzelfde demografisch profiel.

2.3 Beschrijvende statistieken

2.3.1 Risicofactoren op vroegtijdig overlijden

Zoals beschreven in vorige sectie zijn er verschillen te verwachten in de prevalentie van comorbiditeiten bij de TAVI-patiënten en de referentiegroep, aangezien deze laatste niet geselecteerd is o.b.v. medische kenmerken. Tabel 3 bevat een lijst van factoren die het risico op vroegtijdig overlijden vergroten en die gedefinieerd zijn aan de hand van bepaalde nomenclatuurcodes, CNK-codes en/of dienstcodes (eventueel in combinatie met de bekwaamheid van de behandelende arts). Omdat deze factoren opgesteld zijn aan de hand van facturatiegegevens in plaats van diagnostische gegevens, is het aangewezen ze te beschouwen als proxyvariabelen. Ze zijn berekend voor een periode van 6 of 12 maanden voor de TAVI-ingreep. Voor een beschrijving van de verschillende risicofactoren en de periode waarop ze betrekking hebben, zie appendix tabel A.1. De risicofactoren zijn gedefinieerd als indicatorvariabelen. De persoon krijgt waarde 1 toegewezen voor een bepaalde risicofactor indien er minstens één van de desbetreffende nomenclatuurcodes of CNK-codes aan hem of haar geattesteerd werd. "Dagen ICU \geq 4" geeft aan

of de patiënt in het half jaar voor de TAVI-ingreep minstens vier dagen op de dienst intensieve zorgen is verbleven. Waarde 4 is bepaald als het optimale *cutpoint* voor aantal dagen intensieve zorgen omdat deze waarde het meest significante verband op overleving oplevert, bepaald a.d.h.v. de maximale *standardized two-sample linear rank statistic*.² De drempel voor de leeftijd, 75 jaar, werd gekozen omdat deze leeftijdsgrens in de TAVI-guidelines gehanteerd wordt. Kolom “Aantal” in tabel 3 toont voor beide categorieën hoeveel personen binnen de categorie aan de risicofactor voldoen. Kolom “Percentage” toont het aandeel van de personen met de risicofactor t.o.v. de volledige populatie binnen de categorie. Zoals verwacht toont de tabel een gemiddeld hoger aantal comorbiditeiten voor de personen in de TAVI-groep dan voor de personen in de referentiegroep. Omdat de referentiegroep geselecteerd is op basis van geslacht en leeftijd, is er voor deze kenmerken geen verschil tussen beide groepen. De gemiddelde leeftijd is 83 jaar en 52% van de personen zijn vrouwen.

Tabel 3: risicofactoren in de pre-TAVI-periode.

	TAVI		Referentie	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
AHT / hartfalen	2824	87.7	21356	66.3
VKF	1037	32.2	5324	16.5
Diabetes (insuline afh.)	255	7.9	1233	3.8
Diabetes (insuline onafh.)	517	16.1	4157	12.9
COPD	1100	34.2	5554	17.2
Dialyse	84	2.6	195	0.6
Nierfalen	120	3.7	435	1.4
CVA	24	0.7	137	0.4
ICU	410	12.7	479	1.5
Pacemaker / ICD	414	12.9	1822	5.7
PCI / CABG	9	0.3	18	0.1
Geslacht	1672	51.9	16720	51.9
Dagen ICU \geq 4	211	6.6	205	0.6
Leeftijd \geq 75	2872	89.2	28720	89.2

2.3.2 Post-procedure uitkomsten

Naast een aantal risicofactoren in de periode TAVI-ingreep, hebben we enkele risicofactoren opgesteld voor de periode na de TAVI-ingreep. Deze cijfers staan opgelijst in tabel 4 en de beschrijving ervan is te vinden in tabel A.2 in de appendix. Ook hier werden, ter vergelijking, corresponderende cijfers voor de referentiegroep aan toegevoegd.³ Niet alle cijfers voor de referentiegroep zijn even betekenisvol omdat deze betrekking hebben tot de TAVI-ingreep zelf (bv. anesthesie) of de hospitalisatieperiode (bv. bloedtransfusie). Men moet oppassen met het vergelijken van tabellen 3 en 4. Ten eerste is de lengte van de periodes waarop de cijfers gedefinieerd zijn verschillend. Deze lengtes staan eveneens beschreven in de tabel in de appendix. De lengte van de post-procedure-periode is met maximum drie maanden in elk geval korter dan de periode waarop de pre-TAVI-cijfers berekend zijn. Ten tweede zijn er een aantal overlijdens en personen die wegvallen uit de steekproef bij zowel de TAVI-patiënten als de referentiegroep na de datum van de TAVI-ingreep. Desalniettemin blijven de cijfers voor

²De *surv_cutpoint* functie in R package *survminer* 0.4.8 maakt gebruik van de maximally selected rank statistics uit R package *maxstat* 0.7-25 voor het berekenen van een optimaal cutpoint. Voor alle redelijke cutpoint-waardes, d.w.z. voor een cutpoint die de studiepopulatie in twee groepen verdeelt met een aanvaardbaar aantal observaties per groep, voert deze functie een onafhankelijkheidstoets op de overleving van de patiënt uit. De cutpoint waarde waarbij het meest significante verband met overleving wordt vastgesteld, wordt beschouwd als optimaal cutpoint [2].

³Voor de referentiegroep gebruiken we steeds de datum van de TAVI-ingreep van de TAVI-patiënt waaraan de persoon in de referentiegroep gelinkt is, om de pre- en post- periode te definiëren.

Tabel 4: Post-procedure uitkomsten in de post-TAVI-periode.

	TAVI		Referentie	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
Anesthesie	2681	83.3	0	0.0
Dialyse	79	2.5	193	0.6
CVA	17	0.5	14	0.0
ICU	2897	90.0	69	0.2
Bloedtransfusie	723	22.5	165	0.5
Pacemaker / ICD	513	15.9	733	2.3
CVA (nieuw)	17	0.5	13	0.0
Dialyse (nieuw)	0	0.0	1	0.0
Pacemaker / ICD (nieuw)	363	11.3	92	0.3

dialyse stabiel. Het valt eveneens op dat er een toename is in facturaties m.b.t. pacemakers en ICD voor de TAVI-groep in tegenstelling tot een terugval bij de referentiegroep. De gemiddelde opnameduur, enkel van toepassing op de TAVI-patiënten, is opgenomen in de tabel 5. Deze is gelijk aan 10 dagen. De tabel bevat tevens het gemiddeld aantal dagen dat de patiënt verbleef op intensieve zorgen tijdens en na de TAVI-hospitalisatie.

Tabel 5: Opname TAVI- en ICU-verblijven.

	Gemiddeld aantal dagen
Opnameduur	10.2
ICU opname TAVI	3.1
ICU opname post	0.3

2.3.3 Groot vs. klein forfait

Tenslotte tonen we de prevalentie van risicofactoren en de post-procedure-uitkomsten voor TAVI-patiënten met een groot en een klein forfait in tabellen A.3 en A.4 in de appendix. Het aantal patiënten met een groot forfait is beperkt tot 500 per jaar en deze patiënten moeten beantwoorden aan bepaalde vergoedingsvoorwaarden. Omdat er een limiet staat op het aantal groot forfaits, is het onduidelijk of de groep met een klein forfait bestaat uit patiënten die niet voldoen aan de voorwaarden, of dat dit patiënten zijn die niet binnen het gelimiteerd aantal groot forfaits passen. In het eerste geval verwachten we dat er meer risicofactoren voorkomen in de groep met een groot forfait. Tabel A.3 toont echter dat er weinig verschil is tussen beide groepen voor de geobserveerde risicofactoren. Het percentage patiënten met een bepaalde risicofactor ligt nergens meer dan 2 procentpunten uit elkaar. Voor deze patiënten hebben we bovendien een evaluatiescore voor operatief risico opgesteld. Het betreft een benadering van de additieve euroSCORE, de samenstelling ervan staat beschreven in tabel A.5.⁴ Ook voor deze parameter is er met een gemiddelde score van 8.37 voor groot forfait en 8.34 voor klein forfait amper verschil tussen beide groepen. Een gelijkaardige situatie doet zich voor bij de post-procedure-uitkomsten. De fractie van patiënten met een verblijf op intensieve zorg en van patiënten met een bloedtransfusie tijdens de TAVI-hospitalisatie liggen respectievelijk 7% en 12% hoger bij de groep met een groot forfait. De andere uitkomsten gerapporteerd in tabel A.4 verschillen echter weinig.

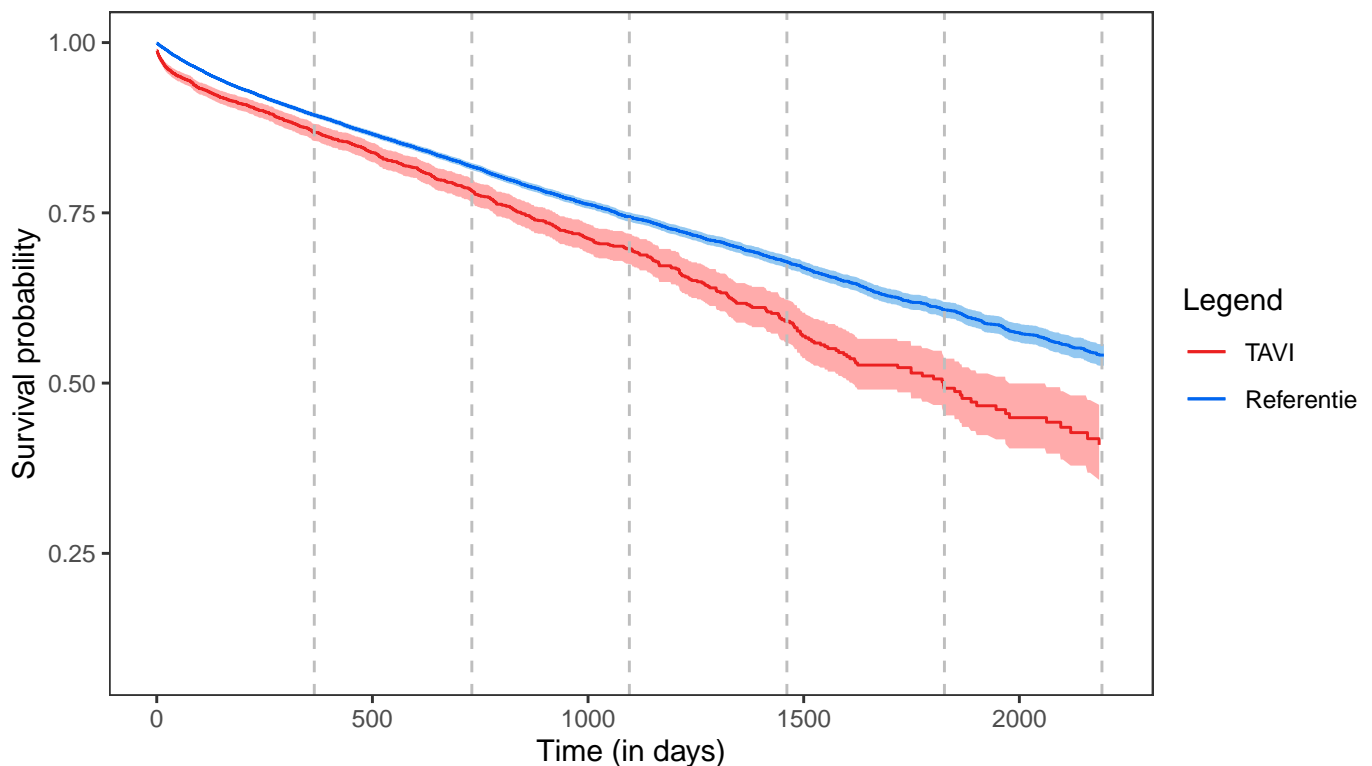
⁴Meer info over de euroSCORE is te vinden op <http://www.euroscore.org>. Omdat we niet beschikken over alle parameters die in de evaluatiescore opgenomen worden, is onze score slechts een benadering.

3 Survivalgrafieken

Om weer te geven hoe de overlevingscijfers van TAVI-patiënten zich verhouden t.o.v. de referentiegroep maken we gebruik van survivalgrafieken. Een dergelijke grafiek plot de kans dat een patiënt overleeft vanaf een bepaalde indexdatum tot verschillende momenten in de daaropvolgende tijdsperiode. In dit geval is de indexdatum gelijk aan de datum van de TAVI-ingreep. De overlevingskans staat op de y-as, de tijdsperiode uitgedrukt in aantal dagen na TAVI-ingreep op de x-as. Personen binnen de referentiegroep hebben zelf geen TAVI-ingreep ondergaan. De indexdatum voor hen is gelijk aan de datum van TAVI-ingreep van hun tegenhanger in de TAVI-populatie, namelijk de patiënt waarmee zij gematcht zijn tijdens de selectie van de referentiegroep. De verticale onderbroken lijnen in de grafiek duiden een tijdsperiode van een jaar aan. De survivalgrafieken voor de TAVI-populatie en de referentiegroep zijn weergegeven in, respectievelijk, rood en blauw.

3.1 Volledige populatie

Figuur 1 toont de survivalgrafieken voor de volledige populatie. Meteen na de datum van ingreep ontstaat er een kleine kloof tussen overleving van TAVI- en referentiegroep. Na één maand is de kans op overleving 2.7 procentpunt lager bij de TAVI-groep (95,9%) t.o.v. de referentiegroep (98,6%). Deze kloof neemt geleidelijk toe in de jaren nadien.



Figuur 1: survivalgrafieken van TAVI-patiënten t.o.v. de referentiegroep.

De cijfers in figuur 2 tonen de onderliggende cijfers van de survivalgrafiek per tijdsinterval van een jaar voor zowel de TAVI- als de referentiegroep. De fractie van personen die minstens tot een bepaald jaar overleefd hebben, staan in de onderste rijen. Deze cijfers weerspiegelen de groter wordende kloof tussen de overlevingskansen van de TAVI- en referentiegroep vanaf het

(a) TAVI-patiënten

N at risk	3220	1966	1134	543	251	108	45
N event	38	341	158	99	61	32	13
N censored	0	875	674	492	231	111	50
Surv prob	0.99	0.87	0.78	0.7	0.59	0.49	0.41
	0	1	2	3	4	5	6
	Jaar						

(b) Referentiegroep

N at risk	32200	20473	12071	6018	3021	1431	672
N event	27	2968	1414	847	394	241	111
N censored	0	8732	6988	5206	2604	1348	648
Surv prob	1	0.89	0.82	0.74	0.68	0.61	0.54
	0	1	2	3	4	5	6
	Jaar						

Figuur 2: Jaarlijkse survivalstatistieken TAVI- vs. referentiegroep: aantal personen 'at risk', aantal overlijdens, aantal gecensureerde personen en de overlevingskansen voor het betreffende jaar.

derde jaar na de ingreep. De kloof stijgt van 4 tot 9 procentpunt tussen jaar 3 en 4 en bedraagt 13 procentpunt na jaar 6. Na 6 jaar is er een overleving van 54% in de referentiegroep ten opzichte van 41% in de TAVI-groep. Naast de overlevingskansen bevat figuur 2 nog enkele cijfers die betrekking hebben tot het berekenen van de survivalgrafieken: het aantal personen 'at risk' op het geobserveerde moment, het aantal overlijdens ('events') tijdens het afgelopen jaar en het aantal personen die het einde van de observatieperiode bereiken tijdens het afgelopen jaar zonder te overlijden ('censored').⁵

Een eerste kloof in overlevingskansen tussen de TAVI- en de referentiegroep ontstaat in de periode vlak na de TAVI-ingreep waarna de kloof een paar jaar redelijk stabiel blijft. In de appendix tonen we een survivalgrafiek (figuur A.1) met bijhorende cijfers (figuur A.2) waarbij de indexdatum gelijk is aan 30 dagen na de TAVI-ingreep. Overlijdens tijdens de eerste maand na de ingreep worden op deze manier buiten beschouwing gelaten. In dit geval overlappen de survivalgrafieken van de TAVI- en de referentiegroep elkaar op korte termijn, met name het eerste anderhalf jaar, waarna ze geleidelijk divergeren.

Ten slotte laat tabel 6 het mediaan aantal overlevingsdagen zien per groep en per jaar. Deze cijfers geven aan, voor de personen die na een bepaald aantal jaar nog overgebleven zijn (de personen 'at risk'), hoeveel dagen het duurt voor 50% van deze groep overleden is. Aan het begin van de studieperiode, m.a.w. op het moment van de indexdatum en in de tabel aangeduid als jaar 0, wordt de volledige populatie in beschouwing genomen. Voor de TAVI-groep zal er 50% minstens 1824 dagen overleven vanaf de dag van de TAVI-ingreep. Voor de referentiegroep is dat 2399 dagen. Na 1 jaar zal de helft van de TAVI-patiënten die op dat moment nog niet overleden zijn nog minstens 1754 dagen te leven hebben, enz. Zoals de kloof in

⁵Onder de gecensureerde personen is er ook een klein aantal dat het einde van de studieperiode (31/12/2019) niet bereikt maar wel uit de populatiegegevens verdwijnt zonder dat er een overlijden is vastgesteld. Dit betreft waarschijnlijk personen die naar het buitenland verhuizen.

survivalgrafieken toeneemt over de jaren, neemt ook het verschil tussen het mediaan aantal overlevingsdagen toe tussen de TAVI- en de referentiegroep.⁶

Tabel 6: Het mediaan aantal overlevingsdagen per jaar.

	TAVI	Referentie
Jaar 0	1824	2399
Jaar 1	1754	2359
Jaar 2	1520	2232
Jaar 3	1408	2084
Jaar 4	1205	.
Jaar 5	1145	.
Jaar 6	780	.

3.2 Survival per terugbetalingscategorie

De survivalgrafieken voor de verschillende TAVI-subgroepen, met name groot forfait, klein forfait en niet-terugbetaalde ingreep, en de referentiegroep worden weergegeven in figuur A.3 in de appendix. Omdat er in de jaren voor 2014 nog geen terugbetaling voorzien werd, is de beschouwde tijdsperiode voor categorieën groot forfait en klein forfait minder lang. Deze grafieken tonen telkens een gelijkaardige evolutie met eerst een korte, scherpe daling van de overlevingskans voor de TAVI-patiënten vlak na de ingreep en daarna een geleidelijke toename van de kloof tussen TAVI en referentiegroep. Dat de survivalgrafieken voor klein en groot forfait zich voor de volledige periode in elkaars betrouwbaarheidsinterval situeren, ligt in lijn met het weinige verschil in risicofactoren tussen beide groepen. Na drie jaar is er vooral bij de TAVI-patiënten met groot forfait opnieuw een scherpere daling in overlevingskans op te merken. Aangezien dit echter gepaard gaat met een toename van het betrouwbaarheidsinterval (door een steeds kleiner wordend aantal observaties), moet deze vaststelling met de nodige voorzichtigheid in acht genomen worden. Het verschil in overlevingskansen tussen TAVI- en referentiegroep is het grootst voor de niet-terugbetaalde implantaten. Deze ingrepen werden vooral uitgevoerd in de jaren voor 2014 toen er nog geen terugbetaling voorzien werd.

4 Effect van risicofactoren op overleving TAVI-patiënten

Tabel 3 toonde aan dat er relatief meer patiënten voldoen aan de criteria voor de risicofactoren in de TAVI- dan in de referentiegroep. In het volgende gedeelte analyseren we de correlatie tussen de aanwezigheid van de beschreven risicofactoren en de overlevingskansen van de TAVI-patiënten. Eerst bestuderen we de relatie tussen de risicofactoren en de overleving op korte termijn, namelijk op 30 dagen na de ingreep. Vervolgens nemen we de volledige studieperiode in beschouwing en schatten we het effect van de risicofactoren op de overlevingskansen aan de hand van logrank-tests en een *Cox proportional hazards regressie*.

⁶Voor de jaren 4 t.e.m. 6 is er geen mediaan beschikbaar voor de referentiegroep omdat er niet genoeg overlijdens zijn binnen deze groep om de mediaan te berekenen.

4.1 Overleving op 30 dagen na ingreep

Voor een analyse van de overleving op korte termijn, beschouwen we eerst elke risicofactor apart. We maken gebruik van *Fisher's exact test* om te kijken of er een statistisch significante correlatie is tussen de risicofactor en de binaire variabele die overleving 30 dagen na ingreep aanduidt. Tabel 7 lijst alle risicofactoren op met de resulterende p-waardes. De nulhypothese in Fisher's exact test stelt dat er geen statistisch verschil is tussen de twee groepen gevormd door de risicofactor (bv. patiënten met en zonder diabetes) in de fractie van patiënten die 30 dagen na ingreep nog leven. De p-waardes duiden op een statistisch significant verband tussen kortetermijnoverleving en diabetes (insuline afhankelijk), dialyse en een verblijf op intensieve zorgen van minstens vier dagen. Een bloedtransfusie tijdens de TAVI-opname heeft ook een statistisch significant effect op overleving na 30 dagen.⁷

Tabel 7: Resultaten van Fisher's exact test van de risicofactoren op overleving 30 dagen na ingreep.

Risicofactor	p-value
AHT / hartfalen	1
VKF	0.306
Diabetes (insuline afh.)	0.02
Diabetes (insuline onafh..)	0.689
COPD	0.938
Dialyse	0.001
Nierfalen	0.437
CVA	0.174
Pacemaker / ICD	1
PCI / CABG	1
Bloedtransfusie	0
Geslacht	1
Dagen ICU \geq 4	0.002
Leeftijd \geq 75	0.636

Om de richting en grootte van het verband tussen kortetermijnoverleving en de risicofactoren te kunnen inschatten, rapporteren we de resultaten van een multivariate logistische regressie. De afhankelijke variabele is zoals in voorgaande analyse gelijk aan de binaire variabele waarbij waarde 1 overleving na 30 dagen aanduidt. Initieel worden alle risicofactoren opgenomen in de regressie als covariaten. Enkel risicofactor 'nierfalen' laten we weg omdat deze een hoge correlatie heeft met 'dialyse'. Figuur A.4 toont hoe sterk alle risicofactoren met elkaar correleren. Via de *backward* methode worden de relevante risicofactoren bepaald.⁸ De geselecteerde covariaten in het model komen overeen met de risicofactoren met een statistisch significant verband op overleving in Fisher's exact test. De resultaten van de multivariate logistische regressie zijn opgenomen in tabel 8. De coëfficiënten voor diabetes (insuline afhankelijk), dialyse, bloedtransfusie en verblijf intensieve zorgen \geq 4 zijn negatief en significant aan het 5% en 1% significantieniveau. De negatieve coëfficiënten impliceren dat de kans op overleving na 30 dagen daalt wanneer de patiënten voldoen aan deze risicofactoren. Het exponent van de coëfficiënten geeft aan met welke factor de odds-ratio van overleving stijgt of daalt. Uit tabel 8 kunnen we afleiden dat de kans op overleving t.o.v. sterfte daalt met een factor van 0.64, 0.46, 0.49 en 0.54 wanneer de patiënt voldoet aan, respectievelijk, diabetes (insuline afhankelijk), dialyse, bloedtransfusie en dagen ICU \geq 4.

⁷Voor meer informatie over de variabele bloedtransfusie, zie tabellen 4 en A.2. Dat de patiënt een bloedtransfusie kreeg tijdens de TAVI-hospitalisatie zou een effect kunnen hebben op de overlevingskans. Omdat we enkel kijken naar bloedtransfusies tijdens de TAVI-hospitalisatie en niet in de periode voor de ingreep, beschouwen we deze variabele apart van de risicofactoren.

⁸De modelselectiemethode maakt gebruik van de AIC.

Tabel 8: Resultaten multivariate logistische regressie van risicofactoren op overleving 30 dagen na ingreep.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
Intercept	3.08	0.10	31.14	0.00
Diabetes (insuline afh.)	-0.45	0.23	-1.96	0.05
Dialyse	-0.77	0.32	-2.40	0.02
Bloedtransfusie	-0.72	0.16	-4.62	0.00
Dagen ICU \geq 4	-0.62	0.23	-2.63	0.01

Null-Residual deviance: p-value = 2.25e-08

4.2 logrank-tests

In het volgende gedeelte verleggen we de focus van de korte termijn overleving naar overleving over de volledige studieperiode. Hiervoor maken we gebruik van een andere statistische test, met name de logrank-test, om voor elke risicofactor apart te bekijken of er een significant verschil in overlevingskans is tussen de TAVI-patiënten met en zonder deze risicofactor. Equivalent aan Fisher's exact test in voorgaande analyse, stelt de nulhypothese in een logrank-test dat er geen statistisch verschil in overlevingskans is tussen de twee groepen gevormd door de risicofactor. Om de impact van het leereffect van de centra te schatten, voeren we de analyse eveneens uit voor de variabele 'Ingrepen (gem./jaar) \geq 12.8'. De variabele geeft weer of de patiënt de ingreep heeft laten uitvoeren in een centrum dat in de jaren 2015-2019 gemiddeld meer dan 12.8 TAVI's heeft geplaatst.⁹ Het cutpoint is geschat op dezelfde wijze als het cutpoint voor aantal dagen verblijf intensieve zorgen (zie sectie 2.3.1). Voor cijfers over het gemiddeld aantal ingrepen per centrum per jaar, zie tabel A.6.

Tabel 9: logrank-test van de risicofactoren

Risicofactor	Alle TAVI		Post 30 dagen	
	Chi square	p-value	Chi square	p-value
AHT / hartfalen	0.597	0.44	0.72	0.396
VKF	3.99	0.046	2.079	0.149
Diabetes (insuline afh.)	4.908	0.027	1.907	0.167
Diabetes (insuline onafh.)	0.001	0.972	0.007	0.935
COPD	17.39	0	18.945	0
Dialyse	42.898	0	22.964	0
Nierfalen	7.366	0.007	4.115	0.043
CVA	0.414	0.52	0.029	0.865
Pacemaker / ICD	0.171	0.679	0.055	0.814
PCI / CABG	2.503	0.114	2.136	0.144
Bloedtransfusie	89.825	0	43.437	0
Geslacht	0.663	0.416	0.968	0.325
Dagen ICU \geq 4	7.461	0.006	5.709	0.017
Ingrepen (gem./jaar) \geq 12.8	39.703	0	24.266	0
Leeftijd \geq 75	1.384	0.239	1.664	0.197

De resultaten van de verschillende logrank-tests zijn samengevat in tabel 9. De eerste twee kolommen bevatten de resultaten voor de volledige groep TAVI-patiënten. De laatste twee kolommen bevatten de resultaten van de patiënten die niet binnen

⁹De jaren voor 2015 worden niet in rekening genomen voor de berekening van het gemiddeld aantal ingrepen per jaar omdat tijdens deze jaren het totaal aantal ingrepen beperkt is.

de 30 dagen na ingreep overleden zijn. Wanneer we de volledige TAVI-groep beschouwen, zijn er een aantal risicofactoren waarvoor de nulhypothese verworpen wordt aan het 5% of 1% significantieniveau. VKF, diabetes (insuline afhankelijk), COPD, dialyse, nierfalen, PCI/CABG, bloedtransfusie, ingrepen (gem./jaar) ≥ 12.8 en dagen ICU ≥ 4 hebben elk een p-waarde kleiner dan 0,05.¹⁰ Bij de overige risicofactoren, alsook leeftijd en geslacht, is er geen statistisch significant verschil. Wanneer we enkel patiënten beschouwen met een overleving van minstens 30 dagen, wijzigen de resultaten licht. Voor deze patiënten rapporteert de logrank-test geen statistisch significant verschil in overlevingskansen voor VKF en diabetes. Om de grootte van het effect van de risicofactoren op de overlevingskans te kunnen interpreteren, schatten we in het volgende deel een multivariate regressie model, nl. een *Cox proportional hazards* model.

4.3 *Cox proportional hazards* regressie

Een *Cox proportional hazards* regressie schat de 'hazard ratios' van de covariaten. De hazard ratio van een bepaalde variabele is gelijk aan de factor waarmee de kans op overlijden stijgt of daalt wanneer de variabele met 1 eenheid toeneemt. In het geval van de risicofactoren die als dummy variabelen gedefinieerd zijn, geeft de hazard ratio het verschil weer in kans op overlijden tussen personen met en zonder de risicofactor. Tabel 10 bevat de resultaten van een *Cox proportional hazards* regressie waarbij de risicofactoren die in de logrank-test statistisch significant waren, zijn opgenomen als covariaten, samen met leeftijd ≥ 75 .¹¹ Omdat het aantal personen met PCI / CABG zo laag is (minder dan 1% van de TAVI-patiënten), nemen we deze variabele niet op in de regressie. In de regressie worden alle TAVI-patiënten over de volledige studieperiode opgenomen.

De eerste kolom van de tabel bevat de schattingen van de parameters in het model. De hazard ratios staan in de tweede kolom en zijn afgeleid van de geschatte parameters. De p-waardes in de laatste kolom tonen aan of de geschatte parameters significant verschillend zijn van 0. Bij lage p-waardes, m.n. waardes kleiner dan 0,1, kan de nulhypothese dat de parameter gelijk is aan 0 met grote waarschijnlijkheid verworpen worden. Wanneer de parameter gelijk is aan 0, is de hazard ratio van de variabele gelijk aan 1 en heeft de variabele geen effect op de kans op overlijden.

Aan de hand van de p-waardes in tabel 10 kunnen we met grote waarschijnlijkheid concluderen dat de risicofactoren diabetes insuline dependent, COPD, dialyse en leeftijd ≥ 75 gecorreleerd zijn aan de kans op overlijden. Het valt ook niet uit te sluiten dat VKF eraan gecorreleerd is. Deze variabele bevindt zich rond het 10% significantieniveau. Volgens de schattingen in kolom 2 zijn diabetes (insuline afhankelijk), COPD en dialyse geassocieerd met een stijging op de overlijdenskans van respectievelijk 32%, 33% en 87%. Er is daarentegen geen significante correlatie tussen dagen ICU ≥ 4 en overlijdenskans. Vervolgens zien we dat de kans op overlijden sterk toeneemt wanneer de patiënt een bloedtransfusie nodig heeft in de dagen na de TAVI-ingreep. In dat geval neemt de overlijdenskans toe met 86%. Tenslotte suggereert de geschatte coëfficiënt voor 'ingrepen (gem./jaar) ≥ 12.8 ' dat er leereffecten zijn in de centra waar de TAVI's geplaatst worden. Patiënten die een TAVI hebben laten plaatsen in een centrum dat gemiddeld meer TAVI-ingrepen uitvoert per jaar, hebben 47% minder kans op overlijden. Als er in centra met een hoger aantal ingrepen meer patiënten met minder comorbiditeiten behandeld worden, zou dit echter een alternatieve verklaring vormen voor dit geschatte leereffect.

Om de impact van de risicofactoren op overleving te visualiseren, tonen we in figuur A.5 de survivalgrafieken van patiënten met een laag en een hoog risicoprofiel. De survivalgrafiek van de referentiegroep is eveneens toegevoegd ter referentie. Tot hoogrisicopatiënten behoren de personen die aan minstens één van de volgende risicofactoren voldoen: voorkamerfibrillatie, diabetes (insuline afhankelijk), COPD, dialyse en een verblijf intensieve zorgen van minstens vier dagen voorafgaand aan de TAVI-ingreep. Dit zijn risicofactoren waarvan uit de voorafgaande analyse blijkt dat ze significante correlatie met overleving

¹⁰Al deze factoren zijn in de richting van een hoger risico op vroegtijdig overlijden behalve het gemiddeld aantal ingrepen per jaar.

¹¹De opgenomen risicofactoren, behalve bloedtransfusie, leeftijd en gemiddeld aantal ingrepen per centrum, zijn gedefinieerd binnen een periode van zes maanden voor de TAVI-ingreep. Bloedtransfusie is gedefinieerd na ingreep tot einde opname.

Tabel 10: *Cox proportional hazards model*

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
VKF	0.13	1.13	0.08	1.61	0.11
Diabetes (insuline afh.)	0.28	1.32	0.13	2.20	0.03
COPD	0.28	1.33	0.07	3.78	0.00
Dialyse	0.63	1.87	0.17	3.63	0.00
Bloedtransfusie	0.62	1.86	0.08	8.05	0.00
Ingrepen (gem./jaar) ≥ 12.8	-0.63	0.53	0.15	-4.19	0.00
Dagen ICU ≥ 4	0.14	1.15	0.13	1.05	0.29
Leeftijd ≥ 75	0.24	1.27	0.12	2.03	0.04

hebben en die betrekking hebben op de gezondheidsstatus van de patiënt voor de ingreep. Bloedtransfusie vertoont ook een significant verband met overleving in tabel 10 maar is een factor na de ingreep. Deze wordt bijgevolg buiten beschouwing gelaten. Van alle TAVI-patiënten hebben er 1973 een hoog risicoprofiel, de overige 1284 patiënten worden een laag risico toegewezen. De resultaten uit tabel 10 manifesteren zich in de figuur door een survivalgrafiek van de hoogrisicopatiënten die onder de grafiek van de laagrisicopatiënten ligt, wat duidt op een lagere overlevingskans. De survivalgrafiek van de laagrisicopatiënten leunt overigens dicht aan bij die van de referentiegroep. Behalve in een korte periode na de TAVI-ingreep blijft de overlevingsgrafiek van de referentiegroep binnen het betrouwbaarheidsinterval van de laag-risico patiënten. De kloof tussen de overleving van hoog- en laagrisicopatiënten is een rechtstreeks gevolg van de manier waarop de twee risicoprofielen zijn opgesteld, namelijk o.b.v. de analyse van risicofactoren op overleving. De figuur toont echter aan dat de overlevingskansen voor laagrisicopatiënten na een TAVI-ingreep ook op langere termijn gelijk lopen met de populatie zonder hartklepproblematiek.

5 Conclusie

In deze studie analyseren we de mortaliteit van patiënten met aortaklepstenose waarbij een TAVI geplaatst werd en bestuderen we het verband tussen de overlevingskans en een aantal risicofactoren op vroegtijdig overlijden. We stellen vast dat het mogelijk is om klinische gegevens te benaderen aan de hand van proxyvariabelen samengesteld o.b.v. facturatiegegevens beschikbaar in de IMA-databanken. Ten eerste tonen we aan dat patiënten met een klein forfait en groot forfait weinig verschillen met betrekking tot overlevingskans na een TAVI-ingreep en risicofactoren op vroegtijdig overlijden. Dit lijkt te suggereren dat een klein forfait voornamelijk wordt toegewezen aan patiënten die in overtal zijn van het gelimiteerde aantal groot forfaits en niet aan patiënten met een lager risico. Ten tweede kunnen we patiënten identificeren met een groter risico op vroegtijdig overlijden na een TAVI-plaatsing aan de hand van enkele proxyvariabelen. Deze bevinding is het resultaat van een statistische analyse die het verband schat tussen de overlevingskans na TAVI en de proxyvariabelen die verschillende risicofactoren benaderen. Uit deze analyse blijkt verder dat centra die gemiddeld meer dan een bepaald aantal ingrepen per jaar plaatsen, een hogere overleving bieden.

De groep TAVI-patiënten is een populatie met, vanwege de leeftijd, hoe dan ook een hoge mortaliteit op 5 jaar. Indien aortaklepstenose de enige levensbepalende factor is met een TAVI als optimale behandeling, zou de levensverwachting van deze patiënten na de TAVI-behandeling moeten aansluiten bij deze van deze van de algemene bevolking. We zien echter dat de gemiddelde levensverwachting na de TAVI-ingreep lager is, zowel bij patiënten met een klein als een groot forfait. Heel waarschijnlijk zijn er bij deze populatie nog andere levensbepalende factoren die los staan van de aortaklepstenose. Door middel van de proxyvariabelen kunnen we echter een laagrisicopopulatie identificeren waarvoor de overlevingskans na de TAVI-ingreep in lijn ligt met die van de algemene bevolking. Voor deze groep lijkt TAVI een optimale behandeling.

Referenties

- [1] L. Testa, A. Latib, N. Brambilla, F. De Marco, C. Fiorina, M. Adamo, C. Giannini, M. Angelillis, M. Barbanti, C. Sgroi, A. Poli, E. Ferrara, G. Bruschi, C.F. Russo, Matteo Montorfano, F. De Felice, C. Musto, S. Curello, A. Colombo, C. Tamburino, A.S. Petronio, and F. Bedogni. Long-term clinical outcome and performance of transcatheter aortic valve replacement with a self-expandable bioprosthesis: European heart journal. *European Heart Journal*, 41(20):1876–1886, 2020.
- [2] Torsten Hothorn and Berthold Lausen. On the exact distribution of maximally selected rank statistics. *Computational Statistics & Data Analysis*, 43:121–137, 11 2002.

6 Appendix

Tabel A.1: Definities van de risicofactoren in de pre-TAVI-periode.

Risicofactor	Beschrijving	Periode
Antihypertensiva (AHT) / hartfalen	Minstens 90 DDD medicatie uit ATC groepen C02, C03, C07, C08 en/of C09 (AHT) of uit ATC groep C01 (hartfalen)	6 maanden voor opname
Voorkamerfibrillatie (VKF)	Minstens 1 aflevering medicatie ATC-groep B01AA, B01AE, B01AF en/of verstrekking nomenclatuur 589551, 589562	6 maanden voor opname
Diabetes (insuline afhankelijk)	Minstens 1 aflevering medicatie ATC-groep A10A en/of A10B	6 maanden voor opname
Diabetes (insuline onafhankelijk)	Minstens 1 aflevering medicatie ATC-groep A10B en geen medicatie uit A10A	6 maanden voor opname
COPD	Minstens 1 aflevering medicatie ATC-groep R03A, R03B en/of verstrekking nomenclatuurcode 102130, 102631 in combinatie met bekwaamingscode 620, 062, 157, 587, 624, 628, 631, 638 van de arts-specialist	6 maanden voor opname
Dialyse	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 470374, 470433, 470470, 470492, 474714, 761272, 761456, 761471, 761493, 761515, 761530, 761552, 761574, 761655, 761670, 470385, 470400, 470422, 470444, 470466, 470481, 470503, 474725 en/of 761283 of boekhoudcode doc N = 81 of dienst = 75	6 maanden voor opname
Nierfalen: nefroloog / nierinsufficiëntie	Bekwaamingscode arts-specialist inwendige geneeskunde: 058, 580 of 126 in combinatie met dienst 75 (nefroloog) of minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 107096, 107111, 107133 en/of 107155 (nierinsufficiëntie)	6 maanden voor opname
CVA	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 477724, 477746 en/of 477761 in combinatie met bekwaamingscode 770, 077, 774, 779 van de arts-specialist	6 maanden voor opname
Intensieve zorgen (ICU)	Verblijf in dienst 49	6 maanden voor opname
Pacemaker / ICD	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 475856, 475860, 475871 en/of 475882 (pacemaker) of verstrekking nomenclatuurcode 475893 en/of 475903 (ICD)	1 jaar voor opname
PCI / CABG	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 170656 en/of 170660 (PCI) of verstrekking nomenclatuurcode 229574, 229585, 229663 en/of 229644 (CABG)	1 jaar voor opname
Dagen ICU \geq 4	Minstens 4 dagen verbleven in dienst 49 (intensieve zorgen)	6 maanden voor opname
Leeftijd \geq 75	Verschil tussen jaar TAVI ingreep en geboortjaar	

Tabel A.2: Definities van de uitkomsten post-procedure

Risico-factor	Beschrijving	Periode
Anesthesie	Verstrekking nomenclatuurcode 200012 of 200023	Ingrep
Dialyse	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 470374, 470433, 470470, 470492, 474714, 761272, 761456, 761471, 761493, 761515, 761530, 761552, 761574, 761655, 761670, 470385, 470400, 470422, 470444, 470466, 470481, 470503, 474725 en/of 761283 of boekhoudcode doc N = 81 of dienst = 75	Na ingrep tot einde opname
CVA	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 477724, 477746 en/of 477761 in combinatie met bekwamingscode 770, 077, 774, 779 van de arts-specialist	Na ingrep tot einde opname
Intensieve zorgen (ICU)	Verblijf in dienst 49	Na ingrep tot einde opname
Bloedtransfusie	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 470271	Na ingrep tot einde opname
Pacemaker / ICD	Minstens 1 verstrekking nomenclatuurcode 475856, 475860, 475871 en/of 475882 (pacemaker) of verstrekking nomenclatuurcode 475893 en/of 475903 (ICD)	Tot 3 maanden na einde opname
CVA (nieuw)	Voldoet aan post-procedure CVA maar niet aan pre-TAVI risicofactor CVA	Na ingrep tot einde opname
Dialyse (nieuw)	Voldoet aan post-procedure dialyse maar niet aan pre-TAVI risicofactor dialyse	Na ingrep tot einde opname
Pacemaker / ICD (nieuw)	Voldoet aan post-procedure pacemaker / ICD maar niet aan pre-TAVI risicofactor pacemaker / ICD	Tot 3 maanden na einde opname

Tabel A.3: Risicofactoren voor patiënten met een groot vs. een klein forfait.

	Groot FF		Klein FF	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
AHT / hartfalen	1437	88.2	1212	87.4
VKF	550	33.7	442	31.9
Diabetes (insuline afh.)	132	8.1	108	7.8
Diabetes (insuline onafh.)	278	17.1	214	15.4
COPD	549	33.7	482	34.8
Dialyse	39	2.4	37	2.7
Nierfalen	65	4.0	52	3.8
CVA	14	0.9	10	0.7
ICU	201	12.3	171	12.3
Pacemaker / ICD	210	12.9	182	13.1
PCI / CABG	6	0.4	2	0.1
Geslacht	854	52.4	717	51.7
Dagen ICU \geq 4	105	6.4	88	6.3
Leeftijd \geq 75	1457	89.4	1242	89.6
Aantal patiënten	1630		1386	
Gemiddelde euroSCORE	8.37		8.34	

Tabel A.4: uitkomsten post-procedure voor patiënten met een groot vs. een klein forfait.

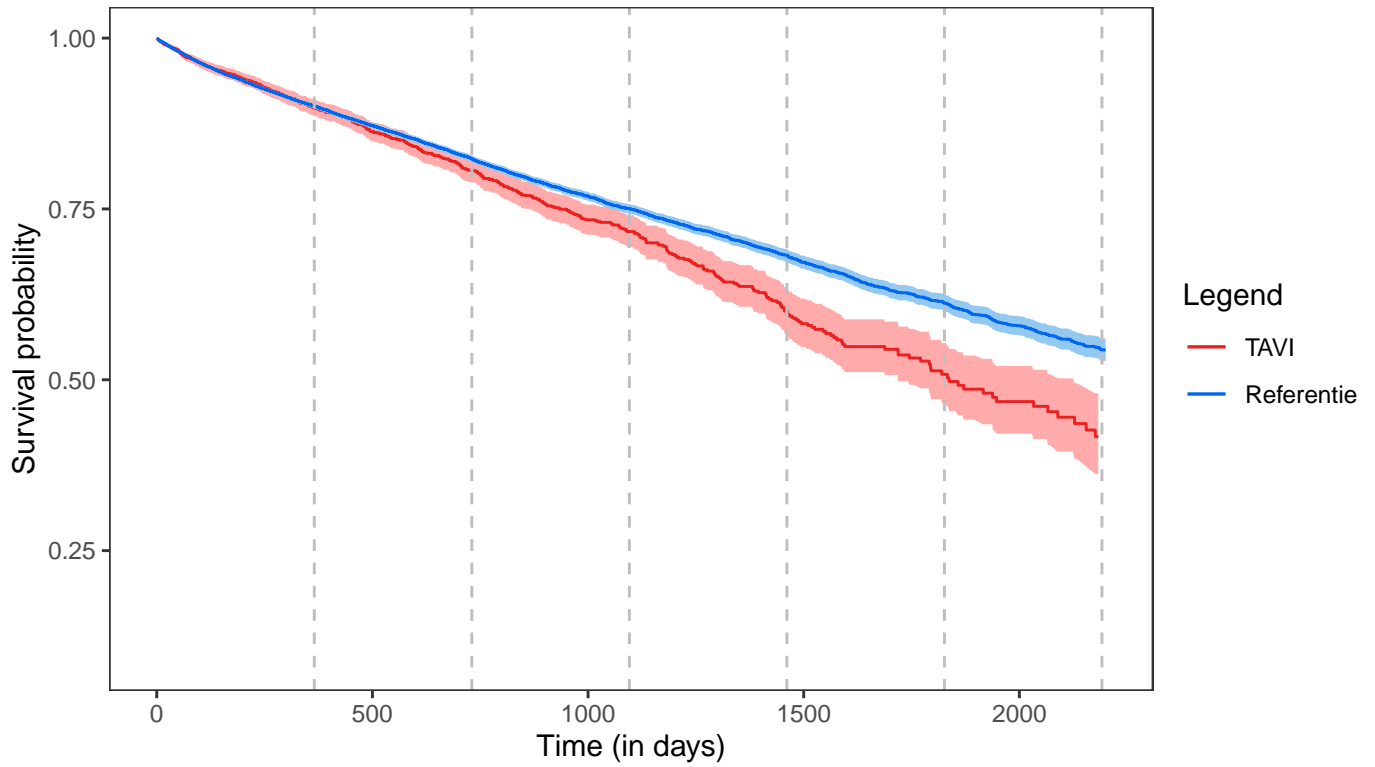
	Groot FF		Klein FF	
	Aantal	Percentage	Aantal	Percentage
Anesthesie	1362	83.6	1140	82.3
Dialyse	36	2.2	35	2.5
CVA	5	0.3	12	0.9
ICU	1504	92.3	1193	86.1
Bloedtransfusie	368	22.6	278	20.1
Pacemaker / ICD	263	16.1	216	15.6
CVA (nieuw)	5	0.3	12	0.9
Dialyse (nieuw)	0	0.0	0	0.0
Pacemaker / ICD (nieuw)	182	11.2	159	11.5

Tabel A.5: Samenstelling euroSCORE benadering o.b.v. de geobserveerde risicofactoren.

Risicofactor	Aandeel in euroSCORE
Leeftijd	+1 per vijf jaar boven 60
Geslacht: vrouw	+1
COPD	+1
CVA	+2
CABG	+3
Dialyse en/of nierfalen	+2
ICU \geq 4 dagen	+3
TAVI	+2

Tabel A.6: Gemiddeld aantal TAVI-ingrepen uitgevoerd per centrum en jaar.

Jaar	Aantal
2010	2
2011	5
2012	6
2013	5
2014	7
2015	11
2016	16
2017	28
2018	36
2019	41



Figuur A.1: survivalgrafieken van TAVI-patiënten t.o.v. de referentiegroep met indexdatum 30 dagen na TAVI-ingreep.

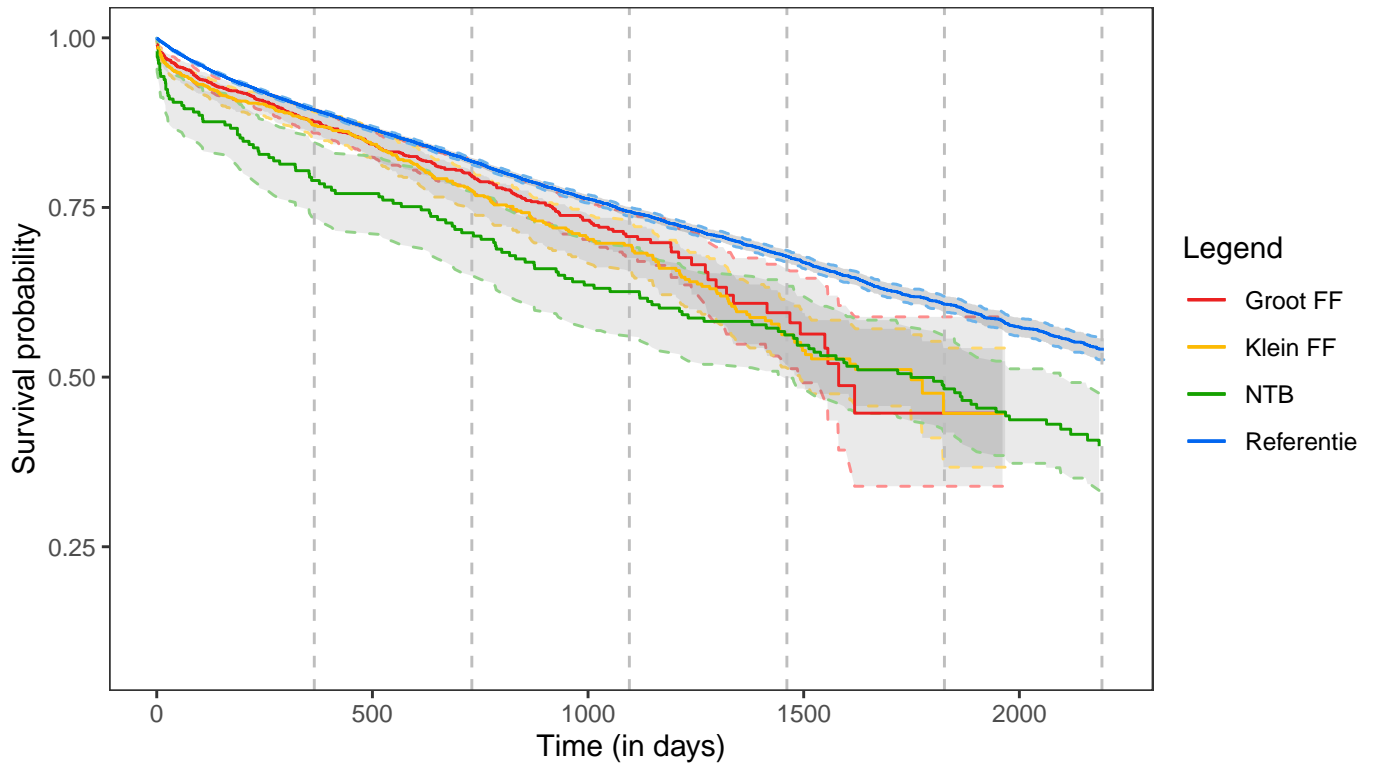
(a) TAVI-patiënten

N at risk	3024	1897	1091	509	234	99	42
N event	3	262	156	93	60	27	13
N censored	0	862	650	489	215	108	44
Surv prob	1	0.9	0.81	0.72	0.6	0.51	0.42
	0	1	2	3	4	5	6
	Jaar						

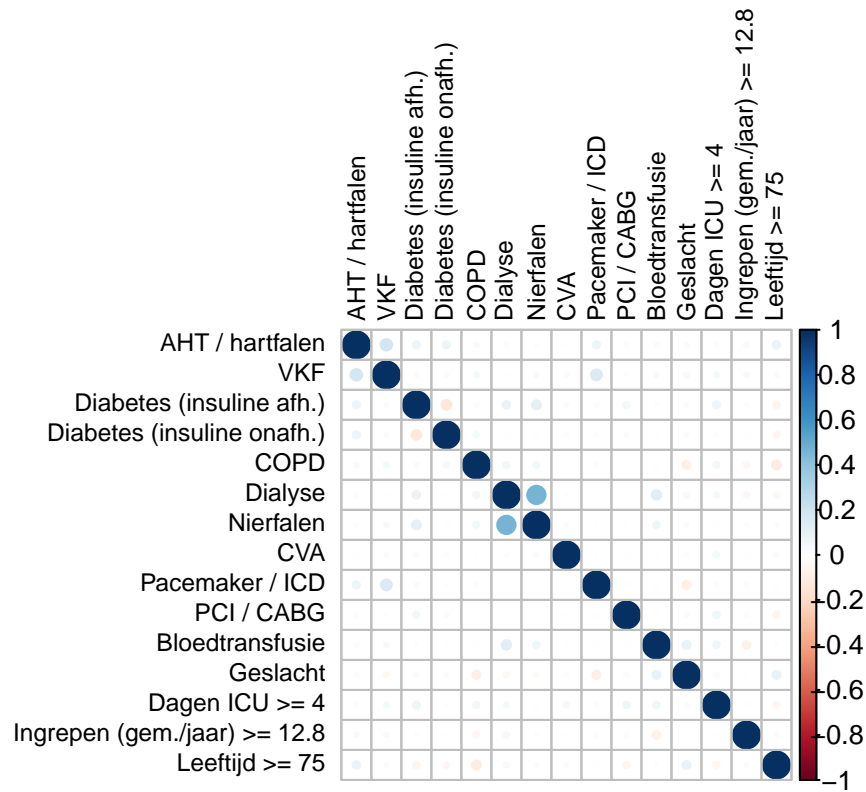
(b) Referentiegroep

N at risk	31054	19722	11659	5702	2873	1323	622
N event	12	2663	1374	792	381	226	108
N censored	0	8657	6689	5165	2450	1322	593
Surv prob	1	0.9	0.82	0.75	0.68	0.61	0.54
	0	1	2	3	4	5	6
	Jaar						

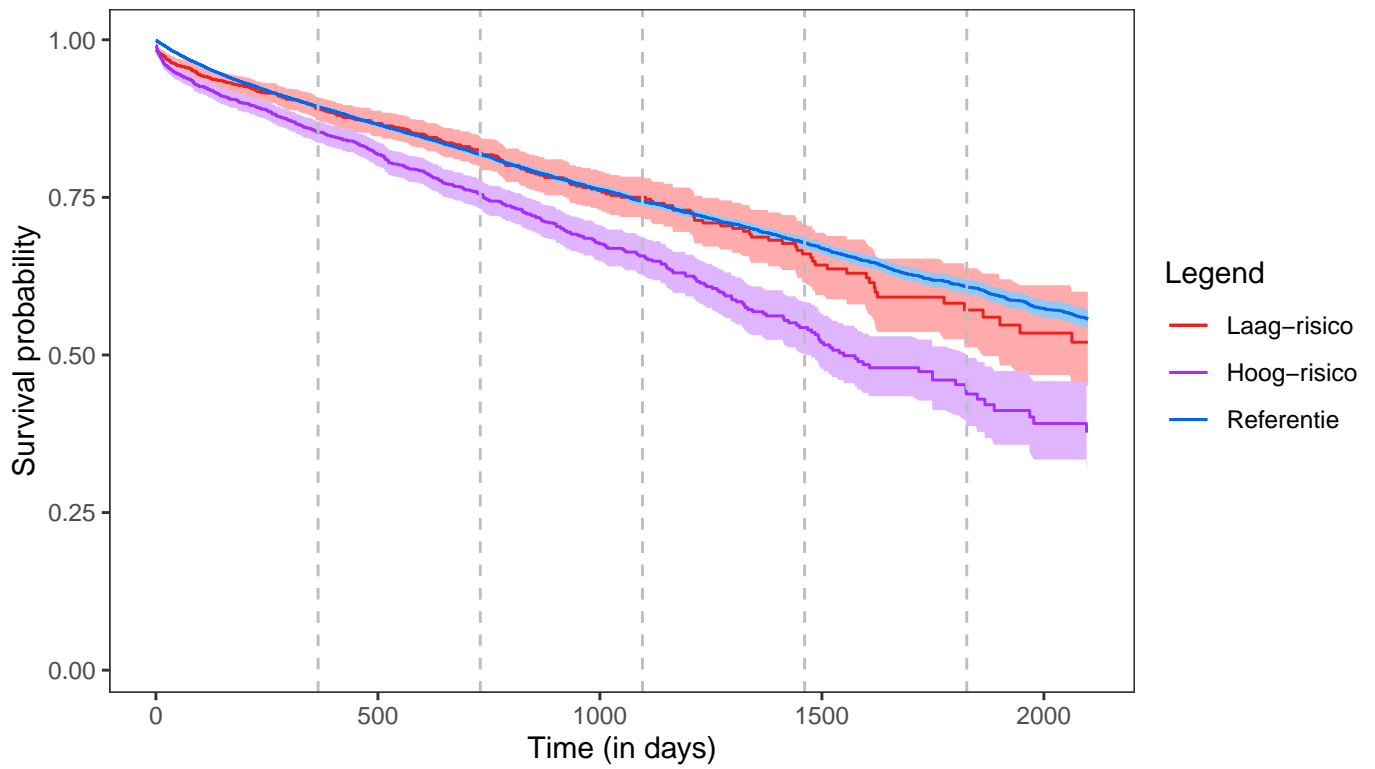
Figuur A.2: Jaarlijkse survivalstatistieken TAVI vs. referentiegroep met indexdatum 30 dagen na TAVI-ingreep.: aantal personen 'at risk', aantal overlijdens, aantal gecensureerde personen en de overlevingskansen voor het betreffende jaar.



Figuur A.3: survivalgrafieken van TAVI-patiënten per terugbetalingscategorie t.o.v. de referentiegroep.



Figuur A.4: Correlatiematrix van de risicofactoren van de TAVI-patiënten.



Figuur A.5: survivalgrafieken van laag- en hoogrisicopatiënten t.o.v. de referentiegroep.