

Evolution von Hochrisiko- zu Niedrigrisikopatienten

TAVI: Update der Datenlage

Nach gut einem halben Jahrhundert Erfahrung und Weiterentwicklung im Bereich des chirurgischen Aortenklappenersatzes wurde die Behandlung der schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose durch eine minimal-invasive Alternative erweitert und revolutioniert. Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation) wurde erstmalig im Jahr 2002 erfolgreich bei einem inoperablen Patienten durchgeführt und seitdem massgeblich weiterentwickelt und verfeinert.

Après un demi-siècle d'expérience et de développement dans le domaine de la chirurgie de remplacement de la valve aortique, le traitement de la sténose aortique symptomatique grave a été élargi et révolutionné par une alternative minimalement invasive. L'implantation transcathéter d'une valve aortique (TAVI – Transcatheter Aortic Valve Implantation) a d'abord été réalisée avec succès en 2002 avec un patient inopérable et depuis lors a été considérablement développée et raffinée.



PD Dr. Stefan Stortecky
Bern



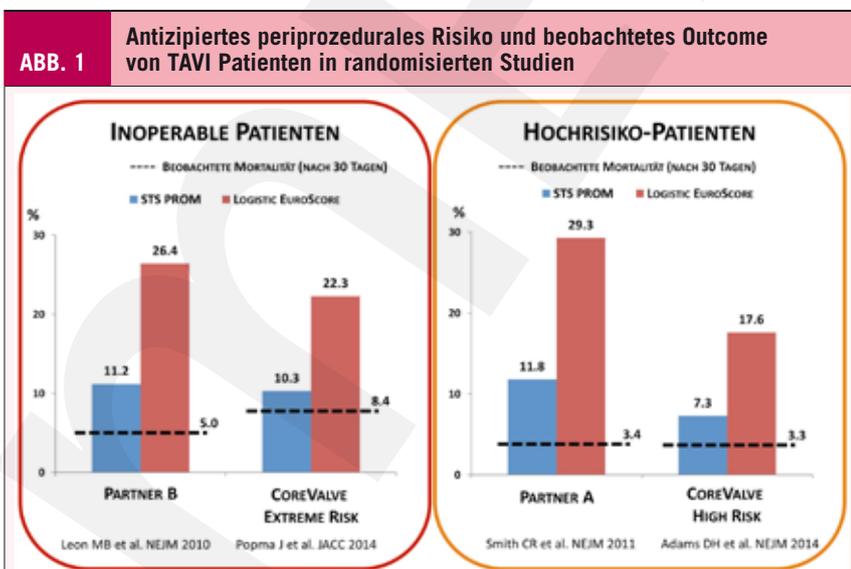
Prof. Dr. med.
Peter Wenaweser
Bern

Neben Innovationen im Bereich der klappenspezifischen Führungskatheter und der Klappenprothesen konnten unter anderem auch die Zugangswege erweitert werden, sodass im Jahr 2015 in spezialisierten Klappenzentren ein selektiver und patientenadaptiver Therapieversuch zur Behandlung der schweren Aortenklappenstenose erstellt werden kann (1). Dreizehn Jahre nach der ersten Implantation stehen dafür aktuell zehn verschiedene, kommerziell erhältliche Klappensysteme zur Verfügung, mit denen seither mehr als 100 000 Patienten weltweit erfolgreich behandelt werden konnten.

Patientenselektion und Risikostratifikation

Basierend auf der vorhandenen randomisierten Evidenz wurden von den jeweiligen Fachgesellschaften Empfehlung für den Einsatz von TAVI bei inoperablen und speziell selektionierten Hochrisikopatienten ausgesprochen (2). Der individuelle Entscheid für die jeweils bestmögliche Therapie wird von einem interdisziplinären „Heart Team“, welches aus spezialisierten interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen sowie anderen Spezialisten besteht, getroffen. Eine akkurate Patientenselektion entsprechend individueller anatomischer Gegebenheiten und anhand von vor-

liegenden Komorbiditäten eines Patienten ist einer der Grundsteine eines erfolgreichen Klappenprogramms. Als Entscheidungshilfe bei der Patientenselektion stehen Risikostratifikationsinstrumente zur Verfügung (logistischer EuroScore, EuroScore II, STS PROM (Society of Thoracic Surgeons – Predicted Risk of Mortality)), welche anhand einfach zu berechnender Scores eine Abschätzung der Mortalität eines Aortenklappeneingriffes bieten. Während der logistische EuroScore und sein Nachfolger der EuroScore II primär für die Abschätzung der peri-prozeduralen Mortalität nach koronarer Bypasschirurgie entwickelt und kalibriert wurde, zeigte der STS PROM eine genauere Abschätzung des Risikos auch nach Klappenoperationen. Abbildung 1 gibt eine Aufstellung des erwarteten peri-prozeduralen Risikos der TAVI Patientenpopulation in den bisherigen randomisierten Studien. In zahlreichen Analysen



konnte gezeigt werden, dass keines der verwendeten Risikoinstrumente eine genaue Vorhersage des peri-prozeduralen Risikos liefert, sondern nur eine Abschätzung des generellen Risikos bringt und damit die klinische Beurteilung nicht ersetzen kann. Dennoch wird als Vorgabe bei der Patientenrekrutierung für aktuell laufende randomisierte Studien der STS PROM aufgrund der besseren Präzision bevorzugt mit einem Referenzwert von <3% antizipiertem Mortalitätsrisiko für Patienten mit niedrigem Risiko, zwischen 3 und 8-10% für Patienten mit intermediärem Risiko und >10% für Hochrisiko- und inoperable Patienten. Auch ein kürzlich präsentierter Risikoalgorithmus aus dem Deutschen Aortenklappenregister, welcher die klinischen Ergebnisse von mehr als 10 500 isolierten Aortenklappenoperationen und annähernd 600 TAVI Interventionen zusammenfasste, lieferte lediglich eine Abschätzung des Risikos und somit nur eine weitere Hilfestellung für den klinischen Spezialisten (3). Ob ein spezieller TAVI Risikoscore, der anatomische, klinische und prozedurale Faktoren zusammenfasst, in naher Zukunft die Erfahrung eines TAVI Spezialisten ersetzen kann, muss erst gezeigt werden.

Von inoperablen und Hochrisikopatienten zu selektionierten Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko – die bisherige Datenlage

Ganz im Gegensatz der Entwicklung der perkutanen Koronarintervention, bei der anfänglich lediglich die einfachen Koronarläsionen bei möglichst gesunden Patienten perkutan behandelt werden durften, waren die Anfänge der Klappeninterventionen durch ältere Patienten mit komplexer klinischer Vorgeschichte und häufig limitierenden Begleiterkrankungen charakterisiert. Speziell

in diesem inoperablen Patientengut konnte im ersten randomisierten Vergleich, TAVI gegen alleinige optimale medikamentöse Therapie (PARTNER IB) (4), ein entscheidender Überlebensvorteil (Mortalität nach 12 Monaten – 30.7% nach TAVI gegenüber 50.7% nach medikamentöser Therapie, $p < 0.001$) gezeigt werden. Gefolgt wurde die Entwicklung von dem randomisierten Vergleich TAVI gegen konventionelle Chirurgie bei selektionierten Hochrisikopatienten (PARTNER IA), bei dem ein ebenbürtiges Ergebnis nach 12 Monaten nachgewiesen werden konnte (Mortalität nach 12 Monaten – 24.2% nach TAVI gegenüber 26.8% nach chirurgischem Aortenklappenersatz, $p = 0.44$) (5). Beide Studien, PARTNER IB und IA, wurden mit der ersten Generation der ballonexpandierbaren Edwards Sapien THV durchgeführt. Umso mehr wurden die ersten Ergebnisse mit der selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve erwartet. In der CoreValve U.S. Pivotal Studie wurden selektionierte Hochrisikopatienten gegen konventionelle Chirurgie verglichen (6). Im Vergleich zu PARTNER A zeigte sich jedoch erstmals ein signifikanter Überlebensvorteil nach 12 Monaten Follow-Up für die TAVI Patientenpopulation (Mortalität nach TAVI 14.2% gegenüber 19.1% nach chirurgischem Aortenklappenersatz, $p = 0.04$).

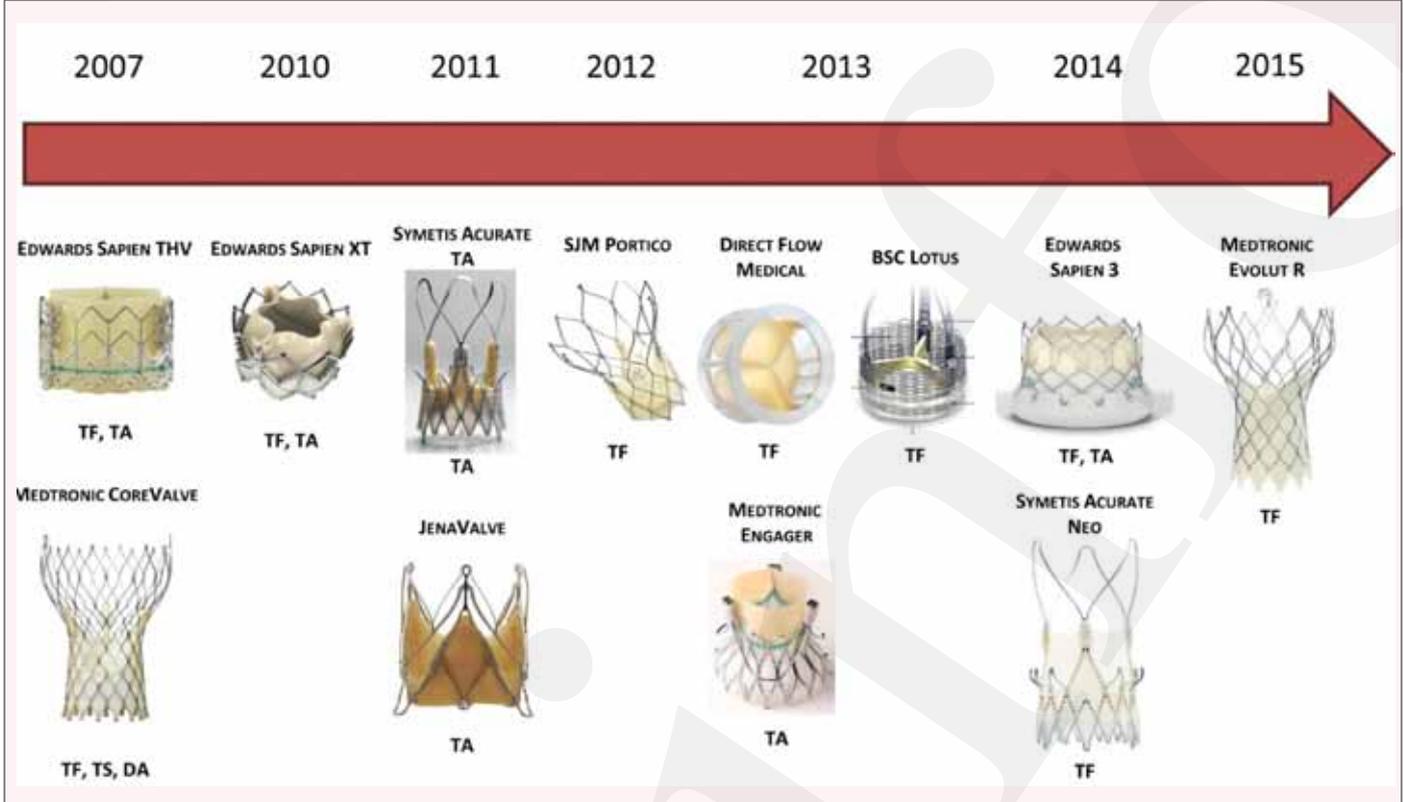
Patienten mit vordefiniertem intermediärem Risiko werden aktuell in den randomisierten Studien PARTNER II (STS PROM zwischen 4% und 8%) und SURTAVI (STS PROM zwischen 3% und 10%) untersucht. Ein erster Zwischenbericht der PARTNER II Studie wurde bereits am diesjährigen Kongress des American College of Cardiology – ACC 2015 in San Diego präsentiert (7). Die Patientenpopulation von 1076 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und intermediärem Risiko (mittlerer STS PROM von 5.3%,

TAB. 1 TAVI bei Patienten mit „intermediärem oder niedrigem“ Risiko

Referenz	Jahr	n	Risiko	Alter	Risiko Score	Klappentyp	Mortalität nach 30 Tagen (%)	Hirnschlag nach 30 Tagen (%)
Lange R et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59:280-7	2012	105	Intermediäres Risiko	78.9±8	STS PROM 4.8±3 Log.ES 17.8±12	Edwards Sapien Medtronic CoreValve	3.8	1.0
Schymik G et al. J Interven Cardiol 2012;25:364-74	2012	113	Intermediäres Risiko	84.4	Log.ES 10.3±3	Edwards Sapien Medtronic CoreValve	0.9	1.8
Latib A et al. Am Heart J 2012;164:910-7	2012	111	Intermediäres Risiko	80.5±7	STS PROM 4.6±2 Log.ES 23.2±15	Edwards Sapien THV + XT Medtronic CoreValve	1.8	3.6
D'Errigo P et al. Int J Cardiol 2013;167:1945-52	2013	133	Intermediäres Risiko	79.4±7	Log.ES 8.8±10	Edwards Sapien XT Medtronic CoreValve	3.8	0.0
Wenaweser P et al. Eur Heart J 2013;34:1894-1905	2013	254	Intermediäres Risiko	82.7±6	STS PROM 5.1±1 Log.ES 22.1±12	Edwards Sapien THV + XT Medtronic CoreValve	3.9	4.0
		41	Niedriges Risiko	78.2±7	STS PROM 2.1±1 Log.ES 13.2±8	Edwards Sapien THV + XT Medtronic CoreValve	2.4	2.4
Piazza N et al. J Am Coll Cardiol Intv 2013;6:443-51	2013	255	Intermediäres Risiko	80.6±6	STS PROM 4.3% Log.ES 17.3±9	–	7.8	–
Schymik G et al. Catheter Cardiovasc Interv. 2015 Jan 30	2015	216	Niedriges Risiko	78.3±5	Log.ES 8.7±3	Edwards Sapien THV + XT Medtronic CoreValve Symetis Acurate TA	1.4	1.4

STS PROM: Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality (Amerikanischer Risikoscore zur Abschätzung der peri-interventionellen Mortalität (30 Tage))
Log.ES: Logistic EuroScore (Europäischer Risikoscore zur Abschätzung der peri-interventionellen Mortalität (30 Tage))

ABB. 1 Evolution der Devices (bis 2015): TAVI Klappenprothesen mit CE-Zertifizierung



mittleres Alter von 81.9 Jahren, 62% Männer) wurde ausschliesslich mit der neuesten Generation der ballonexpandierbaren Klappenprothese (Edwards Sapien 3), und vorwiegend (89%) mittels transfemoralem vaskulärem Zugang behandelt. Nach 30 Tagen Follow-up zeigte sich in dieser Patientenpopulation die bisher niedrigste Mortalitätsrate in einer TAVI Population von 1.1% (kardiovaskuläre Todesursachen 0.9%), bei einer generellen Hirnschlagrate von 2.6% (schwere Hirnschläge mit bleibenden neurologischen Schäden 1.0%). Dass die Ergebnisse dieser hochselektionierten Studienpopulation auch in einer alltäglichen Patientenpopulation gültig sind, konnte mit Daten aus dem Berner TAVI Register gezeigt werden. In einer konsekutiven, rein transfemoral behandelten Patientenpopulation (zwischen 2007 und 2011) zeigte sich in der Niedrigrisikogruppe (STS PROM < 3%) eine Mortalität von 0% nach 30 Tagen. Patienten mit intermediärem Risiko (STS PROM 3–8%) wiesen eine Mortalitätsrate von 3.5% und Patienten mit hohem Risiko (STS PROM > 8%) eine von 14.7% nach 30 Tagen auf. Zu beachten gilt es, dass die Berner Ergebnisse mit Klappensystemen der ersten Generation (42% Edwards Sapien THV und 58% Medtronic CoreValve) erzielt wurden und die Vorteile neuerer Klappentechnologien hier noch nicht reflektiert sind. Es ist daher davon auszugehen, dass der Mortalitätsunterschied zwischen Niedrig- und Hochrisikopatienten in einer Analyse von aktuelleren Daten noch markanter ausfallen könnte. Weitere Daten, die eine Äquivalenz der TAVI Therapie gegenüber der offenen Herzchirurgie zeigten, wurden in einer risikoadjustierten Analyse von drei grossen Zentren publiziert (Tab. 1, Piazza et al.). Die derzeitige Datenlage über TAVI Patienten mit intermediärem oder niedrigem Risiko wird in Tabelle 1 zusammengefasst.

Die aktuelle technische Evolution der Systeme und die konstante Zunahme positiver Studienergebnisse deuten daraufhin, dass die TAVI in Zukunft die Standardtherapie für Patienten mit Aortenklappenstenose werden kann. Die generelle Risikoeinschätzung wird abgelöst werden von der Beurteilung, ob spezielle Risikokonstellationen vorliegen (wie z.B. Bikuspidie, extreme Verkalkung), die für die Systeme und für ein gutes prozedurales und klinisches Resultat hinderlich sind. Sehr positiv für die Patienten ist die Tatsache, dass eine TAVI in Lokalanästhesie in 30–40 Minuten durchgeführt werden kann und der Eingriff in geübten Händen weniger anspruchsvoll als eine komplexe Koronarintervention ist.

Evolution der Klappentechnologie

Seit den ersten Erfahrungen mit der TAVI Klappentechnologie wurden die einzelnen Systeme fortlaufend verbessert und das minimal-invasive Konzept der Klappenprothesen wie auch der Klappenkatheter weiterentwickelt. Abbildung 2 gibt einen Überblick über die derzeit kommerziell erhältlichen TAVI Klappensysteme. Die technischen Weiterentwicklungen der einzelnen Klappenprothesen adressierten die bisherigen, meistkritisierten Limitationen der vorgegangenen Klappengenerationen. Ergebnisse aus randomisierten Studien wie auch grossangelegten Klappenregistern konnten speziell signifikante paravalvuläre Lecks (mehr als milde paravalvuläre Aorteninsuffizienz) und relevante vaskuläre und Blutungskomplikationen als unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Outcome identifizieren. Der Fokus bei der technischen Weiterentwicklung lag dementsprechend in diesen Bereichen.

Medtronic Evolut R: Die Weiterentwicklung der selbstexpandierbaren Medtronic CoreValve. Neben einer grundlegenden Ver-

änderung der Klappenprothese konnte auch der Klappenkatheter deutlich verbessert werden und bietet bei einem Aussendurchmesser von lediglich 14 French (für die 23 mm, 26 mm und 29 mm Klappenprothese) eine kontrollierte und repositionierbare Klappenimplantation.

Edwards Sapien 3: Die dritte Generation und Weiterentwicklung der Edwards Sapien Klappenprothese. Neben einem neuen Design der Klappenprothese wurde erstmals ein spezieller Abdichtungssaum aus Polyethylenterephthalat (PET) am Klappengerüst angebracht, um das Risiko paravalvulärer Lecks zu minimieren. Die Sapien 3 wird aktuell über 14 French (20 mm, 23 mm und 26 mm Prothesen) und 16 French (29 mm Prothese) erweiterbare Schleusen implantiert. Der Erfolg dieses Konzepts sowie die Eliminierung relevanter paravalvulärer Lecks und die deutliche Reduktion vaskulärer Komplikationen, konnte bereits in klinischen Studien bestätigt werden.

Boston Scientific Lotus Klappe: Ist ein selbstexpandierbares Klappensystem mit dem Fokus auf eine kontrollierte und reproduzierbare Klappenimplantation mit einem neuartigen Implantationsmechanismus. Die spezielle und langsame Freisetzung der Klappenprothese hat neben der fehlenden hämodynamischen Kompromittierung während der Implantation unter anderem den Vorteil, dass die Klappenprothese selbst nach kompletter Entfaltung repositioniert oder sogar vollständig entfernt werden kann. Dieser Implantationsmechanismus in Zusammenspiel mit einem klappenspezifischen Abdichtungssaum erbrachte reproduzierbare hämodynamische Resultate ohne relevante paravalvuläre Insuffizienz in der bisherigen klinischen Erfahrung. Die Lotus Klappe wird aktuell noch über eine 18 French (23 mm und 25 mm Prothese) und eine 20 French Schleuse (27 mm) implantiert. Generell ist als Limitation, insbesondere bei selbstexpandierbaren TAVI Systemen, von einem erhöhten Risiko für eine permanente Schrittmacherimplantation auszugehen (8-10). Prognostisch hat dies jedoch wie untersucht keinen nachteiligen Effekt.

PD Dr. Stefan Stortecky, Oberarzt

Prof. Dr. med. Peter Wenaweser, Stv. Chefarzt

Universitätsklinik für Kardiologie

Inselspital, 3010 Bern

peter.wenaweser@insel.ch

Literatur:

1. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the procedure. *Heart* 2012;98 Suppl 4:iv44-51
2. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of C, European Association for Cardio-Thoracic S, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33(19):2451-2496
3. Kottling J, Schiller W, Beckmann A, Schafer E, Dobler K, Hamm C, Veit C, Welz A. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(5):971-977
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, Pocock S, Investigators PT. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363(17):1597-1607

5. 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, Investigators PT. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364(23):2187-2198
6. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;371(10):967-968
7. Kodali S. Clinical and Echocardiographic Outcomes at 30 Days with the SAPIEN 3 TAVR System in Inoperable, High-Risk and Intermediate-Risk AS Patients. presented at ACC 2015, San Diego
8. Sinning JM, Werner N, Nickenig G, Grube E. Medtronic CoreValve Evolut R with EnVeo R. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl:S95-96
9. Binder RK, Rodes-Cabau J, Wood DA, Webb JG. Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention* 2012;8 Suppl Q:Q83-87
10. Meredith IT, Worthley SG, Whitbourn RJ, Antonis P, Montarello JK, Newcomb AE, Lockwood S, Haratani N, Allocco DJ, Dawkins KD. Transfemoral aortic valve replacement with the repositionable Lotus Valve System in high surgical risk patients: the REPRISE I study. *EuroIntervention* 2014;9(11):1264-1270

Take-Home Message

- ◆ Die Kalkulation des Risikos ist problematisch, da verschiedene Risikofaktoren (wie z.B. Porzellanaorta) in den chirurgischen Risiko Scores nicht berücksichtigt werden. Ein spezifischer TAVI Risiko Score ist in Evaluation
- ◆ Während die Fachgesellschaften den Einsatz von TAVI Klappensystemen lediglich bei inoperablen oder selektionierten Hochrisikopatienten unterstützen, spricht die aktuelle Datenlage dafür, auch bei intermediärem Risiko die TAVI als Therapie in Erwägung zu ziehen. Randomisierte Studien diesbezüglich laufen
- ◆ Voraussetzung für reproduzierbare klinische gute Resultate ist eine entsprechende Erfahrung bei der Selektion der Patienten als auch mit den neuen Klappensystemen
- ◆ Weitergehende Innovationen im Klappen- und Katheterdesign sind notwendig, um die verbleibenden Limitationen (Schrittmacherrate) adäquat adressieren und die Technologie auch einer Niedrigrisikopopulation anbieten zu können

Messages à retenir

- ◆ Le calcul du risque est problématique car différents facteurs de risque (tels que la porcelaine aorte) ne peuvent être considérés dans les scores de risque chirurgical. Un score de risque spécifique TAVI est en évaluation
- ◆ Alors que les associations professionnelles appuient l'utilisation de systèmes de vannes TAVI seulement chez les patients à haut risque inopérables ou sélectionnés, les données actuelles soutiennent l'utilisation des nouvelles générations de valves, même chez les patients présentant un risque chirurgical intermédiaire. Des études randomisées à cet égard sont en cours
- ◆ Condition préalable à des résultats cliniques reproductibles est une expérience nécessaire dans la sélection des patients et aussi des nouveaux systèmes de valves
- ◆ D'autres innovations dans la conception du design des valves et des cathéters sont nécessaires pour résoudre les limitations restantes de façon adéquate (fréquence de stimulation) et pour être en mesure d'offrir la technologie à une population à faible risque