DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 53, S. 56DB01; Ausgabe 07 / 2019

Aortenklappenstenose: Wird der chirurgische biologische Klappenersatz durch den katheterinterventionellen Klappenersatz abgelöst?

Ende 2016 haben wir uns ausführlich mit dem katheterinterventionellen Aortenklappenersatz (TAVI) als mögliche Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE; offene Klappenchirurgie mit Herz-Lungenmaschine) bei Patienten mit *hohem und intermediär*em Operationsrisiko befasst. Wir haben damals mangels aussagekräftiger Studiendaten vor einer vorschnellen Indikationsausweitung auf Patienten mit *niedrigem* Operationsrisiko und vor allem auf jüngere Patienten gewarnt (1). Mittlerweile liegen mit PARTNER-3 und Evolut-Low-Risk erste Studien zu TAVI versus chirurgischem AKE bei Patienten mit niedrigem perioperativem Risiko vor (2, 3).

In PARTNER-3 wurden 1.000 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose aus 71 US-amerikanischen Zentren für TAVI (mit einem *ballonexpandierbaren* System; Sapien 3, Fa. Edwards Lifescience) versus chirurgischem AKE randomisiert. Das mittlere Alter lag bei 73 ± 6 Jahren, das mittlere kalkulierte perioperative Letalitätsrisiko (nach STS-Score; vgl. 4) lag mit 1,9% deutlich im „Low-Risk"-Bereich (4%). *Primärer Endpunkt* war eine Kombination aus Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung nach einem Jahr. Es fand sich ein signifikant besseres Ergebnis für die TAVI (8,5% vs. 15,1%; Hazard Ratio = HR: 0,54; 95%-Konfidenzintervall = CI: 0,37-0,79; p = 0,001), wobei sich bei den Einzelkomponenten des Endpunkts jeweils keine signifikanten Unterschiede zeigten. Die größte Differenz ergab sich erwartungsgemäß bei den Rehospitalisierungen (7,3% vs. 11,0%; HR: 0,65; CI: 0,42-1,00). Es ist kritisch anzumerken, dass ohne diese verhältnismäßig „weiche" Endpunktkomponente der positive Gesamteffekt auf den kombinierten Endpunkt wahrscheinlich nicht signifikant gewesen wäre. Bekannte „TAVI-typische" prozedurale Komplikationen wie schrittmacherbedürftige AV-Blockierungen und paravalvuläre Regurgitationen traten in der TAVI-Gruppe nicht signifikant häufiger auf, während andere Komplikationen deutlich seltener waren: nach 30 Tagen signifikant niedrigere Rate von Schlaganfall und Tod, weniger Vorhofflimmern; außerdem höhere Lebensqualität, kürzerer Klinikaufenthalt.

In der Evolut-Low-Risk-Studie wurden 1.468 Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose aus 86 Zentren (in Nordamerika, Europa, Japan, Australien, Neuseeland) für TAVI (mit einem *selbstexpandierenden* System; CoreValve, Fa. Medtronic) versus chirurgischem AKE randomisiert. Das mittlere Alter lag bei 74 ± 6 Jahren, das mittlere kalkulierte perioperative Letalitätsrisiko (nach STS-Score) ebenfalls bei 1,9%. *Primärer Endpunkt* war eine Kombination aus Tod und Schlaganfall nach 2 Jahren. Die Studie war auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt. Nachdem 850 Patienten eine Nachbeobachtung von 12 Monaten erreicht hatten, erfolgte eine geplante, auf 24 Monate hochgerechnete Analyse. Diese Ein-Jahres-Interimsanalyse fand eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

versus chirurgischem AKE (kombinierter Endpunkt 5,3% vs. 6,7%; Wahrscheinlichkeit für Nicht-Unterlegenheit > 0,999). Prozedurale Komplikationen (schwerer Schlaganfall, Vorhofflimmern, Blutungen, Nierenversagen) traten auch hier signifikant seltener in der TAVI-Gruppe auf mit Ausnahme der Schrittmacher-Bedürftigkeit, die bei selbstexpandierenden TAVI-Systemen aus technischen Gründen bekanntermaßen höher liegt.

Beide Studien sind durch die jeweiligen Hersteller gesponsert. Einschränkungen der Aussagekraft beider Studien liegen in der fehlenden (da nicht möglichen) Verblindung und der vorerst noch sehr kurzen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten; beide Studien planen eine verlängerte Nachbeobachtung über 10 Jahre. Bei allen Studienzentren handelt es sich um erfahrene Chirurgie- und TAVI-Zentren; die Ergebnisse sind nicht auf „Low-Volume"-Zentren übertragbar. Ausgeschlossen waren in beiden Studien Patienten mit Kontraindikationen für eines der beiden Verfahren (so z.B. auch Patienten mit bikuspiden Aortenklappen), für die die Ergebnisse somit nicht gelten. Es wurden die im jeweiligen Studienzeitraum (März 2016 bis Oktober 2017 bzw. März 2016 bis November 2018) verfügbaren Prothesensysteme eingesetzt; die Übertragbarkeit auf (teilweise bereits verfügbare) Nachfolgesysteme ist eingeschränkt.

Trotz der noch vorläufigen Studienergebnisse ist davon auszugehen, dass künftige Leitlinien für das TAVI-Verfahren eine erweiterte Indikation bis hin zu Patienten mit niedrigem Operationsrisiko beinhalten werden. Außerdem ist zu erwarten, dass die aktuellen Daten zu einer weiter zunehmenden Erwartungshaltung seitens der Patienten mit inzwischen eindeutiger Präferenz für ein nicht chirurgisches Verfahren führen werden – analog zur perkutanen Koronarintervention mit Stent-Implantation. In den USA sind bereits intensive (in der EU verbotene) Direct-to-Consumer-Marketingkampagnen der TAVI-Herstellerfirmen angelaufen.

Umso mehr muss vor einer zu liberalen Indikationsstellung gewarnt werden. Während in Anbetracht der Datenlage für ältere (> 75 Jahre) und alte Patienten (> 85 Jahre) eine TAVI auch bei niedrigem Operationsrisiko mittlerweile vertretbar erscheint, ist nach unserer Einschätzung bei Patienten 75 Jahren aus folgenden Gründen weiterhin Zurückhaltung geboten:

- Langzeitdaten über > 10 Jahre liegen für die noch relativ neue Methode der TAVI nicht vor. Erste limitierte Daten (mit Prothesen der ersten Generation) zeigen allerdings keine Hinweise auf eine höhere Degenerationsrate als sie von chirurgischen Bioprothesen bekannt ist. Langzeitdaten von PARTNER-3 und Evolut-Low-Risk sowie weiterer Studien (z.B. NOTION 2: Einschlusskriterium Alter ≤ 75 Jahre) werden hier Aufschluss bringen – allerdings aber erst nach 2025.

- Je jünger ein Patient mit Aortenklappenstenose ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine bikuspide Aortenklappe vorliegt, die beträchtliche implantationstechnische Herausforderungen bieten kann, sodass ein chirurgischer Klappenersatz vorzuziehen ist.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

- Nach TAVI (insbesondere mit selbstexpandierenden Systemen) kommt es im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz öfter zu höhergradigen Blockierungen des direkt benachbarten AV-Knotens mit häufiger notwendigem Schrittmacher und potenziellen Folgen im späteren Leben (Aggregat-/Sondenwechsel).

- Eine unterschätzte, schwerwiegende und häufig letale Komplikation ist die bakterielle TAVI-Endokarditis (vgl. 5). Eine antibiotische Therapie allein führt hier selten zur Sanierung und das chirurgische Auswechseln der TAVI-Klappe ist mit sehr hoher perioperativer Letalität verbunden.

Derzeit noch „unangetastet“ ist jedenfalls das Alterslimit von 60-65 Jahren, ab dem aufgrund der bekannt sehr guten Ultra-Langzeitdaten die chirurgische Implantation einer *mechanischen* Klappenprothese einem biologischem Klappenersatz grundsätzlich vorzuziehen ist. Ausnahmen, bei denen dennoch eine TAVI erwogen werden kann, sind Patienten, deren individuelle Lebenserwartung aufgrund von Komorbiditäten reduziert ist, oder Patienten mit anatomisch-technischen OP-Kontraindikationen, wie z.B. Thoraxdeformitäten oder Zustand nach thorakaler Radiatio.

Fazit: Vorläufige Kurzzeit-Ergebnisse aus zwei randomisierten Studien über 12 Monate deuten darauf hin, dass bei älteren Patienten (mittleres Alter 73 bzw. 74 Jahre) mit degenerativer Aortenklappenstenose und niedrigem Operationsrisiko der katheterinterventionelle einem chirurgischen Aortenklappenersatz in Zentren mit großer Erfahrung nicht unterlegen ist. Während diese neue Methode für Patienten > 75 Jahre zunehmend als Alternative erwogen werden kann, ist eine Erweiterung der Indikation auf jüngere Patienten aus verschiedenen Gründen derzeit sehr zurückhaltend zu sehen.

Literatur

1. AMB 2016, **50**, 81. Link zur Quelle
2. Mack, M.J., et al. (PARTNER 3 = The safety and effectiveness of the SAPIEN 3 transcatheter heart valve in low risk patients with aortic stenosis): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 1695. Link zur Quelle
3. Popma, J.J., et al. (Evolut Low Risk = Medtronic **Evolut** transcatheter aortic valve replacement in **Low Risk** patients): N. Engl. J. Med. 2019, **380**, 1706. Link zur Quelle
4. Hemmann, K., et al.: Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2013, **17**, 359. Link zur Quelle
5. AMB 2016, **50**, 78. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.