

Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz

Systematischer Review –
2. Update 2010



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 018/ update 2010
ISSN online 1998-0469

Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz

Systematischer Review –
2. Update 2010



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

Projektleitung : Priv.Doz. Dr. Claudia Wild

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayer, BA(Hons)

Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Korrespondenz: Priv.Doz. Dr. Claudia Wild, claudia.wild@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden: Wild C.: Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz, Systematischer Review, Update 02/2010, Decision Support Document. 2010; 18/Update 2010.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

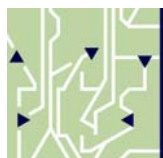
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstr. 64/6 Stock, A-1090 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

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. 018/ update 2010
ISSN online 1998-0469

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

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 & update 2009	5
2 Update 2010.....	6
2.1 Literatursuche.....	6
3 Beurteilung der Qualität der Studien	7
4 Studienergebnisse	7
4.1 Einzelstudien	7
4.2 Systematische Reviews und Assessments	8
4.3 Registrierte randomisierte Studien und Register	11
5 Stärke der Evidenz.....	16
6 Empfehlung.....	16
6.1 Diskussion.....	17
Literaturverzeichnis	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.2-1 : Perkutaner Aortenklappenersatz: Aussagen und Ergebnisse internationaler Assessments.....	9
Tabelle 4.2-2: Perkutaner Aortenklappenersatz: Registrierte klinische Studien	12
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	16

1 Zusammenfassung des systematischen Reviews 2008 & update 2009

Zur Beantwortung der 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?“

lagen 2008 zehn, 2009 vier weitere unkontrollierte Vorher-Nachher Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit von Aortenklappenersatz ohne offenen chirurgischen Eingriff vor. Die Stärke der Evidenz war – aufgrund der Studienlage ohne Vergleichgruppen sowie der nur kurzfristigen Follow-ups von 1 bis 6 Monaten, resp. Nachbeobachtung nur einzelner PatientInnen niedrig.

Die Standardtherapie bei schwerer Aortenklappenstenose/AS ist der operative Aortenklappenersatz. Da AS aber häufig bei älteren PatientInnen mit Komorbiditäten auftritt und damit das operative Risiko erhöht ist, gelten etwa ein Drittel der älteren PatientInnen, die unter schwerer Aortenklappenstenose leiden, als inoperabel. Der Aortenklappenersatz ohne offenen chirurgischen Eingriff – der perkutane Aortenklappenersatz – soll Hochrisiko-PatientInnen eine wirksame und wenig invasive Alternative zum offenen Eingriff am Herzen bieten.

Primäres therapeutisches Ziel ist eine Linderung der Symptome und eine Zunahme von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität; eine Lebensverlängerung ist als sekundär zu betrachten. Die Therapie wird als „compassionate“ definiert, indem sie einen kurzfristigen palliativen symptomlindernden Effekt auf die Lebensqualität hat [1].

Die weltweit erste kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation beim Menschen 2002 erfolgte antegrad (über das venöse System) – dem kompliziertesten Zugang, der heute nur dann gewählt wird, wenn der retrograde (oder transfemorale, über das arterielle System) oder transapikale Zugang per Minithorakotomie nicht indiziert ist. Der retrograde Zugang ist aufgrund seiner Einfachheit das aktuell bevorzugte Verfahren. Erst seit kurzem ist auch der transapikale (durch die Herzspitze) Zugang in Erprobung [2].

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wurde (bislang) *nicht* empfohlen, da die vorhandene Evidenz nicht ausreichend war, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

Das vorliegende Update 2010 beschreibt und analysiert Reviews und Studien seit Abschluss des systematischen Reviews 2008 und update 2009:

http://eprints.hta.lbg.ac.at/766/1/DSD_18.pdf.

Fragestellung des systematischen Review 2008 & update 2009

**2008: 10
2009: 4
Vorher-Nachher Studien**

**Indikationsstellung:
inoperable PatientInnen**

**therapeutisches Ziel:
kurzfristige Linderung
ohne
Lebensverlängerung**

**technische Beschreibung
der Leistung:
antegrader, retrograder
& transapikaler Zugang**

**Stärke der Evidenz:
niedrig, KEINE
Empfehlung für
Leistungserstattung**

2 Update 2010

2.1 Literatursuche

**selbes Vorgehen wie
im Vorjahr:**

**73 neue Zitate,
davon 13 ausgewählt**

**4 publizierte und 4
laufende HTAs zeugen
von der Bedeutung des
Themas**

Der 2008 erstellte systematische Review, erstmals „updated 2009“ wird an dieser Stelle aktualisiert, d.h. es wird mittels gleicher Suchstrategie für die formulierte Fragestellung (PIKO) in den ausgewählten Datenbanken nach neuer Evidenz gesucht und eine neuerliche Evaluierung vorgenommen.

Die Literatursuche wurde auf den Zeitraum 2009-2/2010 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 73 bibliographische Zitate vor. Nach Begutachtung der Literatur wurden 16 neue Zitate aufgenommen, davon 4 Assessments aus internationalen HTA-Institutionen, 5 klinische Studien, 7 Hintergrundpublikationen:

Die HTAs stammen aus:

- ✿ NOKC/ Norwegen: Juni 2008 [3]
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/technology/view/697>
- ✿ KCE/ Belgien: Dez 2008 [4]
<http://www.kce.fgov.be/Download.aspx?ID=1354>
- ✿ AGENAS/ Italien: April 2009 [5]
http://www.agenas.it/innov_sperim_sviluppo/HS_1_TA_TAVI.pdf
- ✿ McGill/ Kanada: Dezember 2009 [6]
http://www.mcgill.ca/files/tau/TAVI_FINAL_JAN_21_2010.pdf

Laufende Assessments:

- ✿ ASSR/ Italien
- ✿ Regione Veneto/ Italien
- ✿ UETS/ Spanien
- ✿ HAS/ Frankreich

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch die Erstautorin des vorjährigen Reports.

Alle 5 Studien sind unkontrollierte Vorher-Nachher Interventionsstudien von sehr unterschiedlicher Qualität. Unterschiede zeigen sich darin, ob berichtet wird, ob die PatientInnen konsekutiv oder selektiv eingeschlossen wurden, ob eine Dokumentation zu PatientInnenmerkmalen 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.

Da es sich um ein rasch expandierendes Feld handelt und die vorliegenden Studien nicht zur Veränderung der Evidenzlage beitragen, wurde beschlossen, den Fokus nicht auf die Extraktion der Studien, sondern auf die Aussagen der internationalen Assessments zu legen, sowie Aussagen zu laufenden randomisierten Studien und Registern zu machen, aus denen in Zukunft bessere Evidenz zu erwarten ist.

5 weitere Vorher-Nachher Studien:

unterschiedliche Qualität

expandierendes Feld

Fokus auf Aussagen von HTAs

4 Studienergebnisse

4.1 Einzelstudien

Insgesamt liegen 5 klinische Studien vor. Die Aussagen der klinischen Studien, deskriptiv:

Beschreibung der 5 Studien

- ✦ Kapadia et al. [7], Juni 2009: 92 PatientInnen, Alter 81 ± 7 Jahre, wurden "gescreent" und entsprechend ihrer körperlichen Verfassung einer „offenen Operation“, einem perkutanen Aortenklappenersatz, keiner Intervention oder einer Ballon-Vulvoplastie zugewiesen. Jene, die keine Intervention bekamen starben noch bevor sie einer Intervention zugewiesen werden konnten oder verweigerten eine Intervention. Nachbeobachtung waren 7 Monate.
- ✦ Bleiziffer et al. [8], Februar 2009: 137 PatientInnen, Alter 81 ± 7 Jahre, wurden entweder transapikal (durch ChirurgInnen) oder femoral (durch KardiologInnen) operiert. Die 30-Tage Mortalität war 12,4%, 3-Monatsmortalität 21,2%. 19,7 % erhielten zusätzlich einen Herzschrittmacher, 5,1% hatten neurologische Ereignisse. Der „Gewinn“ betrug – 1 NYHA-Klasse nach einem Monat Follow-up.
- ✦ Tamburino et al. [9], März 2009: Bei 69 PatientInnen 82 ± 5 , wurde ein PAK durchgeführt. Die 30-Tage Mortalität betrug 7%, der „Gewinn“ 1 NYHA-Klasse. Das Follow-up betrug 4,9 Monate.

- ✿ Webb et al. [10] (Firmenstudie von Edwards Lifesciences), Mai 2009: Bei 25 PatientInnen, durchschnittlich 85 Jahre, 30-Tage Mortalität betrug 0%.
- ✿ Calvi et al. [11], März 2009: Bei 30 PatientInnen 82 ± 8 , 20% bedurften eines zusätzlichen Herzschrittmachers, 68% der PatientInnen hatte noch während ihres Krankenhausaufenthaltes „conduction disorders“, also eine erneute koronare Auffälligkeit.

4.2 Systematische Reviews und Assessments

4 Assessments, 2 sprechen sich für Anwendungsregister aus

Alle Assessments kommen gleichermaßen zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz zu gering ist, um eine generelle Empfehlung zugunsten einer Aufnahme abzugeben. Zusätzlich wird betont, dass aufgrund der technischen Komplexität des Verfahrens und der Interdisziplinarität des Teams nur wenige Zentren eine PAK durchführen sollten.

Zwei Assessments (McGill, AGENAS)[5, 6] sprechen sich zugunsten eines Registers aus.

Im Folgenden (Tabelle 4.2-1) werden die Schlussfolgerungen der Assessments im Originaltext wiedergegeben:

Tabelle 4.2-1 : Perkutaner Aortenklappenersatz: Aussagen und Ergebnisse internationaler Assessments

HTA/Land	Ergebnis: Aussagen der Schlussfolgerungen
<p>KCE/ Belgien [4] Dezember 2008</p> <p>auch: Neyt et al. 2009 [12]</p>	<p>Although data from an increasing number of patients are presented at scientific meetings, these do not add to our understanding of the potential of this new technology. The methodological shortcomings prevailing in the initial published series remain unaltered, i.e. the data presented are mere observational from selected and unrandomised patient groups. Therefore the conclusions of this KCE report are expected to remain valid until results from RCTs have become available.</p> <p>It is not clear for which patients PAV is an appropriate alternative as compared to a conservative medical therapy or conventional surgery. Currently available data suggests that PAV insertion is feasible and provides at least short term (6 months-1 year) hemodynamic and clinical improvement. However, in patients that are considered for the procedure, life expectancy and QoL are not only determined by the aortic valve disease as such.</p> <p>Age by itself and the natural history of the co-morbidities conditions (that remain unaffected by the anatomical correction of the AS), bear upon survival and on QoL. It is not clear whether PAV would improve these outcomes as compared to other treatment strategies.</p> <p>Safety issues, demonstrated by a 30-days mortality rate of 6.4 to 22.5%, represent a major drawback for implementation of this technology. "High-surgical-risk" and "operability" status are poorly defined concepts and complicate the selection of patients and the interpretation of outcomes reported in case series. Recent observational data indicate that the EuroSCORE severely overestimates operative risk in high-risk patients undergoing an isolated surgical AVR. In surgical series from the Mayo Clinic, an estimated 30-day mortality of 23.6% sharply contrasted with an observed mortality of only 5.8%. Patients with a similar predicted operative risk (25.4%) enrolled in PAV series, had a 30-days mortality that was 6.4-13.2% in transfemoral, and 8.0-22.5% in transapical series. This suggests that patients with AS that are considered at high risk for conventional AVR, may actually present lower mortality rates if treated surgically than if treated by means of PAV insertion.</p> <p>Six month mortality of patients treated by PAV is very high, and ranges from 10-21.7% in transfemoral series and 26.1-45.0% in transapical series questioning the appropriateness of this procedure. Presently, the intervention's cost-effectiveness cannot be reliably calculated because no objective input data are available.</p> <p>These observations reinforce the contention that RCTs are badly needed to clarify the performance of PAV insertion. The ongoing US PARTNER-IDE RCT is expected to clarify (1) if patients that are inoperable are better off with PAV than with medical treatment, and (2) if patients at high risk for surgery have a lower risk with PAV than with conventional AVR.</p>
<p>AGENAS/ IT [5] April 2009</p>	<p>La tecnologia per la sostituzione valvolare aortica per via transapicale può essere ritenuta una tecnologia emergente in Italia e nel mondo.</p> <p>La tecnologia sembra avere il potenziale per impattare positivamente in una popolazione selezionata; tali vantaggi devono però essere confermati e quantificati da ulteriori studi con popolazione più ampie e periodi di follow-up maggiori.</p> <p>Per quanto riguarda le evidenze di efficacia e sicurezza disponibili, ad oggi, sono rappresentate, in maniera quasi esclusiva, da serie di casi, relativamente poco numerosi, con periodi di followup medi che non superano i 12 mesi. Si segnala comunque l'importanza dell'istituzione di un registro europeo (SOURCE) e dell'intenzione di implementare un registro italiano (GISE: Società Italiana di Cardiologia Invasiva). Si segnala, inoltre, la possibile creazione di un registro regionale Piemontese (DGR 16-11109/2009).</p> <p>Particolare importanza, al fine di identificare l'efficacia della TA-TAVI rispetto alle possibili alternative, assumeranno i dati del PARTNER TRIAL. A livello organizzativo/strutturale la procedura richiede uno staff multidisciplinare precedentemente formato e una strumentazione ad elevato standard."</p>
<p>NOKC/ N [3] Juni 2008</p>	<p>Documentation on clinical efficacy and safety is limited to a few uncontrolled studies on older patients with severe aortic stenosis and high operative risk. The studies show a positive short-term clinical effect, varied and in part high short-term mortality (8-25%), and a significant amount of severe complications. The information on long-term effects and producer-dependent evaluations of costs and ethics is limited. No reliable documentation exists on patients eligible for this method. A survey of patients eligible for treatment and reliable controlled studies based on ethically evaluated protocols are necessary for better documentation on clinical efficacy and safety.</p>

McGill/ CA [6] Dezember 2009	<p>Without a randomized control study the mortality in the absence of this intervention can not be known. However, it is probable that in symptomatic patients such as these, survival would be less than 2-3 years. Thus, it is probable but not yet certain that this intervention will prolong survival. In survivors there is significant functional and symptomatic improvement.</p> <p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • This is an effective technology that should continue to be funded by the MUHC. • Since this is a relatively new procedure, and one in which both the selection of patients and its execution are crucial for success, the Cardiovascular Division should maintain a registry, including follow-up, of all cases. • The register should be examined by the MUHC in approximately one year at which time the decision to continue funding should be reviewed.
HAS/ FR [13]	Implants valvulaires cardiaques
Regione Veneto/ IT	Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): mini-HTA report and Regional Register
UETS/ SP	Transcatheter Aortic Valve Implantation Systematic Review and cost analysis
ASSR/ IT	Transcatheter and transapical aortic valve replacement

4.3 Registrierte randomisierte Studien und Register

Nachdem nur prospektive randomisierte Studien einen Wirksamkeitsnachweis erbringen können, müssen also zur Beurteilung die Ergebnisse abgewartet werden.

4 RCTs in Phase der Rekrutierung

Derzeit befinden sich 4 RCTs in der Phase der Rekrutierung:

- ✿ THE PARTNER TRIAL (Phase III): 2007 – 2014, Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve, international
- ✿ Transcatheter Compared to Surgical Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis (Phase II): 2009-2018, Dänemark
- ✿ Transapical Transcatheter Treatment Versus Conventional Surgery in Patients With Native Aortic Valve Stenosis (Phase II): 2008-2015, Dänemark
- ✿ Aortic valve replacement in high risk patients: Conventional surgery compared with catheter-based techniques: 2009-2012, Großbritannien

2 Anwendungsregister laufen:

2 Anwendungsregister

- ✿ SOURCE serial registry zur Edwards SAPIEN valve: 11/2007-1/2009, Erste Auswertungsdaten des Firmenregisters (SOURCE) zur Edwards SAPIEN valve liegen nur in Form von Presseaussendungen vor.
- ✿ FRANCE Registry/ French Aortic National CoreValve and Edwards Registry

Eine erste Auswertung des FRANCE Registers, präsentiert auf der AHA 2009 Konferenz (<http://www.theheart.org/article/1021541.do>) zeigte folgende Ergebnisse:

- ✿ 244 PatientInnen aus 16 Zentren, $82,3 \pm 7,3$ Jahre erhielten – transfemoral – zu 39% die Edwards Sapien Klappe, zu 27% die CoreValve. Transapikal wurden 29% implantiert. 30-Tages Mortalität betrug 12%, 6-Monatsmortalität 23,5%. Schwerwiegende Nebenwirkungen: 3,6% Schlaganfall, 2% Tamponade, vaskuläre Komplikationen 6,5%, Herzschrittmacher 11,8%.

Die Ergebnisse des Registers zeigen ähnliche Resultate wie die publizierten (Vorher-Nachher) Fallserien.

Tabelle 4.2-2: Perkutaner Aortenklappenersatz: Registrierte klinische Studien

<p>SOURCE = Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome Registry</p> <p>Presseausendung von Edwards Lifesciences: http://www.edwards.com/newsroom/nr20090520.htm</p>	<p>Jänner 2009</p>	<p>The SOURCE serial registry reported results on 1,038 patients (or 100 percent of patients treated) with the Edwards SAPIEN valve at 32 European commercial centers from November 2007 to January 2009.</p> <p>The data showed a 30-day survival rate of 93.7 percent in transfemoral procedures (valve delivered via the femoral artery), and 89.7 percent in transapical procedures (valve delivered via a small incision between the ribs) - rates that were better than the predicted surgical survival in this high-risk patient cohort. Implant procedure safety with the Edwards SAPIEN valve was strongly demonstrated with low incidences of valve malposition (1.5 percent), coronary obstruction (0.6 percent), stroke (2.5 percent), conversion to surgery (2.7 percent), need for permanent pacemaker (7 percent), and significant aortic regurgitation (4.7 percent).</p>
<p>FRANCE Registry/ French Aortic National Corevalve and Edwards Registry</p>	<p>Februar 2009</p>	<p>Unabhängiges prospektiv geplantes Register, multizentrisch (N=16), Einsatz von CoreValve und Edwards Sapien</p> <p>seit Februar 2009 (bis 31 September) wurden in 16 französischen Zentren 244 PatientInnen in dem Register aufgenommen, Ziel ist ein Follow-up von bis zu 3 Jahren</p>
<p>THE PARTNER TRIAL: Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial</p> <p>NCT00530894</p> <p>Edwards Lifesciences</p> <p>http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/407351/NC00530894</p>	<p>Beginn: April 2007</p> <p>voraussichtliches Ende: September 2014</p>	<p>Status: Recruiting</p> <p>Study Type: Treatment, Randomized, Open Label, Active Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study</p> <p>The purpose of this study is to determine the safety and effectiveness of the device and delivery systems (transfemoral and transapical) in high risk, symptomatic patients with severe aortic stenosis. Subjects will undergo a physical exam and screening tests will be performed to determine if they are either A) a patient with a high surgical risk or B) not a candidate for surgery. They will then be randomized (like the flip of a coin) to have the investigational device implanted or to receive the current surgical or medical management available.</p> <p>Intervention:</p> <p>Device: Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve Device: Surgical Valve Replacement Other: medical management and/or balloon aortic valvuloplasty</p> <p>Primary Outcome:</p> <p>Freedom from death (Cohort A: Edwards Sapien Valve[14] vs. other surgical valve) 1 year; Freedom from Death (Cohort B: Edwards Sapien Valve[14] vs. medical therapy) duration of study</p> <p>Secondary Outcome:</p> <p>Functional Improvement from baseline per NYHA functional classification (Cohort A and Cohort B) 30 days, 6 months, 1 year Freedom from MACCE and expanded safety composite events. 30 days, 6 months, 1 year Evidence of prosthetic valve dysfunction (hemolysis, infection, thrombosis, severe paravalvular leak, or migration) (Cohort A) 30 days, 6 months, 1 year Length of index hospital stay (Cohort A) number of days hospitalized Total hospital days from the index procedure to one year post procedure. (Cohort A) 1 year Improved Quality of Life (QOL) from baseline to 30 days, 6 months, and 1 year (Cohort A and Cohort B) 30 days, 6 months, 1 year Improved valve function demonstrated by a responder analysis showing the percentage of patients in each treatment group who have a greater than 50% improvement in AVA at 30 days, 6 months, and 12 months. (Cohort A and Cohort B) 30 days, 6 months, 1 year Total hospital days from the index procedure or randomization in to control arm for medical management patients to 1 year post procedure or randomization (Cohort B) 1 year Composite of survival, recurrent hospitalization and NYHA class.</p>

<p>Transcatheter Compared to Surgical Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis</p> <p>NCT01057173</p> <p>http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/801551/NCTo1057173</p> <p>Rigshospitalet, Denmark University Hospital, Gentofte, Copenhagen Odense University Hospital Danish Heart Foundation Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research</p>	<p>Beginn: 12/2009</p> <p>voraussichtliches Ende: 12/2018</p>	<p>Status: Recruiting</p> <p>Phase II</p> <p>Purpose: A randomized clinical trial of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) versus conventional surgical aortic valve replacement (SAVR) in patients older than 70 years of age suffering from severe aortic valve stenosis.</p> <p>Study hypothesis: TAVI will reduce post-interventional morbidity and mortality compared to SAVR.</p> <p>Interventions:</p> <p>Procedure: Transcatheter Aortic Valve Implantation Procedure: Surgical Aortic Valve Replacement</p> <p>BACKGROUND: Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is a new and rapidly evolving treatment option for patients with severe degenerative aortic valve stenosis. Short-term results with transcatheter valve prostheses are promising in high-risk surgical patients, but long-term results are lacking. TAVI could potentially be an attractive minimally invasive treatment also for patients with moderate and low surgical risk, but no comparison has been made with the standard surgical treatment for aortic valve stenosis.</p> <p>AIM: To compare TAVI and surgical aortic valve replacement (SAVR) in patients with severe aortic valve stenosis.</p> <p>POPULATION: All patients with severe degenerative aortic valve stenosis referred for elective or subacute aortic valve intervention will be screened for study eligibility. To be included subjects must be 70 years or older, anatomical and technical eligible for both interventions, expected to survive more than 1 year after the intervention, and able to provide written informed consent. Study exclusion criteria include isolated aortic valve regurgitation or other significant valve disease, coronary artery disease requiring revascularisation at the time of referral, previous open heart surgery, a myocardial infarction or percutaneous coronary intervention within the last year, a cerebral infarction within the previous 30 days, severe renal -, pulmonary -, or infectious disease, and unstable preoperative condition.</p> <p>DESIGN: The project is a national multicenter randomized clinical trial. Patients fulfilling all inclusion- and no exclusion criteria will be randomized to either TAVI or SAVR. Randomization will be 1:1 with 140 subjects in each group and stratified according to gender, centre, and coronary co-morbidity not requiring revascularisation. Outcomes will be assessed by a blinded adjudication committee. Patients screened but not included in the study will be followed yearly. Screening and inclusion will commence in December 2009. Inclusion is expected to last 2 to 3 years, and subjects will be followed for 5 years.</p> <p>INTERVENTIONS: Subjects randomized to TAVI will undergo percutaneous retrograde trans-femoral or trans-subclavian aortic valve implantation with the Medtronic CoreValve(TM) self-expandable bio-prosthesis. Before implantation a balloon dilatation of the aortic annulus will be performed. Subjects randomized to SAVR will undergo conventional surgical aortic valve replacement with a bio-prosthesis on cardiopulmonary bypass in normothermia with cold cardioplegia cardiac arrest. All interventions will be performed under general anaesthesia, and post-interventional medical and anticoagulation treatment will be uniform.</p> <p>END POINTS: The primary end point is a combined outcome measure consisting of death from any cause, myocardial infarction, and stroke one year after the intervention. Secondary endpoints are death from any cause, cardiac death, cardiac -, cerebral -, pulmonary -, and renal complications, prosthesis re-intervention, procedure success and - time, admission lengths, functional class, quality of life, prosthesis and left ventricular structure and function. Follow-up visits will be performed after 30 days, 3, 6 and 12 months, and yearly thereafter for a minimum of 5 years.</p>
<p>Transapical Transcatheter Treatment Versus Conventional Surgery in Patients With Native Aortic Valve Stenosis</p>	<p>Beginn: 12/2008</p> <p>voraussichtliches Ende: 12/015</p>	<p>Status: Recruiting</p> <p>Phase II</p> <p>Interventions:</p>

<p>NCT00986193</p> <p>Skejby Hospitel</p> <p>Odense University Hospital</p> <p>http://www.controlled-trials.com/mrct/trial/654245/NCT00986193</p>		<p>Procedure: Transapical Aortic Valve Implantation</p> <p>Procedure: Conventional Aortic Valve Surgery</p> <p>Purpose: The purpose of the study is to compare the new established apical stent valve treatment with conventional surgical intervention using biological valve prostheses in patients with severe aortic valve stenosis.</p> <p>The Edwards-SAPIENTM Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) will be used in the stent valve group. The Carpentier-Edwards-Perimount Heart Valve (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) will be recommended for the conventional surgery group. (Edwards Lifesciences, Irvine, CA).</p> <p>Heart centres in the Nordic region with experience (>10 cases) in apical stent valve treatment and in conventional surgical treatment of high risk patients with aortic valve stenosis. The study will be initiated at Aarhus University Hospital, Skejby, Denmark.</p> <p>Study hypothesis: As compared to conventional aortic valve substitution in patients aged >75 years, apical stent valve treatment reduces the rates of death, cerebrovascular insult (CVI) and need of dialysis for renal failure 1 month after the treatment.</p> <p>Primary clinical end-point: Combined end-point consisting of death, CVI and/or renal failure with need for haemodialysis, 1 month after index treatment.</p> <p>Primary Outcome: Death, CVI and/or renal failure requiring any dialysis 1 month Yes</p> <p>Secondary Outcome: Echocardiographic results, valve performance 1 month with subsequent followup No</p>
<p>Aortic valve replacement in high risk patients: Conventional surgery compared with catheter-based techniques</p> <p>ISRCTN45792044</p> <p>http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45792044/aortic+valve+replacement</p> <p>funding:</p> <p>National Institute for Health Research (NIHR) (UK) - decision pending as of 22/04/2009.</p>	<p>Beginn: 09/2009</p> <p>voraussichtliches Ende: 08/2012</p>	<p>Status: ongoing</p> <p>Prospective randomised controlled trial</p> <p>To assess efficacy and safety of the trans-catheter aortic valve implantation (TAVI)</p> <p>To compare efficacy and safety of TAVI with surgical AVR (Cohort A)</p> <p>To compare safety and efficacy of TAVI with medical therapy (Cohort B)</p> <p>To keep a registry of all patients undergoing TAVI</p> <p>To propose TAVI, incremental clinical benefits in a well-defined cohort of patients with the use of rigorous clinical trials need to be demonstrated. That is, these new therapy approaches must have substantive clinical value and cannot simply be the fashionable extrapolation of previous catheter-based treatments for coronary artery and other vascular diseases. To date, TAVI has been restricted to patients at high risk or with contraindication for surgery. The main outcome measure reported has been mortality at 30 days and, in some cases, morbidity. We do not know six month outcome in TAVI, as reported in the literature. Furthermore, quality of life and survival measured beyond three months is scarcely reported. With the economic demand of an ageing population on healthcare, there are no economic analysis and cost-effectiveness of TAVI alone or in comparison with surgical AVR. Although there is enormous enthusiasm for TAVI, it must be emphasised that this technology is in its infancy. It is very important that the patients' needs and quality of life are considered and that clinicians are not drawn into doing the procedure simply because it is a novelty. However, one can legitimately raise the question whether TAVI in a morbid, elderly patient cohort should be held to the same high standards as surgical therapies performed in younger and healthier patients.</p> <p>Assuming that a standard for comparison and analysis of results should be whatever therapy a given patient would usually receive, some transcatheter devices may be best suited for comparison with surgical valve replacements, whereas others may require comparisons with medical therapy. For example, in patients with heart failure and comorbidities, where surgery is totally contraindicated, TAVI should be compared to medical therapy.</p> <p>European and American Heart Association guidelines and NICE recommend that each patient should be considered in a multidisciplinary meeting consisting of an interventional cardiologist, cardiac surgeon and cardiac anaesthetist. To address whether patients would benefit from</p>

		<p>only medical therapy, a non-interventional cardiologist should also be present. In view of the current status of TAVI, lack of consistency in selection of patients, reporting of outcomes, the European and American guidelines recommend a randomised study as outlined above and also the need to keep an accurate registry.</p> <p>Target number of participants: 657</p> <p>Interventions:</p> <p>Arm 1: Transcatheter aortic valve implantation (n = 219)</p> <p>Arm 2: Aortic valve replacement (n = 219)</p> <p>Arm 3: Best medical therapy (n = 219)</p>
<p>CoreValve klinische Studie http://www.medtronic.com/corevalve/other.html</p>	KA	<p>keine Studie registriert</p> <p>Websitemitteilung: CAUTION: The Medtronic CoreValve® System is not available in the USA for clinical trials or for commercialization. Non-USA clinical evaluation is in progress. Not available for sale.</p>

5 Stärke der Evidenz

GRADE-Schema zur Beurteilung der Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet. 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.

6 Empfehlung

Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit NICHT empfohlen

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.

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

Aufgrund der demographischen Entwicklung und der steigenden Lebenserwartung erleben immer mehr – auch Schwerstkranke die 8. und 9. Lebensdekade. Entscheidungsfindung zum therapeutischen Management hochbetagter Schwerstkranker stellt eine Herausforderung für die behandelnden ÄrztInnen dar: Im Euro Heart Survey, einem Register mit 5000 PatientInnen aus 25 europäischen Ländern, wurde gezeigt, dass sich ca 32% für Aortenklappenersatz indizierten PatientInnen aufgrund von Komorbiditäten nicht für einen offenen Eingriff eignen (Kahlert).

Die rasche Verbreitung des perkutanen Aortenklappenersatzes auch ohne entsprechende gute Evidenz setzt die Entscheidungsträger in allen westlichen Ländern unter Druck. Aus diesem Grund haben sich einzelne Länder (Frankreich) entschlossen, „Evidenz zu generieren“ und die Intervention – unter Dokumentation – an wenigen Zentren zuzulassen und damit die Zeit bis zum Vorliegen von Evidenz aus den laufenden randomisierten Studien zu überbrücken.

Der Vorteil von Registern ist, dass die Eingriffe nicht völlig unkontrolliert durchgeführt werden, der Nachteil einer interimistischen Lösung ist die Etablierung von Verfahren ohne Evidenz.

Eine randomisierte klinische Studie (PARTNER/ Placement of AoRTic TraNscatheter Valve Trial) wird derzeit multizentrisch (n=23) durchgeführt [15]. Die von Edwards Lifesciences finanzierte Studie soll mit einem Follow-up von 12 Monaten Aussagen zur Sicherheit und Wirksamkeit machen. Die Ergebnisse sollten unbedingt abgewartet werden.

Auch für die aktualisierte Version des Reviews 2010 gibt es keine Änderung der Empfehlung: Die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit des vorjährigen Reviews werden bestätigt: Das Verfahren scheint eine palliative Wirkung zu haben, bei gleichzeitig hoher Mortalität (mehr als 10% innerhalb von 30 Tagen und ca ein Viertel innerhalb von 6 Monaten). Viele der schwerkranken Menschen mit – aufgrund des Alters geringer Lebenserwartung – eignen sich auch für die PAK nicht.

Die bislang vorliegenden Studien sind unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien, die maximal eine palliative Wirksamkeit zeigen.

Problembereiche sind:

- ✱ Notwendigkeit der Selektion der PatientInnen/ richtig Indikationsstellung ist offen,
- ✱ Hohe Mortalität und vaskuläre Komplikationen sowie neurologische Folgewirkungen, Prothesenmigration
- ✱ Bedeutung der Erfahrung der Operateure bei Technik und Anwendung/Platzierung und der adäquaten Logistik/Infrastrukturen,
- ✱ Bedeutung von Produktauswahl, Prothesengröße und –profile.

Die fehlende Langzeiterfahrung und das noch vorhandene Potential technischer Verbesserungen (kleineres Profil, Option der Repositionierbarkeit) – so Aussagen selbst von Firmen-Konsulenten – spricht gegen eine Indikationsausweitung und für das Beibehalten der offenen Operation als Standardtherapie bei PatientInnen mit akzeptablem Risiko [16].

Schwerstkranke in 8. und 9. Lebensdekade

32% der Aortenklappen-Indizierten nicht operabel

rasche Verbreitung der PAK:

Register zur Evidenz-Generierung werden empfohlen

RCTs laufen

palliative Wirkung bei Schwerstkranken

hohe Mortalität

Problembereiche: Auswahl der PatientInnen, Mortalität & Komplikationen,

Erfahrung

Produktauswahl

Literaturverzeichnis

- [1] Canadian Coordinating Office for Health Technology A. Percutaneous heart valve replacement. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) 2005.
- [2] Kahlert P, Khandanpour S, Sack S, Erbel R. Perkutaner Aortenklappenersatz - Eine neue Alternative zur Operation ? Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology. 2008;15(5-6):124-31.
- [3] Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC). Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients with aortic valve stenosis. 2008 [cited 17.02.2010]; Available from: <http://www.euroscan.org.uk/technologies/technology/view/697#>
- [4] van Brabandt H, Neyt M. Percutaneous heart valve implantation in congenital and degenerative valve disease. A rapid Health Technology Assessment. . Brussels: Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008. [cited 17.02.2010]; Available from: http://www.kce.fgov.be/index_en.aspx?SGREF=9470&CREF=12220
- [5] Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (AGENAS). TransApical Transcatheter Aortic Valve Implantation. 2009 [cited 17.02.2010.]; Available from: <http://www.euroscan.org.uk/technologies/technology/view/1415>
- [6] McGregor M, Esfandiari S. Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) at the MUHC: a Health Technology Assessment: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre; 2009. Available from: http://www.mcgill.ca/files/tau/TAVI_FINAL_JAN_21_2010.pdf
- [7] Kapadia SR, Goel SS, Svensson L, Roselli E, Savage RM, Wallace L, et al. Characterization and outcome of patients with severe symptomatic aortic stenosis referred for percutaneous aortic valve replacement. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2009;137(6):1430-5.
- [8] Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Laborde JC, et al. Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2009 Apr;35(4):615-20; discussion 20-1.
- [9] Tamburino C, Capodanno D, Mule M, Scarabelli M, Cammalleri V, Barbanti M, et al. Procedural success and 30-day clinical outcomes after percutaneous aortic valve replacement using current third-generation self-expanding corevalve prosthesis. Journal of Invasive Cardiology. 2009;21(3):93-8.
- [10] Webb JG, Altwegg L, Masson JB, Al Bugami S, Al Ali A, Boone RA. A New Transcatheter Aortic Valve and Percutaneous Valve Delivery System. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(20):1855-8.
- [11] Calvi V, Puzangara E, Pruiti GP, Conti S, Di Grazia A, Ussia GP, et al. Early conduction disorders following percutaneous aortic valve replacement. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology. 2009;32(SUPPL. 1):S126-S30.
- [12] Neyt M, Vinck I, Gewillig M, Van Brabandt H, Neyt M, Vinck I, et al. Percutaneous pulmonary and aortic valve insertion in Belgium: going for conditional reimbursement or waiting for further evidence?

- International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2009 Jul;25(3):281-9.
- [13] Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health). Replacement aortic valves with transfemoral or transapical delivery systems. Paris: Haute Autorite de Sante (French National Authority for Health) (HAS) 2008.
 - [14] Abstract presented at the 12th Annual Meeting of the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery, ISMICS 2009. Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery. 2009;4(3).
 - [15] NIH/ Clinical Trials. The Partner Trial: Placement of AoRTic TraNscathetHER Valve Trial. ClinicalTrialsgov. 2009; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530894>.
 - [16] Buellesfeld L, Grube E, Buellesfeld L, Grube E. [Percutaneous aortic valve replacement - pro]. Herz. 2009 Mar;34(2):124-9.