

Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 18
ISSN online 1998-0469

Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2008

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann-Gesellschaft

AutorInnen: Dr. phil. Claudia Wild
Tessa Langley
Dr. med. Gerald Gartlehner

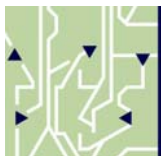
Literatursuche: Mag. Beate Guba

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 18
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2008 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz.....	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistung.....	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
Exkurs: Ergebnismessung für Linderung der Symptome	6
1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien.....	7
2.3 Literatursuche.....	7
2.4 Literatúrauswahl	8
3 Beurteilung der Qualität der Studien	9
4 Datenextraktion	9
4.1 Darstellung der Studienergebnisse	9
4.2 Wirksamkeit.....	12
4.3 Sicherheit und Mortalität	13
5 Stärke der Evidenz.....	15
6 Empfehlung.....	19
6.1 Diskussion zur Empfehlung	20
7 Literaturverzeichnis	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	7
Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse.....	10
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne Chirurgie	16
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit (mit keiner Behandlung oder mit offener Operation) und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne Chirurgie	17
Tabelle.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree).....	8
--	---

1 Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz

1.1 Hintergrund

Das „Auslassventil“ der linken Herzkammer zur Aorta ist die Aortenklappe (*valva aortae*), deren Funktion durch Klappeninsuffizienz oder Aortenklappenstenose/AS, also einer Verengung (meist durch Verkalkung verursacht) behindert sein kann. Die Prävalenz von Klappenstenosen, die Erkrankungen wie eine linksventrikuläre Dysfunktion, eingeschränkte Nierenfunktion oder pulmonale Hypertonie zur Folge haben, steigt mit der älter werdenden Bevölkerung [1], es wird geschätzt, dass die Aortenklappenstenose bei 2-4% der erwachsenen Population über 65 vorkommt [2, 3]. Die Beschwerden der AS hängen stark davon ab, wie sehr die Blutbahn eingengt ist und sind belastungsabhängige Atemnot, schnelle Ermüdung, Schwindel, Kollapsneigung, unregelmäßiger Herzrhythmus oder Herzschmerzen.

Die Standardtherapie bei schwerer AS ist der operative Aortenklappenersatz [4, 5] unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Da Aortenklappenstenose aber häufig bei älteren PatientInnen mit Komorbiditäten auftritt und damit das operative Risiko erhöht ist [6], gelten etwa ein Drittel der älteren PatientInnen, die unter schwerer Aortenklappenstenose leiden, als inoperabel [1, 7].

Die Prognose der rein medikamentösen Behandlung ist aber ungünstig und die bisherige einzige interventionelle Alternative, die Ballonvalvuloplastie ist eher ein palliativer Eingriff [5]. Der Aortenklappenersatz ohne offenen chirurgischen Eingriff – der perkutane Aortenklappenersatz – soll Hochrisiko-PatientInnen eine wirksame und wenig invasive Alternative zum offenen Eingriff am Herzen bieten. Ohne Intervention bei schwerer Aortenklappenstenose sterben fast alle Betroffenen innerhalb weniger Monate [1].

Aortenklappenstenose verengt die Blutbahn

LQ-beinträchtigende Symptome

häufig bei älteren Menschen

Standardtherapie – operativer Aortenklappenersatz

Aortenklappenersatz ohne Chirurgie für nicht operierbare Hochrisiko-PatientInnen

1.2 Beschreibung der Leistung

Zwei Katheter werden von der Leiste aus in das Gefäßsystem geschoben. Einer dient zur ‚anatomischen Orientierung‘; der zweite dehnt den verengten Bereich mit Hilfe eines Ballons auf. Nach dieser Prozedur wird der Ballonkatheter entfernt und ein Implantationskatheter mit einem zusammengefalteten und stark gekühlten (ca. 4° C) Aortenklappenstent und einer biologischen Aortenklappe eingeführt. Die Positionierung und Freisetzung des Stents erfolgt unter Röntgendurchleuchtung. Die Leistung wird durch ein mehrköpfiges Team von interventionellen KardiologInnen und AnästhesistInnen durchgeführt.

Perkutane Implantation

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

**bei
Aortenklappenstenose**

Als Indikation für Aortenklappenersatz wurde die schwere Aortenklappenstenose/AS vom American College of Cardiology/ACC und der American Heart Association/AHA task force PatientInnen empfohlen, die durch eine Klappenöffnungsfläche von weniger als $1,0 \text{ cm}^2$ (Index weniger als $0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$), bei gleichzeitiger Durchflussgeschwindigkeit von mehr als $4,0 \text{ m/sec}$ und einem Druckgradienten von mehr als 40 mmHg haben [8] definiert wird.

**Erwartung:
Linderung der
Symptome,
nicht aber
Lebensverlängerung**

Die Leistung soll dazu dienen, nicht am offenen Herzen operierbare PatientInnen zu behandeln. Primäres therapeutisches Ziel ist eine Linderung der Symptome und eine Zunahme von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität; eine Lebensverlängerung ist als sekundär zu betrachten [9]. Die Therapie wird als „compassionate“ definiert, indem sie möglicherweise einen palliativen [10], symptomlindernden Effekt auf die Lebensqualität hat.

Exkurs: Ergebnismessung für Linderung der Symptome

**Surrogate:
Klappenöffnungsfläche
& Druckgradient**

In den klinischen Studien zum perkutanen Aortenklappenersatz kommen zur Ergebnismessung primär die beiden Surrogatparameter „Klappenöffnungsfläche“ und „Druckgradient“ zur Anwendung. Beide Parameter werden über Echokardiografie festgestellt. Bei gesunden Menschen beträgt die Aortenklappenöffnungsfläche $3,0$ bis $4,0 \text{ cm}^2$, bei gleichzeitiger Durchflussgeschwindigkeit von $\leq 1,5 \text{ m/sec}$ und einem Druckgradienten von $< 5 \text{ mmHg}$. Bei schwerer/hochgradiger Aortenklappenstenose/AS beträgt die Klappenöffnungsfläche nur mehr $< 1,0 \text{ cm}^2$, bei gleichzeitiger Durchflussgeschwindigkeit von $> 4,0 \text{ m/sec}$ und einem Druckgradienten von $> 40 \text{ mmHg}$ [4, 8].

**Unterschiede bei
PatientInnen**

Da einerseits PatientInnen mit den o.a. Zeichen einer schweren AS aber auch asymptomatisch bleiben und andererseits PatientInnen mit wesentlich besseren Werten symptomatisch werden können, ist es unklar, wie die „minimally clinical important difference“ für eine patientenrelevante Nutzenbewertung der Intervention definiert werden muss. Eine Aussage über Verbesserung/Linderung und einhergehende Lebensqualität kann also nicht allein über die hämodynamischen Parameter Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche und Verminderung des Druckgradienten gemacht werden.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

**Ca. 30 Eingriffe pro Jahr
sind in OÖ geschätzt**

Kostenschätzungen gehen von ca. $24.000,- \text{ €}$ / Intervention aus. Es geht aber um eine Behandlung mit einem beträchtlichen Personal- und Sachaufwand. Die Dauer des stationären Aufenthalts für PatientInnen beträgt im Regelfall 14 Tage (minimal 10 bis maximal 25 Belagstage). Im Bundesland Oberösterreich ist mit ca. 30 Eingriffen pro Jahr zu rechnen.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Ist der minimal-invasive perkutane Aortenklappenersatz ohne offene Chirurgie bei der Behandlung von PatientInnen mit schwerer Aortenklappenstenose wirksam und sicher im Vergleich zu konservativer Behandlung?

PIKO Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

PIKO Einschlusskriterien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose
Intervention	Aortenklappenersatz ohne Chirurgie
Kontrolle	konservative Behandlung
Outcomes	Mortalität Morbidität Lebensqualität
Studiendesign	alle Studientypen, exkl. Case-Reports

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 04.02.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

Systematische
Literatursuche

- ✧ Medline via Ovid
- ✧ Embase via Ovid
- ✧ Cochrane Central Register of Controlled Trials via Ovid
- ✧ Cochrane Systematic Reviews Database via Ovid
- ✧ Cochrane Database of Reviews of Effects via Ovid
- ✧ HTA-Datenbank des CRD York
- ✧ NHS EED-Datenbank des CRD York
- ✧ INAHTA-Datenbank

Darüber hinaus wurde am 04.02.2008 auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✧ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✧ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.nchta.org/research/index.shtml>)
- ✧ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)

Zeitraum 2002-2008 Die Suche wurde auf den Zeitraum 2002-2008 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Tierversuche wurden ausgeschlossen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 101 bibliographische Zitate vor.

Durch Handsuche wurden zusätzliche 5 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 106 erhöhte.

2.4 Literatursuche

106 Arbeiten gefunden Insgesamt standen 106 Arbeiten für die Literatursuche zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

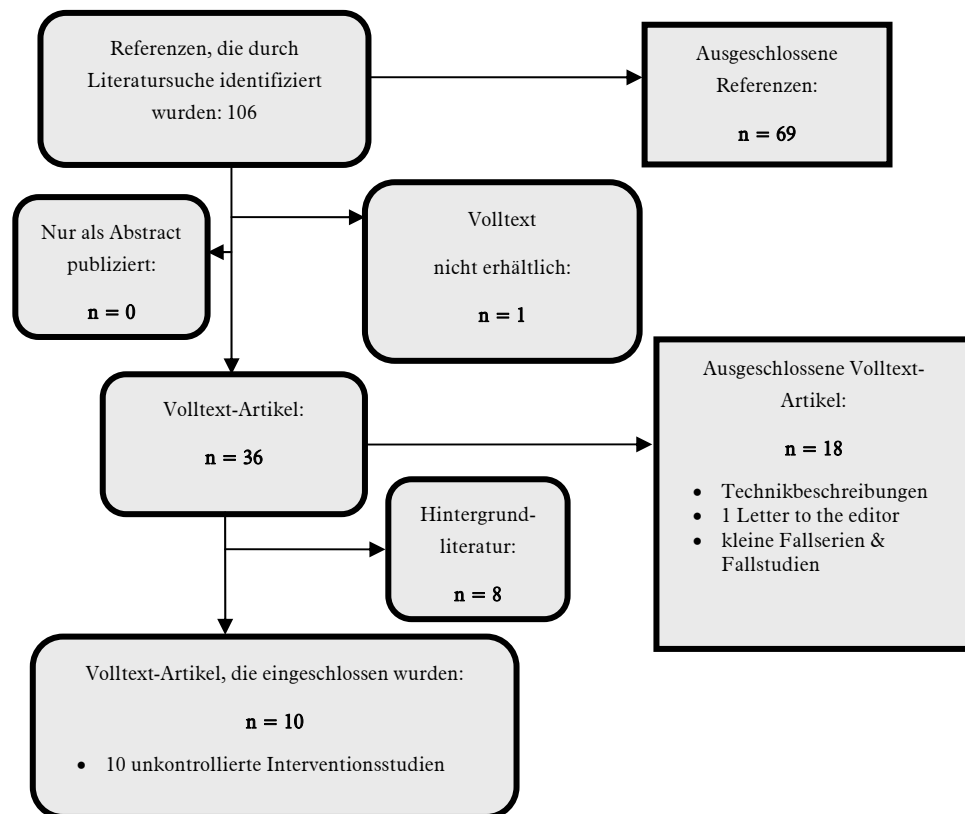


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUORUM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [11].

Beurteilung der Qualität der Studien erfolgte durch 2 Personen

Alle Studien sind unkontrollierte Vorher-Nachher Interventionsstudien von sehr unterschiedlicher Qualität. Unterschiede zeigen sich, ob berichtet wird, ob die PatientInnen konsekutiv oder selektiv eingeschlossen wurden, ob eine Dokumentation zu Patientenmerkmalen und genauen Fallbeschreibungen (etwa Basisrisiko & Komorbiditäten) vorliegt, ob prospektiv definierte Erwartungen/Ergebnisparameter festgelegt wurden und ob eine exakte Beschreibung der Ergebnisbeurteilung, der Komplikationen und die Dauer des Follow-ups vorliegt.

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen keine Studien mit der Kontroll-Intervention konservative Behandlung vor. Da es sich zwar um eine minimal-invasive Methode für die Behandlung nicht operierbarer PatientInnen handelt, wäre ein Kontrollgruppe „keine Behandlung“ durchaus möglich. Der perkutane Aortenklappenersatz soll nicht die Standardtherapie ersetzen, sondern für inoperable PatientInnen eine Alternative zu „keiner Intervention“ schaffen, da das Risiko – entsprechend dem „mortality risk valve surgery“ [4, 8] bei/nach offener Operation zu sterben, deutlich erhöht ist.

keine Vergleichende Studien

Zehn unkontrollierte Vorher-Nachher Studien liefern Evidenz über die Wirksamkeit und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne offenen chirurgischen Eingriff. Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

10 Studien eingeschlossen

Tabelle. 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse

Autor, Jahr, Referenznummer	Bauer et al. 2004 [12]	Berry et al. 2007 [13]	Cribier et al. 2004 [9]	Cribier et al. 2006 [2]	Grube et al. 2006 [14]	Grube et al. 2007 [15]	Lichtenstein et al. 2006 [16]	Marcheix et al. 2007 [7]	Webb et al. 2006 [17]	Webb et al. 2007 [18]
Land	Frankreich	Kanada	Frankreich; USA	Frankreich	Deutschland	Deutschland, Kanada	Kanada	Frankreich, Kanada	Kanada	Kanada
Sponsor Conflict of Interests	NV	CoreValve	Percutan. Valve Technologies	Percutan. Valve Technologies; Edwards Lifesciences	CoreValve	CoreValve	Edwards Lifesciences	CoreValve.	Edwards Lifesciences	Edwards Lifesciences
Studiendesign	Unkontrollierte Vorher-Nachher Studien									
Studienqualität	mangelhaft	ausreichend	mangelhaft	gut	ausreichend	gut	mangelhaft	ausreichend	ausreichend	gut
Patientenzahl	8	11	6	36	25	86	7	10	18	50
Population	Inoperable PatientInnen									
Ø Alter Patienten	82.6 ± 3.3	Ø 82 ± 10	Ø 75 ± 12	Ø 80 ± 7	Ø 80.3 ± 5.4	Ø 82.2 ± 5.9	Ø 77 ± 9	Ø 81.3	Ø 81 ± 6	Ø 82 ± 7
Indikation	Schwere Aortenklappenstenose									
Intervention	Perkutaner Aortenklappenersatz									
Beobachtungsdauer	1 Monat	10 Monate	6 Monate	24 Monate	1 Monat	1 Monat	1 Monat	1 Monat	1 Monat	6 Monate (n=50), 1 Jahr (n=30)
NYHA pre-Intervention	IV (8)	III (8), IV (3)	IV (5)	IV (36)	III (23), IV (2)	III+IV (71), I+II (15)	III ± 1	III + IV	III ± 1	IV (13), III (32), II (5)0
post-Intervention	NV	+ 1 Klasse	NV	+ 1-2 Klassen	+ 1 Klasse	+ 1 Klasse	NV	+ 1 Klasse	+ 1 Klasse	+ 1 Klasse
Klappenöffnungsfläche Ø, cm² baseline	0.59±0.11	0.56 ± 0.19	0.49 ± 0.08	0.60 ± 0.09	0.72 ± 0.13	0.60 ± 0.16	0.7 ± 0.1	0.57 ± 0.19	0.6± 0.2	0.6±0.2
nach Intervention	1.69±0.11	NV	NV	1.70±0.11	NV	NV	1.8 ± 0.8 cm ²	1.2 ± 0.35	1.6±0.4 cm ²	1.7±0.4

Beurteilung der Qualität der Studien

nach FU	NV	1.3 ± 0.4cm ² , 1M FU	1.63 ± 0.13cm ² , 2-4 W FU	1.68±0.11 – 1 M FU, n = 16, 1.64 ± 0.04 – 24 M FU, n = 2	NV	NV	1.6 ± 0.7, 1 M FU	NV	1.5 ± 0.3	'improvement maintained p to 1 year'
Druckgradient Ø mm Hg baseline,)	46±15	51± 19	38 ± 11	37 ±11	44.2 ± 10.8	43.7 ± 15.4	31 ± 10	51± 19	50±12	46±17
nach Intervention	8±3	9 ± 4	5.6 ± 3.5	9 ± 2	12.4 ± 3.0	9.0	9 ± 6	11 ± 3	13±6	11±5mm
nach FU	NV	NV	7.4 ± 3.4, 2-4 W FU	10 ± 2 (1 M FU) 12 ± 1, 24 M FU	11.82 ± 3.42, 30 T FU	NV	7 ± 10 – 1 M FU	NV	14±4	'improvement maintained up to 1 year'
LVEF pre-Intervention post-Intervention	48 ± 18 57 ±12	49 ±17 56 ± 11	24 ± 9,5 41 ± 12	45 ± 18 53 ± 14	54,2 ±15,9 NV	54 ± 16,3 52 ± 18/57±14*	50 ±10 50 ± 20	48 ±18 NV	56 ±14 58 ±12	NV NV
Logistic EuroSCORE (%) median (m) od. Ø	NV	36 (5-48) m	NV	12 Ø	10.97 m	21.7 Ø	35 Ø	32 m	26.2 Ø	28 Ø
Mortalität FU	37.5% (1 M) NV	18 % (1 M), 46 % (4 M)	50% (1 M), 67% (8 W)	26% (1M) 63% (6M)	20% (1 M) NV	12% (1 M) NV	14% (1 M) NV	20% (1 M), 30% (3 M)	11%(1 M) NV	12 % (1 M) 30% (6M), 43% (12M)
Implantationsrate (erfolgreich); Komplikationen	100% NV	100% 10/11	83% 2/5	82% 6/276	84% 11/25	74% 10/76	100% NV	100% 10/10	77.8% 9/14	86% 8/50

T, W, M: Tage, Wochen, Monate

P:PatientIn

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

NYHA: NYHA/ New York Heart Association -Klassifikation ist ein Schema zur Einteilung des Schweregrade der Symptome von Herzkrankheiten

Logistic EuroSCORE: wird zur Schätzung des Operationsrisikos herangezogen

alle Messungen via Echokardiographie

Mortalität: 1 –M Mortalität im Zusammenhang mit der Intervention, danach beziehen sich die Zahlen auf all-cause mortality, long-term Mortalitätsdaten sind inklusiv.

NV = keine Daten aus Studie ablesbar

FU = Follow-up

* unterschiedliche Produktgenerationen

4.2 Wirksamkeit

Insg. 10 Vorher-Nachher Studien, davon 9 Firmenstudien

3 gute, 4 mittlere, 3 schwache Studien

in allen Studien: signifikante Steigerung der Klappenöffnungsfläche

in allen Studien: signifikante Reduzierung des Druckgradienten

konsistente Studienergebnisse

keine Aussagen zu LQ,

Leistungssteigerung um 1 NYHA Klasse

Das Verfahren Aortenklappenersatz ohne offenen chirurgischen Eingriff ist erst seit einigen wenigen Jahren (erste Publikationen 2004) in klinischer Erprobung am Menschen. Alle (mit 1 Ausnahme [12]) publizierten Studien sind firmenfinanziert (CoreValve, Edwards Lifesciences und Percutaneous Valve Technologies) und werden auch in den rezenten Studien (2007) als „feasibility“ Studien und „explorativ“ bezeichnet. Verschiedene Generationen von Aortenklappen und Weiterentwicklungen werden untersucht. 10 Vorher-Nachher Studien ohne Kontrollgruppen, wovon 3 von guter [2, 15, 18], 4 von mittlerer/ausreichender [5, 7, 13, 17] und 3 von mangelhafter/niedriger [9, 12, 16] Qualität waren, wurden eingeschlossen, um die Frage zur Wirksamkeit des Aortenklappenersatzes ohne Chirurgie zu beantworten.

In allen Studien waren die PatientInnen um die 75-80 Jahre, multimorbid und erfüllten damit die ACC/AHA Einschlusskriterien [8] für Aortenklappenersatz: Die Klappenöffnungsfläche vor der Intervention rangierte zwischen durchschnittlichen 0,49 cm² und 0,72 cm². Nach der Intervention war die durchschnittliche Klappenöffnungsfläche in allen Studien, in denen dieser Wert berichtet wurde um 0,63 cm² bis max.1,1 cm² vergrößert, sodass die Klappenöffnungsfläche nach der Intervention zwischen 1-2 cm² lag. Dies entspricht einer Verbesserung von schwerer AS auf moderate (1,0 bis 1,5 cm²) oder milde (> 1,5 cm²) AS.

In allen Studien war der durchschnittliche Druckgradient vor der Intervention zwischen 31 mmHg und 51 mmHg, also sehr hoch. Sofort nach der Intervention fiel dieser Wert auf zwischen 5,6 mmHg und 13,0 mmHg und verblieb mit gewissen kleineren Abweichungen in diesem Bereich. Dies entspricht einer Verbesserung von schwerer AS auf milde (< 25 mmH) AS.

Alle genannten Studienergebnisse sind statistisch signifikant und in ihren Aussagen konsistent. Allerdings sind in vielen Studien die Patientenzahlen klein und/oder die Beobachtungsdauer kurz (1 Monat). Zum patientenrelevanten Outcome Lebensqualität der (überlebenden) PatientInnen werden in den Studien keine Aussagen gemacht. Die klinische Relevanz der Ergebnisse, d.h. die Verbesserung, resp. Linderung der Symptome für die PatientInnen kann nur abgeleitet werden. In jenen Studien mit längerem Follow-up [2, 9, 13, 18] zeigt sich bei jenen PatientInnen, die noch leben, dass die Verbesserung bei den hämodynamischen Parametern aufreicht bleibt.

Alle PatientInnen (NYHA III und IV) verbesserten ihre Leistungsfähigkeit um durchschnittlich eine NYHA Klasse (auf III resp. II).

Die Stärke der Evidenz ist – aufgrund der Studienlage ohne Vergleichgruppen sowie der nur kurzfristigen Follow-ups von 1 Monat (6 Studien), resp. Nachbeobachtung nur einzelner PatientInnen niedrig. Eine kurzfristige Linderung scheint aber gegeben.

4.3 Sicherheit und Mortalität

In allen Studien wurden zwischen 74 % (größere Fallzahlen) und 100% (Studien < 11 PatientInnen) der Implantate auch erfolgreich implantiert. Die Mortalitätsrate nach 1 Monat variiert zwischen 11% und 50% und ist stark vom operierten Patientengut (nur NYHA III und IV oder auch NYHA II) und von entsprechender Erfahrung abhängig: Cribier konnte bei NYHA IV PatientInnen die 1-Monats Mortalität von 50% [9] auf 26% [2] senken, die 2-Monats, resp. 6-Monatsmortalität liegt dennoch bei 67% [9] resp. 63 % [2]. Derselbe Effekt zeigt sich bei Grube, wo die 1-Monats Mortalität von 26% [14] auf 20% [5, 15] (bei einem allerdings deutlich gesünderem Patientengut/ auch NYHA I und II PatientInnen) senken; bei Webb [17, 18] mit einer 1-Monats Mortalität von 11% resp. 12 % wurden die Eingriffe an NYHA II, III und IV durchgeführt. Dennoch liegt die 1-Jahres Mortalität bei 43%.

Es wird wiederholt, auch in rezenten Publikationen [15, 18] betont, dass die Lernkurve (bezüglich Dislokation des Implantats, Perforationen) groß, und technische Performanz (Vorbereitung des Implantats, zusätzliche Dilatation, um Expansion des Implantats zu erreichen) sowie Wissen zu medizinischen Aspekten (pre-operative anticoagulative Medikamentierung) nicht ausgereift ist.

Der EuroSCORE wird zur Schätzung des Mortalitätsrisikos bei offenen kardiologischen Operationen eingesetzt und in einigen Studien dazu herangezogen, die prognostizierte und die eingetretene Mortalität nach perkutanem Aortenklappenersatz als Ergebnisparameter einzusetzen. Allerdings ist darauf zu achten, dass die Validität des EuroSCORE, resp. seine Überschätzung des Mortalitätsrisikos diskutiert wird [19]. In acht Studien wurde die EuroSCORE angegeben. Bei sechs dieser Studien lag die tatsächliche 1-Monats Mortalität deutlich unter der erwarteten bei einer Operation am offenen Herzen.

Gleichzeitig treten aber schwerwiegende „adverse events“ vor allem zerebrale Ereignisse (Schlaganfall), aber auch Myokardinfarkt, kardiale Tamponade und schwere peritoneale Blutungen, atriale Fibrillation, Konversion zu offener Operation, paravalvuläres Leck, mitrale oder aorten Traumen durch Katheterperforationen auf.

Wenngleich also die tatsächliche Mortalität unter der durch EuroSCORE prognostizierten liegt, ist der Prozentsatz der innerhalb der Folgemonate Verstorbenen („all cause“ Mortalität) und der Prozentsatz schwerwiegender Komplikationen mit notwendigen Folgeinterventionen sehr hoch. Eine reine Betrachtung der 1-Monats Mortalität greift zu kurz.

Insgesamt deuten die Mortalitätsraten in den eingeschlossenen Studien nur auf ein kurzfristiges besseres (im Vergleich zur Prognose) Ergebnis des Aortenklappenersatzes ohne Chirurgie hin, nicht aber auf eine Lebensverlängerung.

74-100% erfolgreiche Implantationen

12-50% Mortalität nach einem Monat

möglicher Lerneffekt hat Einfluss auf 1-Monats Mortalität

sehr hohe Mortalität bei 6-12 Monats Follow-up

EuroSCORE Vergleiche

schwerwiegende „adverse events“

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [11]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✧ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✧ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✧ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit des Aortenklappenersatzes niedrig.

GRADE Schema

Evidenzstärke ist mittel

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne Chirurgie

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Δ Durchschnittliche Klappenöffnungsfläche (nach Intervention, cm²)							
6/126	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ¹	Ja	Ja	0.63 bis 1.1cm ²	keine	Sehr niedrig
Outcome: Δ Durchschnittliche Klappenöffnungsfläche (follow-up, cm²)							
5/75	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ²	Ja	Ja	0.74 bis 1.14 cm ²	keine	Sehr niedrig
Outcome: Δ Durchschnittlicher Druckgradient (nach Intervention, mm Hg)							
10/254	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ³	Ja	Ja	-22 bis -42 mm Hg	keine	Sehr niedrig
Outcome: Δ Durchschnittlicher Druckgradient (follow-up, mm Hg)							
5/89	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ⁴	Ja	Ja	-24 bis -36 mm Hg	Keine	Sehr niedrig
Outcome: Δ NYHA - Funktionalität							
7/236	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat	Ja	Ja	+ 1 NYHA Klasse	keine	Sehr niedrig
Outcome: Δ Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Mortalität – 1 Monat follow-up							
10/254	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ⁵	Ja	Ja	11 bis 50%	Keine	Sehr niedrig
Outcome: Komplikationen							
10/254	Unkontrollierte Vorher-nachher Studie	moderat ⁶	Ja	Ja	74 bis 100% erfolgreich implantiert	Keine	Sehr niedrig

1-6: Kleine Studiengrößen [7,12,13,14,16] und kurze Beobachtungsdauern [7,12,14,15,16]

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit (mit keiner Behandlung) und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne Chirurgie (OHNE oder mit offener Operation)

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Δ Durchschnittliche Klappenöffnungsfläche (nach Intervention, cm²)							
Keine Evidenz							
Outcome: Δ Durchschnittliche Klappenöffnungsfläche (follow-up, cm²)							
Keine Evidenz							
Outcome: Δ Durchschnittlicher Druckgradient (nach Intervention, mm Hg)							
Keine Evidenz							
Outcome: Δ Durchschnittlicher Druckgradient (follow-up, mm Hg)							
Keine Evidenz							
Outcome: Δ NYHA - Funktionalität							
Keine Evidenz							
Outcome: Δ Lebensqualität							
Keine Evidenz							
Outcome: Mortalität							
Keine Evidenz							
Outcome: Komplikationen							
Keine Evidenz							

6 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit *nicht* empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

Eine Aufnahme in den Katalog derzeit nicht empfohlen

Tabelle.6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

6.1 Diskussion zur Empfehlung

**selbst minimal-invasiver
Eingriff bei sehr kranken
PatientInnen kann auch
Lebenszeit begrenzende
Folgen haben**

Die Stärke der vorliegende Evidenz ist sehr niedrig und zeigt bestenfalls eine Tendenz Linderung der Symptome, bei gleichzeitig sehr hoher Mortalität. Die betroffenen PatientInnen sind sehr alt und krank mit sehr schlechter Prognose. Einer der Studienautoren schreibt: „Even after successful implantation with improvement in functional status, many of our patients remained fragile, unable to tolerate non-cardiac surgery or succumbing to conditions such as stroke, pneumonia, progressive renal failure, cancer, and pulmonary embolisms” [2].

Die Leistung sollte als Palliativintervention oder „compassionate therapy“ [10] betrachtet und den Studien-PatientInnen als solche erklärt werden. Eine Evidenz für eine Lebensverlängerung liegt nicht vor („prolonged survival is unlikely“ [9]). Die Patientenauswahl scheint wesentlich, da selbst ein weniger invasiver Eingriff wie jener des perkutanen Aortenklappenersatzes allein zur Linderung der Symptome gravierende, d.h. Lebenszeit-begrenzende Folgen haben kann.

Selbst die Firmenstudien definieren sich noch als „feasibility“ Studien, in denen die Implantationstechnik, die Positionierung und notwendige zusätzliche Therapien (adäquate Medikamentierung, Dilatation) erprobt wird. Selbst diese Studienautoren sprechen von „early experience“ (Webb 2007), immature [17], „still in infancy“ [18].

**Studien mit
Vergleichsgruppe
gefordert**

Studien sind notwendig, um über Lerneffekte und Mindestmengen pro Zentrum Aussagen zu machen. Die Leistung sollte jedenfalls nur in Zentren mit entsprechender Patientenfrequenz und im Rahmen von klinischen Studien mit Vergleichsgruppe und unter der Auflage von (auch langfristiger, d.h. 12 Monate mindestens) Dokumentation erfolgen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Routledge HC, Lefevre T, Morice M-C, De Marco F, Salmi L, Cormier B. Percutaneous aortic valve replacement: new hope for inoperable and high-risk patients. *J Invasive Cardiol.* 2007 Nov;19(11):478-83.
- [2] Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1214-23.
- [3] Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Gerber L. Percutaneous implantation of aortic valve prosthesis in patients with calcific aortic stenosis: Technical advances, clinical results and future strategies. *J Intervent Cardiol.* 2006 Oct;19(SUPPL. 5):S87-S96.
- [4] Gaasch W. Indications for valve replacement in aortic stenosis in adults. *UpToDate* 2008.
- [5] Grube E, Gerckens U, Buellesfeld L. [Percutaneous aortic valve replacement]. *Herz.* 2006 Oct;31(7):694-7.
- [6] Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Kordish I, Budeus M, Naber C, et al. [Aortic valve stenosis: from valvuloplasty to percutaneous heart valve]. *Herz.* 2006 Oct;31(7):688-93.
- [7] Marcheix B, Lamarche Y, Berry C, Asgar A, Laborde J-C, Basmadjian A, et al. Surgical aspects of endovascular retrograde implantation of the aortic CoreValve bioprosthesis in high-risk older patients with severe symptomatic aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Nov;134(5):1150-6.
- [8] American College of Cardiology, American Heart Association. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. *J American College Cardiology.* 2006;48(3):1-148.
- [9] Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Feb 18;43(4):698-703.
- [10] Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Percutaneous heart valve replacement. *Emerging Technology List 25;* 2005 [cited 04.02.2008]; Available from: http://cadth.ca/media/pdf/390_No28_heartvalve_replacement_e.pdf
- [11] Methodenhandbuch für systematische Übersichtsarbeiten. Internes Manual des LBI-HTA, <http://eprints.hta.lbg.ac.at/713/>.
- [12] Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault P-F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis.[erratum appears in *Circulation.* 2005 Jan 25;111(3):378]. *Circulation.* 2004 Sep 14; 110(11):1473-6.
- [13] Berry C, Asgar A, Lamarche Y, Marcheix B, Couture P, Basmadjian A, et al. Novel therapeutic aspects of percutaneous aortic valve replacement with the 21F CoreValve Revalving System.[see comment]. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Oct 1;70(4):610-6.
- [14] Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, et al. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the

- Siegburg first-in-man study.[see comment]. *Circulation*. 2006 Oct 10;114(15):1616-24.
- [15] Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):69-76.
- [16] Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience.[see comment]. *Circulation*. 2006 Aug 8;114(6):591-6.
- [17] Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, et al. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006 Feb;113(6):842-50.
- [18] Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, et al. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007 Aug 14;116(7):755-63.
- [19] Grossi EA, Schwartz CF, Yu P-J, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, et al. High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg*. 2008 Jan;85(1):102-6; discussion 7.