

Torsten Schwalm
Axel Meissner

Krankenhaus Merheim
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln
Ostmerheimer Straße 200
D-51109 Köln

schwalmt@kliniken-koeln.de

Perkutane Therapie der Aorten- und Mitralklappe, Patientenselektion und OP-Risiko – aus der Sicht des Kardiologen

Einleitung

Die perkutane Klappentherapie ist eine medizinisch-technische Revolution der jüngeren Medizingeschichte.

Die offene Klappenchirurgie entwickelte sich ab der Hälfte des vergangenen Jahrhunderts zum Goldstandard der Therapie. Zu diesem Zeitpunkt war die interventionelle Klappenbehandlung auf Valvuloplastien beschränkt. Mit der Jahrtausendwende entwickelten sich die perkutanen Therapien geradezu explosionsartig: Am 12.9.2000 wurde die erste perkutane Implantation einer Herzklappe durch Philipp Bonhoeffer in Paris durchgeführt. Einem 12-jährigen Jungen wurde eine stentgetragene bovine Jugularvenenklappe in einen pulmonalen Conduit eingesetzt [1]. 2002 implantierte Alain Cribier in Rouen die erste Aortenklappe perkutan als bail-out Therapie [2].

In der Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz ist eine ähnliche Entwicklung eingetreten, 2003 konnte erstmals ein Clip perkutan implantiert werden, der die Koaptation der Segel verbesserte und das Verfahren der chirurgischen Alfieri-Naht imitiert [3]. Mittlerweile wurden bereits in allen vier Positionen biologische Klappen perkutan eingesetzt.

Die Gegenwart wird bestimmt von 1. enormen technischen Entwicklungen, 2. von Lösungsansätzen der in der Vergangenheit identifizierten Probleme, sowie 3. von der Verbreiterung der Datenbasis.

Die technische Entwicklung betrifft alle Komponenten der perkutanen Verfahren vom Gefäßzugang bis zur eigentlichen Klappenprothese, bzw. des klappenmodulierenden devices und des Kathetersystems, bis zur Entwicklung der prä- und periinterventionellen Bildgebung. In der Vergangenheit konnten typische Probleme der perkutanen Methoden identifiziert werden, die Gegenwart wird bestimmt durch spezifische Lösungsansätze. Beispielhaft ist die postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz nach transkutaner Aortenklappenimplantation.

Die verfügbaren Daten zeigen einen klar nachteiligen Verlauf, wenn nach Implantation der Aortenklappe eine relevante paravalvuläre Insuffizienz besteht. Lösungsansätze für dieses Problem bestehen in der optimalen Wahl der Prothesengröße mit Hilfe exakter präinterventioneller Diagnostik sowie der Weiterentwicklung der Prothesen unter anderem mit der Entwicklung von Dichtungsmembranen, die eine möglichst komplette Adaptation von Prothese und Aortenannulus ermöglichen.

Die Erweiterung des Datenbestandes zu den transkutanen Klappentherapien ist essentiell. Das Ziel ist es, den Patienten zu identifizieren, der vom perkutanen Verfahren mehr profitiert als von der rein pharmakologischen Therapie und dem Goldstandard der offenen Klappenchirurgie.

Sinnbildlich für die ungeahnte Geschwindigkeit der Transkatheterverfahren steht Hennig Rud Andersen. Andersen arbeitete in den späten 80er und 90-Jahren am Universitätsklinikum Aarhus in Dänemark. Fasziniert durch die Entwicklung der Technologie koronarer stents arbeitete Andersen an herzklaappentragenden ballongexpandierbaren Metallstrukturen. Aortenklappen von Schweinen seines örtlichen Metzgers nähte Andersen auf einen Metallring und implantierte dieses primitive Konstrukt im Tierversuch, erfolgreich erstmalig am 1. Mai 1989. Seiner Pionierarbeit wurde erst verzögert die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt. Was aber wohl Andersen selbst nicht ahnte ist, dass seinem eigenen Vater 2011, also zwei Dekaden später, eine biologische Aortenklappe perkutan eingesetzt wurde.

Die perkutanen Verfahren fokussieren sich primär auf die Therapie der häufigsten Vitien im Erwachsenenalter, Aortenstenose und Mitralklappeninsuffizienz. Der gegenwärtige Kenntnisstand zur Patientenselektion wird im Folgenden besprochen:

Differentialindikation

1. Vergangenheit: Pionierarbeit oder „was wir wissen“.

Die noch junge Vergangenheit belegt in der ersten landmark-Studie Vorteile der TAVI gegenüber einem rein pharmakologischen Therapieansatz bei Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose. Die 2-Jahresmortalität von 50,7% der nur pharmakologisch therapierten symptomatischen Aortenklappenstenose belegt die Malignität der Erkrankung. Mit der TAVI konnte diese auf 30,7% bei als inoperabel angesehenen Patienten signifikant reduziert werden ($p < 0,001$, NNT 5) [4]. Am Kollektiv von Hochrisikopatienten (STS-score > 10%) zeigte sich die TAVI gegenüber der konventionellen Klappenchirurgie als gleichwertig mit einer 2-Jahres Mortalität von 22.4 (tf TAVI) vs 26.4 (SAVR) ($p = 0.25$) [5].

Die EVEREST-Studien sind ähnlich wie die PARTNERS-Studien zur TAVI die benchmark-trials zur Evaluation des Mitralklappenclippings. Die

Initialstudie [6] evaluierte prospektiv, multizentrisch, nicht-randomisiert die Machbarkeit, Sicherheit und Effektivität des Verfahrens. Dabei zeigte sich eine akzeptable Sicherheit mit einer MAE-Rate von 9%, einer Symptomregression bei 74% der Patienten mit einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf $\leq 2+$ bei 77%. Der periprozedurale Erfolg war mit nur 74%, verglichen mit folgenden Studien [7] noch niedrig und die Rate der Notwendigkeit einer offenen Mitralklappenchirurgie mit 30% hoch.

2. Gegenwart: Erweiterung von Datenbasis und Indikation oder „was wir glauben zu wissen“

Der wissenschaftliche Fortschritt wird gegenwärtig von einer ganzen Reihe verschiedenster Studien zu unterschiedlichen Aspekten der Transkatheterverfahren begleitet. Von besonderem Interesse sind Studien zum Stellenwert des Mitralklappenclipverfahrens und zur TAVI am Patientenkollektiv mit nur intermediärem Operationsrisiko.

Die EVEREST II Studie ist eine randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich des Mitralklappenclippings mit offener Chirurgie. In einem 2:1 Verhältnis wurden Patienten mit einer Mitralklappeninsuffizienz \geq Grad 3+ eingeschlossen. Das interventionelle Verfahren erwies sich als komplikationsärmer (MAE-Rate 15% versus 48% nach 30 Tagen, $p < 0.001$), bedingt vor allem durch eine geringere Rate an schweren Blutungen. Die 1-Jahresergebnisse zeigten für das perkutane Verfahren einen höheren Grad an residualer Mitralklappeninsuffizienz, bei allerdings niedrigerer NYHA-Klasse (NYHA III/IV 2% versus 13%). Die Lebensqualität ist nach 30 Tagen in der Kontrollgruppe nach offener Chirurgie signifikant niedriger, nach 12 Monaten jedoch gleich stark gestiegen wie in der Gruppe nach perkutaner Intervention. Zusammengefasst zeigte sich nach 12 Monaten ein Erreichen des kombinierten Endpunktes, Abwesenheit von offener Chirurgie, MR \geq Grad 3+ und Tod in 55% für die perkutane Therapiegruppe gegenüber 73% in der Kontrollgruppe der offen chirurgisch therapierten Patienten ($p = 0.007$) [8].

Im 4-Jahresverlauf wurde der kombinierte Endpunkt bei gleicher Sterblichkeit (17.4% versus 17.8%) in 39.8% in der perkutanen Therapiegruppe gegenüber 53.4% in der Kontrollgruppe der offen chirurgisch therapierten Patienten ($p = 0.07$) erreicht, bedingt durch eine höhere Rate der Notwendigkeit einer offenen Mitralklappenchirurgie [9].

Die Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz war kein Einschlußkriterium in den EVEREST-Studien. Die post hoc Analysen aus EVEREST II zeigten einen relevanten Unterschied zwischen DMR und FMR-Gruppe, lediglich die Patienten der DMR-Kohorte waren der offenen Mitralklappenchirurgie im kombinierten Endpunkt signifikant unterlegen. Es existieren bekannte Unterschiede in Prognose und Therapieeffektivität beider Gruppen. Vereinfacht formuliert, lässt sich die DMR mit guten Ergebnissen der offenen rekonstruktiven Herzchirurgie behandeln, während dies für die

FMR bisher nicht gezeigt werden konnte. Die aktuellen Leitlinien sprechen sich bei Patienten mit FMR und erniedrigter linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 30% nicht für eine isolierte Mitralklappenchirurgie aus [10]. Hier bestehen Ansatzpunkte für ein alternatives, kathetergestütztes Verfahren.

Hochrisikopatienten mit FMR können mit guten Ergebnissen sicher perkutan interveniert werden. Franzen [11] zeigte einen 96% prozeduralen Erfolg mit exzellentem outcome (NYHA-Klasse III/IV 98% vor und 33% nach dem Eingriff, 94% aller Patienten mit MR ≤ 2+ bei Entlassung) bei Patienten mit einem mittleren STS-score von 16% und einer mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von 36%, davon 69% der Patienten mit FMR.

Das Mitralklappenclipping ermöglicht eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der linksventrikulären Parameter bei CRT non-respondern [12].

In der Everest high-risk Studie [7] konnte ein statistischer Mortalitätsvorteil nach 12 Monaten zugunsten des Mitralklappenclippings gegenüber der rein pharmakologischen Therapie an Patienten mit hohem Operationsrisiko (STS-score ≥ 12%) gezeigt werden (76% versus 55%, p=0.047). Parallel stellte sich jeweils signifikant ein positives linksventrikuläres remodelling, eine Regression der NYHA-Klasse sowie eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Ausgangsbefund ein.

In Anlehnung an diese Ergebnisse kann eine orientierende, pragmatische Patientenselektion für das Mitralklappenclipverfahren diskutiert werden:

	Clip	MKR
FMR	+	-
DMR	-	+
CRT non-responder	+	-
Hoher STS-score	+	-

Im mittleren follow-up zeigt etwa ein Viertel der Patienten nach Mitralklappenclipbehandlung eine erneute relevante MR. Hier bieten sich Ansatzpunkte für eine Kombination verschiedener perkutaner Methoden an, also zum Beispiel perkutane Annuloplastie und kathetergestützte Intervention am Segelapparat, in Form von clipping oder direkter katheterinterventioneller Naht.

TAVI und SAVR wurden vergleichend bereits bei Patienten mit intermediärem Risiko (STS-score 3-8%) untersucht. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede in der 30-Tage (7.8% versus 7.1%, p=0.74) und 1-Jahresmortalität (16.5% versus 16.9%, p=0.64) beider Gruppen bezogen auf alle analysierten Merkmale mit Ausnahme des Geschlechtes, wobei sich ein möglicher Vorteil der TAVI für Frauen zeigte (p=0.024) [13].

Die Folgestudie der PARTNERS-Studie (PARTNERS II) wird unter anderem ebenfalls den Stellenwert der TAVI am Patientenkollektiv mit intermediärem Risiko, hier STS-score 4-8%, weiter überprüfen.

Pragmatisch kann zum jetzigen Zeitpunkt eine annähernde Patientenselektion für die TAVI diskutiert werden:

	SAVR	TAVI
Alter	-	+
Komplexe KHK	+	-
Moderate KHK	+	+
paVc	+	- (tf) + (ta)
Gebrechlichkeit (frailty)	-	+
Porzellanaorta	-	+
hostile chest	-	+
Lungenerkrankung	-	+

Mit den gegenwärtig zu Verfügung stehenden Scoresystemen zur Risikoabschätzung vor herzchirurgischen Eingriffen gelingt nur eine näherungsweise Abschätzung des Operationsrisikos. Bestimmte relevante Parameter wie Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und vor allem die Gebrechlichkeit (frailty) des Patienten werden nicht berücksichtigt.

Es gibt keinen score zur Abschätzung des Risikos einer perkutanen Klappenintervention. Die Kalkulation eines scores erfordert das Vorhandensein eines berechenbaren, relativ statischen Zustandes von Erkrankung und Therapie sowie einer hohen Patientenzahl. Aufgrund der raschen technischen Entwicklungen der innovativen Methoden kann ein potentieller Risikokandidat von heute in naher Zukunft vorhersehbar komplikationsarm interveniert werden. Aufgrund spezifischer methodischer Unterschiede zwischen offenem und kathetergetragenem Eingriff haben verschiedene Risikomerkmale unterschiedliche Beutung im jeweiligen Therapieverfahren.

3. Zukunft oder „was wir hoffen“

Mit der Weiterentwicklung der perkutanen Methoden kann zukünftig ein Paradigmenwandel erwartet werden, was als Goldstandard der

Behandlung angesehen wird. Im Tierexperiment sind bereits mechanische Aortenklappen aus einem weiterentwickelten Nitinolwerkstoff über nur 10 French schmale Kathetersysteme implantiert wurden. Neben dem Clipverfahren sind verschiedenste Systeme zur perkutanen Therapie der Mitralklappe oder des Mitralklappenannulus bereits am Menschen erfolgreich angewandt worden. Die Implantation einer perkutanen Klappenprothese in Position einer degenerierten Mitralklappenprothese ist schon am Menschen realisiert, am Tierexperiment ist es gelungen biologische stentmontierte Klappen in die native Mitralklappe einzusetzen. Die klinische Implementierung dieses Fortschrittes ist nur eine Frage der Zeit.

Wichtige Voraussetzung neben der medizinisch-technischen Entwicklung ist die Erweiterung der Datenlage durch vergleichende, randomisierte Studien mit hohen Patientenzahlen, um eine Expansion der Indikationen zu rechtfertigen.

Zusammenfassung

Die perkutane Klappentherapie kann zu Recht als medizinisch-technische Revolution angesehen werden. Es besteht wachsende Evidenz zur Wertigkeit von TAVI und pMVT. Beide Verfahren sind etabliert bei inoperablen und Hochrisiko-Patienten. Trotz Fehlen eines spezifischen Scoresystems kann eine Patientenselektion anhand der verfügbaren Studiendaten erfolgen. Die Entscheidung verbleibt individuell und ist zwingend multidisziplinär. Mit zunehmender Vertrautheit und technischer Entwicklung kann die Indikation mutmaßlich erweitert werden. Das gelingt nur durch Demonstration der Überlegenheit und Sicherheit im Vergleich zum Goldstandard der offenen Herzchirurgie an Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko sowie dem Nachweis der Haltbarkeit von kathetergetragenen Prothesen und devices.

Abkürzungen

TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
NNT	Number Needed To Treat
STS	Society of Thoracic Surgeons
tf	transfemoral
SAVR	Surgical Aortic Valve Replacement
MAE	Major Adverse Event
NYHA	New York Heart Association
MR	Mitral Regurgitation
DMR	Degenerative Mitral Regurgitation
FMR	Functional Mitral Regurgitation
CRT	Cardiac Resynchronisation Therapy
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
paVκ	peripher arterielle Verschlusskrankheit
ta	transapikal
PMVT	Percutaneous Mitral Valve Therapy

Literatur

1. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000 Oct 21;356(9239):1403-5.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3006-8.
3. Condado JA, Acquatella H, Rodriguez L, Whitlow P, Vélez-Gimo M, St Goar FG. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair: 2-year follow-up in the first human case. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2006 Feb;67(2):323-5.
4. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363;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; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011 Jun 9;364(23):2187-98.
6. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, Whitlow PL, Gray W, Low R, Herrmann HC, Lim S, Foster E, Glower D; EVEREST Investigators. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 18;54(8):686-94.
7. Whitlow PL, Feldmann T et al. Acute and 12-Month Results With Catheter-Based Mitral Valve Leaflet Repair: The EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(2):130-139
8. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, Smalling RW, Siegel R, Rose GA, Engeron E, Loghin C, Trento A, Skipper ER, Fudge T, Letsou GV, Massaro JM, Mauri L; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011 Apr 14;364(15):1395-406.

9. Mauri L, Foster E, Glower DD, Apruzzese P, Massaro JM, Herrmann HC, Hermiller J, Gray W, Wang A, Pedersen WR, Bajwa T, Lasala J, Low R, Grayburn P, Feldman T. Four-year Results of a Randomized Controlled Trial of Percutaneous Repair Versus Surgery for Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May 8. pii: S0735-1097(13)01791-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.030. [Epub ahead of print]
10. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230–68.
11. Franzen O, Baldus S, Rudolph V, et al. Acute outcomes of MitraClip therapy for mitral regurgitation in high-surgical-risk patients: emphasis on adverse valve morphology and severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2010;31:1373–81.
12. Auricchio A, Schillinger W, Meyer S, et al. Correction of mitral regurgitation in nonresponders to cardiac resynchronization therapy by MitraClip improves symptoms and promotes reverse remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:2183–9.
13. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, de Jaegere PP, Gahl B, Anderson RH, Kappetein AP, Lange R, Serruys PW, Windecker S, Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 May;6(5):443-51.