

# Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz/TAVI

Systematischer Review – Fokus Si-  
cherheit und Nebenwirkungen  
3. Update 2011

mit Exkurs zu Hybrid-OPs



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Decision Support Dokument Nr.: 18  
ISSN-online: 1992-0496



# Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz/TAVI

Systematischer Review – Fokus  
Sicherheit und Nebenwirkungen  
3. Update 2011

mit Exkurs zu Hybrid-OPs



Ludwig Boltzmann Institut  
Health Technology Assessment

Wien, März 2011

### Projektteam

Projektleitung: PD Dr. Claudia Wild  
Projektbearbeitung: Dr. med. Roman Gottardi, MUW/ Klin. Abt Herzchirurgie  
PD Dr. Claudia Wild

### Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA  
Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

### Korrespondenz

Claudia Wild, [claudia.wild@hta.lbg.ac.at](mailto:claudia.wild@hta.lbg.ac.at)

### Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Gottardi, R., Wild C.: Minimal-invasiver perkutaner Aortenklappenersatz/TAVI, Systematischer Review, Update 03/2011, Decision Support Document. 2011; 18/Update 2011.

### Interessenskonflikt

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

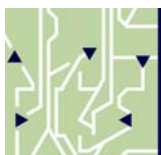
Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

### IMPRESSUM

#### Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH  
Nußdorferstraße 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 LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

Decision Support Dokument Nr.: 18  
ISSN-online: 1992-0496

© 2011 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

1	Zusammenfassung des Reviews 2008 sowie der beiden Updates 2009, 2010 .....	5
1.1	Hintergrund .....	5
1.2	Leistungsbeschreibung.....	5
1.3	Fragestellung, Einschlusskriterien 2008-2010 .....	6
1.4	Wirksamkeit und Sicherheit 2008-2010.....	6
1.5	Empfehlungen 2008-2010 .....	6
2	Exkurs zu Markt- und Umfeldtechnologie-Entwicklung .....	7
2.1	TAVI-Marktentwicklung.....	7
2.2	Exkurs: Hybrid-Operationssaal.....	10
3	Update 2011 – Fokus Sicherheit und Nebenwirkungen .....	11
3.1	Literatursuche und –auswahl .....	11
3.2	Fragestellung .....	11
3.3	Einschlusskriterien.....	11
3.4	Literatursuche.....	12
3.5	Literaturauswahl .....	12
3.6	Beurteilung der Wirksamkeit .....	13
3.7	Beurteilung der Sicherheit.....	15
3.8	Stärke der Evidenz.....	22
3.9	Diskussion.....	25
3.10	Empfehlung.....	26
4	Literaturverzeichnis.....	27

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram) .....	13
---	----

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.3-1: Einschlusskriterien 2008-2010.....	6
Tabelle 2.1-1: Produkte in Entwicklung .....	7
Tabelle 2.1-2: laufende klinische TAVI Studien in der CCR- Datenbank .....	8
Tabelle 3.3-1: Einschlusskriterien .....	11
Tabelle 3.6-1: RCT for efficacy and safety.....	14
Tabelle 3.7-1: Prospective uncontrolled studies transapical TAVI (EdwardsSAPIEN®) – safety .....	18
Tabelle 3.7-2: Prospective uncontrolled studies transfemoral TAVI (EdwardsSAPIEN®) – safety .....	19
Tabelle 3.7-3: Prospective uncontrolled studies TAVI CoreValve® - Safety .....	20
Tabelle 3.7-4: Sponspored TAVI Registries (EdwardsSAPIEN® and CoreValve®) – Safety.....	21
Tabelle 3.7-5: Independent (Country-) Registries TAVI (EdwardsSAPIEN and CoreValve®) – Safety.....	22
Tabelle 3.8-1: Efficacy and safety of TAVI - RCT .....	23
Tabelle 3.8-2: Safety of TAVI – uncontrolled studies and registries .....	24
Tabelle 3.10-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage .....	26



# 1 Zusammenfassung des Reviews 2008 sowie der beiden Updates 2009, 2010

## 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) beeinträchtigt 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, es wird geschätzt, dass die Aortenklappenstenose bei 2-4% der erwachsenen Population über 65 vorkommt. Die Beschwerden der AS hängen stark davon ab, wie sehr die Blutbahn eingeengt ist und sind belastungsabhängige Atemnot, schnelle Ermüdung, Schwindel, Kollapsneigung, unregelmäßiger Herzrhythmus oder Herzschmerzen.

Die Standardtherapie bei schwerer AS ist der operative Aortenklappenersatz unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Da Aortenklappenstenose 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. Die Prognose der rein medikamentösen Behandlung ist aber ungünstig und die bisherige einzige interventionelle Alternative, die Ballonvalvuloplastie ist eher ein palliativer Eingriff und kommt selten zum Einsatz, da es bei einem großen Teil der PatientInnen zu relevanten Rezidivstenosen kommt. 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.

**Aortenklappenstenose verengt die Blutbahn**

**LQ-beeinträchtigende Symptome**

**häufig bei älteren Menschen**

**Standardtherapie – operativer Aortenklappenersatz**

**Aortenklappenersatz ohne Chirurgie für nicht operierbare Hochrisiko-PatientInnen**

**Ballonvalvuloplastie: aufgrund der Ergebnisse keine Alternative**

## 1.2 Leistungsbeschreibung

Der Zugang zur Herzklappe kann antegrad, retrograd und transapikal erfolgen. Der retrograde, femoral-arterielle Zugang ist aktuell der bevorzugte. Der Gefäßzustand determiniert aber den Zugangsweg. 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 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 Zugangswege**

### 1.3 Fragestellung, Einschlusskriterien 2008-2010

**inoperable PatientInnen  
mit schwerer  
Aortenklappenstenose**

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?

*Tabelle 1.3-1: Einschlusskriterien 2008-2010*

Population	PatientInnen mit schwerer Aortenklappenstenose
Intervention	Aortenklappenersatz ohne Chirurgie
Kontrolle	konservative Behandlung
Outcomes	Mortalität Morbidität Lebensqualität
Studiendesign	alle Studientypen mit konsekutiv eingeschlossenen Pts.

### 1.4 Wirksamkeit und Sicherheit 2008-2010

**2008-2010 19 Vorher-  
Nachher Studien ohne  
Kontrollarm**

2008 wurden 10 Vorher-Nachher Studien ohne Kontrollarm, im update 2009 4 weitere unkontrollierte Vorher-Nachher Studien und im update 2010 5 weitere unkontrollierte Vorher-Nachher Studien ausgewertet. Bei nahezu allen Studien handelte es sich um Firmenstudien der beiden Marktanbieter Edwards Lifesciences and CoreValve® (Medtronic)

Die bis dato vorliegenden Studien waren in hohem Ausmaß Feasibility Studies. Die Stärke der vorliegenden Evidenz war niedrig und zeigte bestenfalls eine Tendenz der Linderung der Symptome, bei gleichzeitig sehr hoher Mortalität. Die betroffenen PatientInnen sind sehr alt (um die 85 Jahre) und multimorbid mit sehr schlechter Prognose.

### 1.5 Empfehlungen 2008-2010

**2008-2010: Aufnahme  
in den Leistungskatalog  
nicht empfohlen**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wurde (bislang) *nicht* empfohlen, da weder Vergleichsstudien vorlagen, noch die vorhandene Evidenz (Vorher-Nachher Studien mit konsekutiven PatientInneneinschluss) ausreichend war, um den Nutzen im Verhältnis zum Risiko (Nebenwirkungen) der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

Die bisherigen Evidenzanalysen zum Minimal-invasiven perkutanen Aortenklappenersatz (DSD/ Decision Support Document 18):

Systematischer Review 2008: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/766/1/DSD\\_18.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/766/1/DSD_18.pdf)

Update 2009: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/897/1/DSD\\_18\\_Update2009.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/897/1/DSD_18_Update2009.pdf)

Update 2010: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/894/1/DSD\\_18\\_Update2010.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/894/1/DSD_18_Update2010.pdf)



## 2 Exkurs zu Markt- und Umfeldtechnologie-Entwicklung

### 2.1 TAVI-Marktentwicklung

Heute ist der Perkutane Aortenklappenersatz, in der internationalen Literatur TAVI/ Transcatheter Aortic Valve Implantation bezeichnet, wohl die sich am raschesten verbreitende Technologie in der Kardiologie. Neben den beiden in klinischen Studien erprobten Produkten EdwardsSAPIEN®/ Edwards Lifesciences und CoreValve®/ Medtronic werden bereits weitere 7 Produkte getestet.

**TAVI: sich rasch verbreitende Technologie in der Kardiologie**

Tabelle 2.1-1: Produkte in Entwicklung [1]

Device	Company	Expansion Mechanism	Valve Material	Stent Material	FIM <sup>1</sup>	Clinical Trials
Sapien	Edwards	Balloon-expandable	Pericardium	Stainless steel	2002	Yes
CoreValve	Medtronic	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2004	Yes
Paniaqua	Endoluminal Technologies Research	Balloon-expandable and self-expandable	Pericardium	Stainless steel and nitinol	2003	No
Enable	ATS (3-F)	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2005	No
AorTx	Hansen Medical	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2006	No
Direct Flow	Direct Flow Medical	Polymer-injected	Pericardium	Polymer	2006	No
Lotus	Sadra Medical	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2007	No
Perceval	Sorin Group	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2007	No
JenaValve	JenaValve Technology	Self-expandable	Pericardium	Nitinol	2007	No

In einer Marktanalyse [2] wird ein exponentielles Wachstum der perkutanen Herzklappenersatz-Therapien vorausgesagt, welches durch einer Verbreitung der Technologie auf 40% bis 2012, basierend auf Indikationsausweitung, begründet wird. Eine Prognose für die Schweiz [3] besagt, dass bei einer Inzidenz der Aortenklappensklerose von 26-35% (ein Drittel) aller über 65-jährigen (16-20% der Gesamtpopulation von 7,5 Mio) und einer Inzidenz der Aortenklappenstenose von 2% etwa 24.000 PatientInnen als Nachfrager für offenen und perkutanen Aortenklappenersatz ( $> 2,5 \text{ m/s}^2$ ) vorkommen. Bei einem steigenden Bevölkerungsanteil über 65 J im Jahr 2036, 8,2 Mio EinwohnerInnen und 3% Inzidenz gar 69.000 potentielle PatientInnen. In Deutschland erfolgten 2010 bereits 25% aller Aortenklappeneingriffe mittels TAVI [4]. Dementsprechend ist die Selektion der PatientInnen mit dem größten Nutzen von herausragender Bedeutung.

**Prognose für Schweiz: 24.000 bis 69.000 potentielle Pts mit Aortenklappenstenose**

**Selektion der PatientInnen von herausragender Bedeutung**

**u.a. durch Registerauswertungen**

**BRD 2010: TAVI bereits 25% aller Eingriffe**

Verschiedene klinische Studien, aber auch Post-marketing Register – zur Gewinnung zusätzlicher Evidenz unter Realbedingungen liefern bereits erste Ergebnisse (vgl. Kap. 3). Laufende Studien finden sich in Tabelle 2.1-2.

<sup>1</sup> FIM = First in Man

<sup>2</sup> Die Flussgeschwindigkeit durch eine normale Aortenklappe liegt zwischen 1 und 1,5 m/s.

Tabelle 2.1-2: laufende klinische TAVI Studien in der CCR- Datenbank

NCT/ ISRCTN ID	Title	Sponsors	Enrollment	Study Types	Start Date	Completion Date	URL
NCT01240902	Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis in High Risk and Very High Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement	Medtronic Vascular	1377	Interventional	40483	43040	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240902">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240902</a>
NCT01051310	Medtronic CoreValve® REDO Study	Medtronic Bakken Research Center	20	Interventional	June 2008	December 2014	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051310">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051310</a>
NCT01074658	CoreValve® Advance International Post Market Study	Medtronic Bakken Research Center	1000	Observational	March 2010	December 2016	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074658">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074658</a>
NCT01057173	Transcatheter Compared to Surgical Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis/TAVI vs SAVR	Rigshospitalet, Denmark University Hospital, Gentofte, Copenhagen Odense University Hospital Danish Heart Foundation Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research	280	Interventional	December 2009	December 2018	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057173">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057173</a>
NCT01051518	Clinical Evaluation of Percutaneous Implantation of the Medtronic CoreValve® Aortic Valve Prosthesis (18Fr-Study)	Medtronic Bakken Research Center	126	Interventional	May 2006	January 2013	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051518">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051518</a>
NCT01015612	CoreValve® System Australia/New Zealand Clinical Study	Medtronic Heart Valves Medtronic Vascular Medtronic Australasia	400	Interventional	39661	41214	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015612">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01015612</a>
NCT01113983	Transfemoral & Transapical Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial/ PREVAIL JAPAN	Edwards Lifesciences	69	Interventional	40269	March 2016	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113983">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01113983</a>
NCT01238835	Prevail TA: Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (TransApical)	Edwards Lifesciences	150	Interventional	40057	December 2015	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238835">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238835</a>
NCT00530894	THE PARTNER TRIAL: Placement of AoRtic TraNscathetER Valve Trial	Edwards Lifesciences	1040	Interventional	39173	41883	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530894">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530894</a>

NCT/ ISRCTN ID	Title	Sponsors	Enrollment	Study Types	Start Date	Completion Date	URL
NCT00820599	PREVAIL EU: Transfemoral Placement of Aortic Balloon Expandable Transcatheter Valves Trial (Europe)	Edwards Lifesciences	150	Interventional	December 2008	February 2015	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820599">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820599</a>
NCT01165827	GARY/German Aortic Valve Registry	German Aortic Valve Registry German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery- German Cardiac Society BQS Institute for Quality and Patient Safety	100000	Observational	July 2010	July 2016	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165827">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165827</a>
NCT01238497	SOURCE XT REGISTRY	Centro Cardiologico Monzino	2000	Observational	40422	December 2017	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238497">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238497</a>
NCT00986193	Transapical Transcatheter Treatment Versus Conventional Surgery in Patients With Native Aortic Valve Stenosis	University of California, Davis	200	Interventional	December 2008	December 2015	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986193">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986193</a>
ISRCTN45792044	Aortic valve replacement in high risk patients: Conventional surgery compared with catheter-based techniques	St George's Healthcare NHS Trust (UK)			40057	41152	<a href="http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45792044/45792044">http://www.controlled-trials.com/ISRCTN45792044/45792044</a>
ISRCTN2911908	New Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Guidewire	Centro Cardiologico Monzino			40330	40694	<a href="http://www.controlled-trials.com/ISRCTN2911908/2911908">http://www.controlled-trials.com/ISRCTN2911908/2911908</a>

## 2.2 Exkurs: Hybrid-Operationssaal

**Umfeldtechnologie  
findet Verbreitung  
interdisziplinäres  
Operieren  
um wirtschaftliche  
Nutzung zu  
gewährleisten ist großer  
Patientenumsatz  
notwendig**

Hybrid Operationssäle finden derzeit als (kostenintensive) Umfeldtechnologie für TAVI ebenfalls rasche Verbreitung. Aufgrund der Integration radiologischer Diagnostik im Operationssaal, sind interventionelle wie offenchirurgische Eingriffe in Hybrid-OPs möglich. Beworben werden Hybrid-OPs mit ihren interdisziplinären Möglichkeiten als sowohl Katheter-Labor wie auch Operationssaal. Die Anschaffungskosten werden mit 1 Mio Euro angegeben, die sich bei einem PatientInnenaufkommen von 1.200 p.a. in drei bis fünf Jahren amortisieren sollen [5]. Um also wirtschaftlich zu arbeiten, ist ein hoher Patientenumsatz notwendig und damit einhergehend auch Indikationsausweitungen.

Abschätzungen zu Folgewirkungen und Kosten, Vor- wie Nachteilen werden folgende genannt [6], [7]:

**Vorteil:  
Multifunktionalität  
Nachteil:  
Kosten,  
Raumbedarf  
Strahlenbelastung für  
das Personal**

- ✿ Als größter Vorteil wird die Multifunktionalität beschrieben, dass eine rasche Möglichkeit der Konversion von einem perkutanem zu einem offenen Eingriff besteht.
- ✿ Als größter Nachteil werden die Kosten (u.a. auch des interdisziplinären Teams) genannt. Aus diesem Grund wird auch ein expliziter „business plan“ zur Nutzung des Hybrid-OPs vorgeschlagen.
- ✿ Es besteht großer Platzbedarf ( $\geq 80 \text{ m}^2$ ), um zum einen die Technik/Diagnostik aber auch dem multidisziplinären Team ausreichend Bewegungsspielraum zu geben.
- ✿ Die ideale Positionierung des C-Arms des CTs ist noch unklar: „few centers have succeeded in building a well functioning hybrid room“ [6].
- ✿ Das Risiko der Strahlenbelastung für das Personal, insb. jenes, das in der Nähe des C-Arms arbeitet (u.a. AnästhesiologInnen) ist zu beachten und zu reduzieren. Es fallen zuweilen bis zu 20 CT-Aufnahmen an.
- ✿ Aufgrund der Größe und der multiplen Ausstattung besteht ein höheres Infektionsrisiko.
- ✿ Cross-Training des interdisziplinären Teams und Teamrotation, sowie Rotation der unterschiedlichen Tätigkeiten, ebenso wie
- ✿ Training mit multiplen Informationsdisplays von Angiographie, Echokardiographie und hämodynamischem Monitoring beidseits des Operationstisches umzugehen, wird als Voraussetzung stipuliert.

**Cross-Training des  
interdisziplinären  
Personals  
Training mit multiplen  
Displays zu arbeiten  
als Voraussetzungen**

**Spezialisierung in  
wenigen Zentren zur  
Amortisation**

Es ist davon auszugehen, dass in nur wenige Zentren mit Hybrid-OPs, um diese zu amortisieren, die Mehrheit der TAVI-Interventionen stattfinden werden.

### 3 Update 2011 – Fokus Sicherheit und Nebenwirkungen

Der Perkutane Aortenklappenersatz kommt bereits vielerorts trotz des Mangels an randomisierten klinischen Studien zum Einsatz. Da vor allem Sicherheitsbedenken die wissenschaftliche Diskussion leiten, wird in diesem Update ein Schwerpunkt auf die systematische Auswertung von Sicherheitsaspekten (Komplikationen, Nebenwirkungen) der Studien gelegt.

**Schwerpunkt auf Sicherheit**

#### 3.1 Literatursuche und –auswahl

#### 3.2 Fragestellung

Die Fragestellung der Vorjahre wurde für diesen „Update“ in zwei getrennte Fragestellungen zur Wirksamkeit und zur Sicherheit geteilt:

**PIKO Frage**

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

#### 3.3 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 3.3-1 zusammengefasst.

**PIKO  
Einschlusskriterien**

*Tabelle 3.3-1: Einschlusskriterien*

Population	PatientInnen mit schwerer Aortenklappenstenose
Intervention	Aortenklappenersatz ohne Chirurgie
Kontrolle	konservative Behandlung
Outcomes	Für Wirksamkeit: Lebensverlängerung, Lebensqualität Für Sicherheit: 1-Monats-/ 6-Monats-/12-Monatsmortalität, Morbidität: interventionsbedingte und nicht-interventionsbedingte Nebenwirkungen
Studiendesign	Für Wirksamkeit: RCT Für Sicherheit: alle prospektiven Studientypen mit konsekutivem Einschluss $\geq$ 50 PatientInnen

**für Wirksamkeit NUR  
Vergleichstudien (RCT)**

**für Sicherheit auch  
prospektive  
Beobachtungsstudien**

### 3.4 Literatursuche

#### systematische Literatursuche nach abgeschlossenen und laufenden klinischen Studien sowie Registern

Die systematische Literatursuche wurde am 22.12.2010 für TAVI und am 10.01.2011 für laufende klinische Studien und Register durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase
- ✿ Die Datenbanken des CRD York (DARE, NHS-EED, HTA)
- ✿ The Cochrane (CENTRAL) Register of Controlled Trials
- ✿ ClinicalTrials.gov
- ✿ WHO ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform)

#### Zeitraum 2007-2010

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2007-2010 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Tierversuche wurden ausgeschlossen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 200 bibliographische Zitate für PAK/ TAVI vor. Durch Handsuche wurden zusätzliche 22 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 222 erhöhte.

Mit den Betreibern des PARTNER-Trials, der Firma Edwards Lifesciences wurde bereits nach Publikation [8] im Oktober 2010 im November Kontakt aufgenommen. Es konnten jedoch keine zusätzlichen Informationen gewonnen werden.

### 3.5 Literaturauswahl

#### Ausschlusskriterien für Studien

Die Literatur wurde von einer Person (Autorin der Reviews 2008-2010) ausgewählt. Studien

- ✿ mit 50 oder weniger PatientInnen, oder
- ✿ die nicht explizit konsekutiv eingeschlossen wurden, oder
- ✿ keine Aussagen zu Sicherheit- und Komplikation machen, oder
- ✿ nur als Abstract vorlagen.

wurden ausgeschlossen.

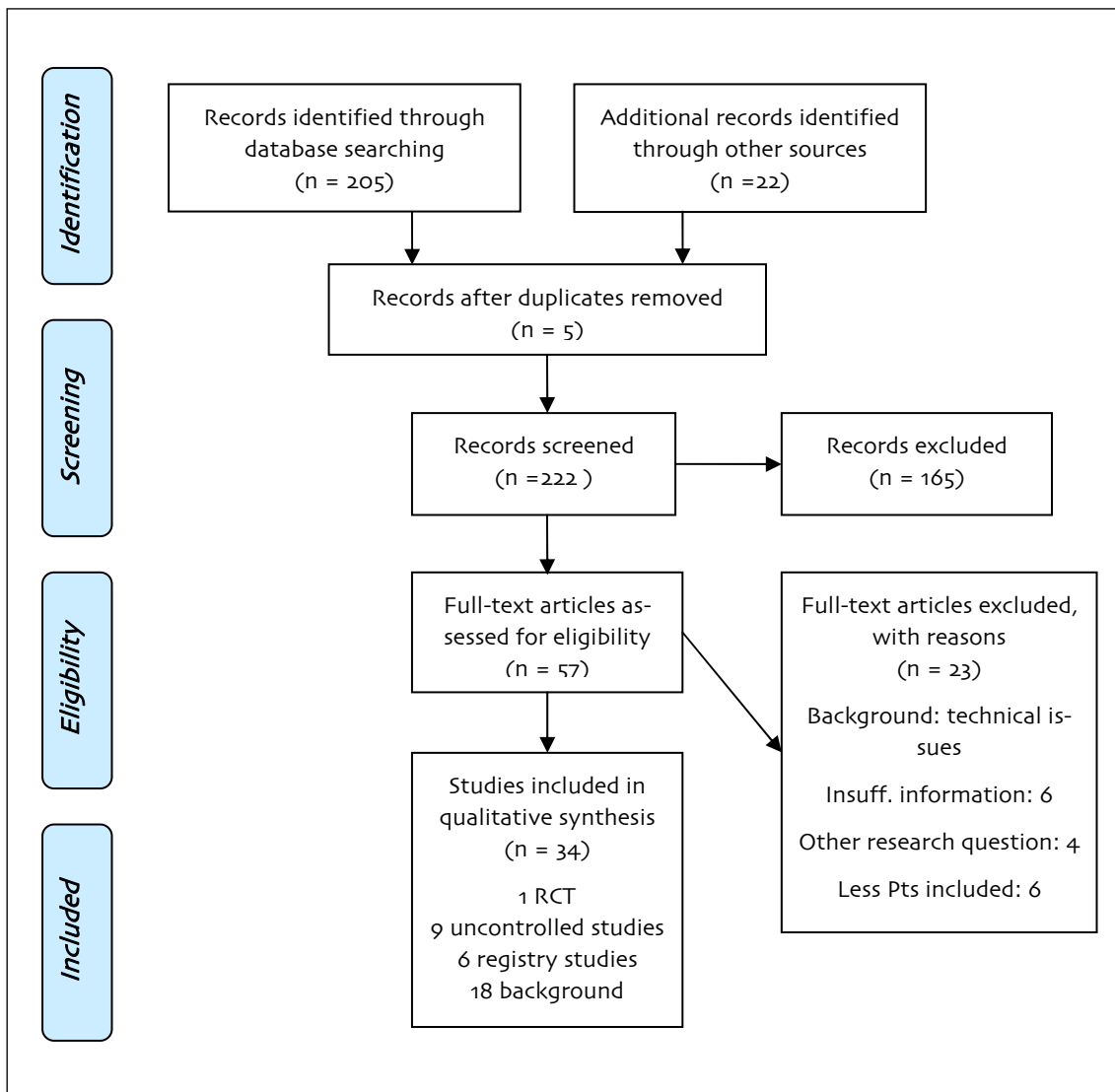


Abbildung 3.5-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

### 3.6 Beurteilung der Wirksamkeit

Derzeit liegt nur eine publizierte randomisierte Multicenterstudie (21 Zentren) zur Intervention TAVI vor [8]. Hierbei handelt es sich um eine vom Sponsor (Edwards Lifesciences) finanzierte Studie. Von 3105 gescreenten PatientInnen wurden 358 (12%) inkludiert. Haupteinschlusskriterium war, dass die PatientInnen nicht für einen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz geeignet waren. 179 PatientInnen wurden für TAVI randomisiert und 179 für konservative Therapie, welche auch die Ballonvalvuloplastie inkludierte. Die Baseline-Daten der Vergleichsgruppe sind in einigen Bereichen allerdings unterschiedlich (höherer logEuroSCORE, erhöhte Rate an COPD und Vorhofflimmern).

**1 RCT:**  
**Firmenstudie von**  
**Edwards Lifesciences**  
**3.105 gescreent**  
**358 (12%) inkludiert**

**30 Tages Mortalität:**  
TAVI 5% vs 2,8%  
Kontrollgruppe

**1-Jahres Mortalität:**  
TAVI 30,7% vs 49,7%

**schwere Schlaganfälle:**  
nach 1 Jahr:  
TAVI 7,8% vs. 3,9%,  
schwere  
Gefäßverletzungen:  
TAVI 16,2% vs 1.1%

**NYHA I + II nach 1 Jahr:**  
TAVI: 74,8% vs. 42,0%

**Linderung der  
Symptome,  
Verbesserung der  
Lebensqualität**

Die 30 Tages Mortalität betrug 5,0% in der TAVI Gruppe vs. 2,8% in der Standardtherapie Gruppe. Nach einem Jahr betrug die Mortalitätsrate 30,7% in der TAVI Gruppe und 49,7% in der Standardtherapiegruppe. Schwere Schlaganfälle wurden vermehrt in der TAVI Gruppe beobachtet. 5,0% vs. 1,1%, 30 Tage nach Randomisierung und 7,8% vs. 3,9% nach einem Jahr. Schwere Gefäßverletzungen traten in 16,2% der PatientInnen in der TAVI Gruppe auf vs. 1,1% in der Standardtherapie Gruppe. Nach einem Jahr waren 74,8% der überlebenden PatientInnen in der TAVI Gruppe in NYHA Klasse I oder II versus 42,0% der überlebenden PatientInnen in der Standardtherapiegruppe.

In den echokardiographischen Kontrollen zeigte sich eine mittel- bis höhergradige paravalvuläre Aorteninsuffizienz in der TAVI Gruppe in 11,8% nach 30 Tagen und 10,5% nach einem Jahr. Die Gesamtrate an mittel- bis höhergradiger Aorteninsuffizienz (transvalvulär und paravalvulär) betrug 15% in der TAVI Gruppe und 17% in der Standardtherapie Gruppe.

Die Ergebnisse der Studie lassen auf eine Linderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität (etwa eine NYHA-Klasse), aber auch auf eine gewisse Lebensverlängerung (Wochen bis wenige Monate) schließen. Die Nebenwirkungen (vgl. Abschnitt 3.7) sind beträchtlich.

*Tabelle 3.6-1: RCT for efficacy and safety*

<b>Author, year, reference</b>	Leon 2010 [8]
Country	Multi (21)-centre
Sponsor	Edwards Lifesciences
Number of patients	358 (I: 179; C:179)
Ø Age patients	I: 83.1±8.6, C: 83.2±8.3
Follow -up	12 months
<b>NYHA pre-intervention</b>	I: II 14 (7.8) III or IV 165 (92.2), C: II 11 (6.1) III or IV (168 (93.9)
<b>NYHA post intervention 1 year follow up</b>	I: II 127 (74.8) III or IV 43 (25.2), C: II 38 (42.0) III or IV 52 (58.0)
logistic EuroSCORE (%) median (m) or Ø	I: 26.4±17.2, C: 30.4±19.1
<b>Mortality: 30 days</b>	I: 9 (5.0%), C: 5 (2.8%)
<b>Mortality 1 year</b>	I: 55 (30.7%), C: 89 (49.7%)
<b>mean pressure gradient Ø mm Hg</b>	
baseline	I: 44.5±15.7, C: 43.0±43.0±15.3
30 days	I: 11.4 ± 7.0, C: 33.1 ± 12.6
1 year	I: 13.2 ± 11.2, C: 44.3 ± 16.1
All cause aortic insufficiency ≥ 2	
baseline	I: 35 (20%), C: 23 (13%)
30 days	I: 23 (15%), C: 21 (17%)
1 year	I: 15 (15%), C: 9 (17%)
<b>Stroke or TIA</b>	
30 days	I: 12 (6.7%), C: 3 (1.7%)
1 year	I: 19 (10.6%), C: 8 (4.5%)
<b>Major vascular complications</b>	
30 days	I: 29 (16.2%), C: 2 (1.1%)
1 year	I: 30 (16.8%), C: 4 (2.2%)
<b>new pacemaker</b>	
30 days	I: 6 (3.4%), C: 9 (5.0%)
1 year	I: 8 (4.5%), C: 14 (7.8%)

\* PatientInnen-relevante Outcomes sind grau unterlegt



### 3.7 Beurteilung der Sicherheit

Zur Beurteilung der Sicherheit wurden prospektive Beobachtungsstudien (Vorher-Nachher Studien und Register) herangezogen, die zwischen 2007 und 2010 publiziert wurden und mindestens 50 PatientInnen konsekutiv inkludiert haben. Die Studien wurden nach Klappenmodell und Zugangsart analysiert. Die Register wurden in Firmen-gesponserte Register und unabhängige Register unterteilt.

Alle eingeschlossenen Studien mit der EdwardsSAPIEN® Klappe transapikal betreffend sind in *Tabelle 3.7-1* zusammengefasst. Von den acht zunächst inkludierten Studien [9], [10],[11, 12],[13], [14], [15], [16], in denen die EdwardsSAPIEN® Klappe verwendet wurde, zeigte sich, dass in mehreren Fällen dieselben Patientenkollektive publiziert wurden. Aus diesem Grund wurden vier Studien (vgl. *Tabelle 3.7-1*) nicht weiter ausgewertet, da sich die PatientInnen bereits in anderen Studien wiederfanden. Es wurde dabei darauf geachtet, dass jeweils die Studie mit dem längsten Nachbeobachtungszeitraum analysiert wurde.

Insgesamt wird ein PatientInnenkollektiv von 453 PatientInnen nach transapikaler TAVI überblickt. Das mittlere Alter in den Studien betrug zwischen 81 und 82 Jahren mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 23,4 – 28 und einer primären Erfolgsrate von 95,8% - 100%. Die 30 Tages Mortalität lag zwischen 11,3% und 16%. Die 1-Jahres Mortalität rangierte zwischen 22% und 37%. Die Schlaganfallrate lag zwischen 0 und 4,8%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen betrug zwischen 2,3% und 13%. Zwischen 4% und 6% der PatientInnen benötigten nach transapikaler TAVI einen Schrittmacher. Die Rate einer mittel- bis höhergradigen Aorteninsuffizienz lag bei 4,3 – 17,3%.

Alle eingeschlossenen Studien die EdwardsSAPIEN® Klappe transfemoral betreffend sind in *Tabelle 3.7-2* zusammengefasst. Fünf Studien [12], [14], [15], [16, 17], die PatientInnen mit einem transfemoralem Zugang inkludierten, wurden identifiziert. Von diesen wurde eine Studie exkludiert, da sich hier wiederum dasselbe PatientInnenkollektiv wie in einer anderen Studie wiederfand.

Insgesamt wird ein PatientInnenkollektiv von 354 PatientInnen nach transfemoraler TAVI überblickt. Das mittlere Alter in den Studien betrug zwischen 76,8 und 83 Jahren mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 19,4 – 25 und einer primären Erfolgsrate von 90,5% - 100%. Die 30 Tages Mortalität lag zwischen 6% und 10%. Die 1-Jahres Mortalität lag zwischen 16,4% und 25%. Die Schlaganfallrate lag zwischen 0 und 6%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen betrug zwischen 12% und 27%. Zwischen 3,6% und 20% der PatientInnen benötigten nach transfemoraler TAVI einen Schrittmacher. Die Rate einer mittel- bis höhergradigen Aorteninsuffizienz lag bei 4,3 – 22% nach Intervention.

Alle eingeschlossenen Studien die CoreValve® Klappe (transfemoral und subclavia) betreffend sind in *Tabelle 3.7-3* zusammengefasst. Fünf Studien [18] [19-22], die PatientInnen inkludierten, die einen perkutanen Aortenklappenersatz mit einer CoreValve® Prothese erhielten, wurden identifiziert. In einer Studie [18] fanden sich dieselben PatientInnen wieder wie in zwei anderen Studien [19] [21], weshalb diese von der weiteren Analyse exkludiert wurde. Es wurde hier keine weitere Unterscheidung nach Zugangs-

Studien werden nach  
Klappenmodell,  
Zugangsart beschrieben  
Register nach Sponsor

EdwardsSAPIEN®  
transapikal

453 Pts  
EUROscore 23,4 – 28  
1-Jahresmortalität:  
22% bis 37%  
Schlaganfall:  
0 und 4,8%.

EdwardsSAPIEN®  
transfemoral

354 Pts.  
EUROscore 19,4 – 25  
1-Jahres Mortalität  
16,4% bis 25%  
Schlaganfall:  
0 und 6%.

CoreValve®  
transfemoral und  
subclavia

weg (transfemoral oder über die linke Arteria Subclavia) vorgenommen, da die Fallzahlen in der Gruppe mit Zugang über die Arteria Subclavia zu klein waren.

<p><b>850 Pts.</b>  <b>EUROscore: 20,1 – 23,1</b>  <b>1-Jahres Mortalität:</b>  <b>15,2% bis 16%.</b>  <b>Schlaganfall:</b>  <b>2,9 bis 10%</b></p>	<p>Insgesamt wird ein PatientInnenkollektiv von 850 PatientInnen nach transfemoraler CoreValve® TAVI überblickt. Das mittlere Alter in den Studien betrug zwischen 81,5 und 83 Jahren mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 20,1 – 23,1 und einer primären Erfolgsrate von 88% - 98,6%. Die 30 Tages Mortalität lag zwischen 5,4% und 12%. Die 1-Jahres Mortalität lag zwischen 15,2% und 16%. Die Schlaganfallrate lag zwischen 2,9 und 10%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen lag bei 1,8% (wurde nur in einer Studie angegeben). Zwischen 16,3% und 33,3% der PatientInnen benötigten nach transfemoraler Implantation einer CoreValve® Klappe einen Schrittmacher. Die Rate einer mittel- bis höhergradigen Aorteninsuffizienz lag bei 13,5 – 20,8%.</p>
<p><b>Firmenfinanzierte Register</b></p>	<p>In der Literatursuche fanden sich vier Publikationen basierend auf firmengesponserten Registern. Drei Register mit der EdwardsSAPIEN® Klappe und ein Register mit der CoreValve® Klappe. Alle eingeschlossenen Studien zu Firmenregistern sind in <i>Tabelle 3.7-4</i> zusammengefasst.</p>
<p><b>Register von Edwards Lifesciences (EdwardsSAPIEN®)</b></p>	<p>Zwei [23, 24] der drei EdwardsSAPIEN® Studien generieren ihre PatientInnen aus dem SOURCE Registry und eine der Studien [25] aus der PARTNER EU Studie. Insgesamt wurden in den drei Registern etwa 3.200 PatientInnen ausgewertet. Da wiederum Mehrfachpublikationen (insb. zum SOURCE Registry) zu unterschiedlichen Kohorten vorliegen, ist die genaue PatientInnezahl nicht zu sagen.</p>
<p><b>2.500 Pts in SOURCE und EU PARTNER Registries</b>  <b>EUROscore 25,7 – 33,8</b>  <b>1 Jahres Mortalität:</b>  <b>23,1% bis 50,7%</b>  <b>Schlaganfall:</b>  <b>1,5 bis 2,6%.</b></p>	<p>Das mittlere Alter in den Studien/Registern betrug zwischen 80,5 und 82,3 Jahren mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 25,7 – 33,8 und einer primären Erfolgsrate von 92,7% - 96,4%. Die 30 Tages Mortalität lag zwischen 6,3% und 18,8%. Die 1-Jahres Mortalität lag zwischen 23,1% und 50,7%. Die Schlaganfallrate lag zwischen 1,5 und 2,6%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen lag zwischen 2,4 und 16,4%. Zwischen 1,8% und 7,3% der PatientInnen benötigten nach Implantation einer EdwardsSAPIEN® Klappe einen Schrittmacher. Die Rate einer mittel- bis höhergradigen Aorteninsuffizienz lag bei 2,1 – 25%.</p>
<p><b>Register von Medtronic (CoreValve®)</b>  <b>646 Pts.</b>  <b>EUROscore 23,1</b>  <b>30 Tage Mortalität: 8%</b>  <b>Schlaganfall: 0,6%</b></p>	<p>Das mittlere Alter in der Studie/Register [26] mit 646 PatientInnen betrug 81,0 Jahre mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 23,1 und einer primären Erfolgsrate von 97,2%. Die 30 Tages Mortalität lag bei 8%. Die Schlaganfallrate lag bei 0,6%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen lag bei 1,9%. 9,3% der PatientInnen benötigten nach Implantation einer CoreValve® Klappe einen Schrittmacher. Die Rate einer mittel- bis höhergradigen Aorteninsuffizienz lag bei 13,4%.</p>

In der Literatursuche fanden sich zwei unabhängige Register, die auf Landesebene installiert wurden: Frankreich [27] und Deutschland [28]. Diese Register inkludierten jeweils beide bereits CE zertifizierten Klappen sowie die jeweils möglichen Implantationstechniken (transfemoral, transapikal, über die linke Arteria Subclavia). Die beiden eingeschlossenen Studien zu den unabhängigen Firmenregistern sind in *Tabelle 3.7-5* zusammengefasst.

Das mittlere Alter in den Studien/unabhängigen Registern mit 941 PatientInnen betrug zwischen 81,4 und 82 Jahren mit einem mittleren logarithmischen EUROscore von 20,5 – 25,6 und einer primären Erfolgsrate von 92,6% - 98,4%. Die 30 Tages Mortalität lag zwischen 12,4% und 12,7%. Längere Follow-ups liegen nicht vor. Die Schlaganfallrate lag zwischen 2,8 und 3,6%. Die Rate an schweren zugangsbedingten vaskulären und/oder Blutungskomplikationen lag zwischen 7,3 und 19,5%. Zwischen 11,8% und 39,3% der PatientInnen benötigten nach Implantation einer TAVI einen Schrittmacher.

Die rezente Evidenz zu Sicherheitsaspekten zusammenfassend ist zu beobachten, dass die klinischen Daten von insgesamt etwa 4.500 PatientInnen (RCT, Vorher-Nachher Firmenstudien sowie firmen- wie unabhängig gesponserten Registern) publiziert wurden. Überall ist die Indikation inoperable Aortenklappenstenose bei multimorbiden und betagten PatientInnen  $\geq 80$  Jahre angegeben. Die 30 Tages Mortalität beträgt 5,4-18,8% in den Beobachtungsstudien, 5% in dem RCT, die 1-Jahres Mortalität 15,2-50,7% in den Beobachtungsstudien, 30,7% im RCT, die Schlaganfallsrate rangiert zwischen 0 und 10% in den Beobachtungsstudien, 6,7% (30 Tage) und 10,6% (1 Jahr) im RCT, schwerwiegende Komplikationen machen zwischen 2,3 und 27% in den Beobachtungsstudien, 16,2 (30 Tage), 16, 8% (1 Jahr) im RCT aus.

**unabhängige Register:  
schliessen beiden  
Klappenmodelle, sowie  
unterschiedliche  
Zugangswege ein**

**941 Pts.**

**EUROscore 20,5 – 25,6**

**30 Tages Mortalität  
12,4% bis 12,7%**

**Schlaganfall:  
2,8 bis 3,6%**

**Zusammenfassung aller  
Studien**

**1 Jahresdaten**

**hohe Mortalität: 30%**

**hohe Nebenwirkungs-  
und Komplikationsrate**

**Schlaganfallrate: 10%**

**schwere  
Komplikationen: 17%**

Tabelle 3.7-1: Prospective uncontrolled studies transapical TAVI (EdwardsSAPIEN®) – safety

Author, year, reference number	Walther 2007 [9]	Walther 2010b [10]	Walther 2010c [11]	Webb 2009 [12]	Jian 2010 [13]	Rodes-Cabau 2010 [14]	Dworakowski 2010 [15]	Himbert 2009 [16]
Country	same patients as Walther b	Same patients as Walther b	Germany, Austria	same patients as Rodes Cabau 2010	same patients as Rodes Cabau 2010	Kanada	United Kingdom	France
Sponsor	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences	Edwards Life-sciences
Number of pts	59	100	168	168	71	339 177 transapical	151 84 transapical	75 24 transapical
Age of patients			82.1±5.6			81±8	82.2±0.8	82±10
EuroScore			11.3±1.8 (add.) 27±12.7 (log)			NA	23.4±1.5	28±13
STS Score			NA			10.5±6.9		18±9
Follow up (months)			1 year			1 year	1 year	10 months mean
Success rates								
Technical/ device success			161 (95.8%)			170 (96.1%)	83 (99%)	24 (100%)
Procedural success			152 (90.4)			NA	NA	NA
Safety outcomes								
Mortality								
30-day			15%			11.3%	13.1%	16%
6-months			30%					
12- months			37%			22%	29.8%	26%
Stroke			2 (1.2%)			6 (1.9%)	4 (4.8%)	0
Myocardial infarction						2 (0.7%)	0 (0%)	NA
Need for pacemaker			10 (6%)			16 (5.3%)	3 (4.5%)	1 (4%)
Renal failure requiring temporary dialysis			23 (13.4%)			8 (2.6%)	10 (11.9%)	NA
Major access site complications			NA			23 (13%)	2 (2.3%)	2 (8%)
All cause aortic insufficiency ≥ 2 at latest follow up			5%			6%	4.3%	17.3%

Tabelle 3.7-2: Prospective uncontrolled studies transfemoral TAVI (EdwardsSAPIEN®) – safety

Author, year, reference number	Webb 2009 [12]	Rodes-Cabau 2010 [14]	Dworakowski 2010 [15]	Himbert 2009 [16]	Kahlert 2009 [17]
Country	same patients as Rodes Cabau	Kanada	United Kingdom	France	Germany
Sponsor	Edwards Life sciences	Edwards Life sciences	Edwards Life sciences	Edwards Life sciences	Edwards Life sciences
Number of patients	168	339 168 transfemoral	151 67 transfemora	75 51 transfemoral	101 68 transfemoral
Age of patients		83±8	83±0.8	82±7	76.8±5.9
EuroScore		NA	19.4±1.1 (log)	25±13% (log)	20.97±11.86
STS Score		9±5.8%	NA	15±7	
Follow up (months)		1 year	1 year	10 months mean	9.4 months mean
Success rates					
Technical/device success		152 (90.5%)	65 (97%)		41 (100%)
Procedural success					
Safety outcome					
Mortality					
30-day		9.5%	6%		4 (10%)
6-months					
12- months		25%	16.4%	19%	
Stroke		1 (0.6%)	NA	3 (6%)	0%
Myocardial infarction		1 (0.6%)	0 (0%)	NA	NA
Need for pacemaker		6 (3.6%)	3 (4.5%)	3 (6%)	8 (20%)
Renal failure requiring temporary dialysis		3 (1.8%)	4 (6%)	NA	NA
Major access site complications		22 (13.1)	11 (16.4%)	6 (12%)	16 (27%)
All cause aortic insufficiency ≥ 2 at latest follow up		6%	4.3%	10 (22%)	NA

Tabelle 3.7-3: Prospective uncontrolled studies TAVI CoreValve® - Safety

Author, year, reference number	Grube 2007 [22]	Grube 2008 [21]	Buellesfeld 2010 [29]	Piazza 2009 [19]	Petronio 2010 [30]
Country	Germany, Canada	Germany, partly same patients as in Grube 2007	same patients as in Piazza 2009 and Grube 2008	Switzerland Netherlands	Italy
Sponsor	Medtronic/ CoreValve®	Medtronic/ CoreValve®	Medtronic/ CoreValve®	None	Medtronic/ CoreValve®
Number of patients	86	136		114	514
Age of patients	82.2	81.5		82.5	83
EuroScore	21.7±12.6	23.1±15.0		20.1 (log)	20.1 (log)
STS Score	NA	NA		NA	NA
Follow up (months)	30 days	1 year		30 days	6.9 months median
Success rates					
Technical/device success	88%	91.2 3 <sup>rd</sup> gen. device		NA	507 (98.6%)
Procedural success	74%			NA	NA
Safety outcome					
Mortality 30-day 6-months 12- months	10 (12%)	9.8% 16%		9.6%	5.4% 15.2%
Stroke	9 (10%)	3 (2.9%)		NA	10 (3.0%)
Myocardial infarction	1 (1%)	2 (2.0)		NA	3 (0.9%)
Need for pacemaker	NA	30 (33.3%)		NA	84 (16.3%)
Major access site complications	NA	NA		NA	9 (1.8%)
All cause aortic insufficiency ≥ 2 at latest follow up	NA	19.9%		NA	13.5% - 20.8%

Tabelle 3.7-4: Sponsored TAVI Registries (EdwardsSAPIEN® and CoreValve®) – Safety

Author, year, reference number	Thomas 2010 [23]	Thomas 2010 [23]	Lefevre 2010 [31]	Lefevre 2010 [31]	Wendler 2010 [32]	Piazza 2008 [26]
Country	SOURCE Registry, Europe	SOURCE Registry, Europe	EU Partner Trial, Europe	EU Partner Trial, Europe	SOURCE Registry, Europe	Multicenter registry
Sponsor	Edwards SAPIEN®	Edwards SAPIEN®	Edwards SAPIEN®	Edwards SAPIEN®	Edwards SAPIEN®	CoreValve®
Number of patients	1038 463 transfemoral	1038 575 transapical	130 61 transfemoral	130 69 transapical	1394	646
Age of patients	81.7	80.7	82.3	81.9	80.6±7,1	81.0
EuroScore	25.7 (log)	29.1 (log)	33.8 (log)	30.0 (log)	27.3 (log)	23.1
Follow up (months)	30 days	30 days	1 year	1 year	30 days	30 days
Success rates						
Technical/device success	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Procedural success	95.2%	92.7%	96.4%	95.4%	NA	97.2%
Safety outcome						
Mortality 30-day 6-months 12- months	6.3%	10.3%	8.2% 9.8% 21.3%	18.8% 42% 50.7%	10.7%	8.0%
Stroke	2.4%	2.6%	3.3%	1.5%	2.6%	0.6%
Myocardial infarction	NA	NA	3.3%	6%	0.4%	0.5%
Need for pacemaker	6.7%	7.3%	1.8%	3.8%	6.7%	9.3%
Major vascular access complications	10.6%	2.4%	16.4%	5.8%	1.8%	1.9%
All cause aortic insufficiency ≥ 2 at latest follow up	7.5%	2.3%	25%	25%	2.1%	13.4%

Tabelle 3.7-5: Independent (Country-) Registries TAVI (EdwardsSAPIEN and CoreValve®) – Safety

Author, year, reference number	Eltchaninoff 2010 [33]	Zahn 2010 [28]
Country	France	Germany
Sponsor	National registry	National Registry
Number of patients	244	697
Age of patients	82±7.3	81.4±6.3
EuroScore	25.6 (log)	20.5 (log)
Follow up (months)	1 month	1 month
Success rate		
Technical/device success	92.6%	98.4%
Procedural success	NA	NA
Safety outcome		
Mortality 30-day 6-months 12-months	12.7%	12.4%
Stroke	3.6%	2.8%
Myocardial infarction	NA	0.3%
Need for pacemaker	11.8%	39.3%
Major vascular access complications	7.3%	19.5%
All cause aortic insufficiency ≥ 2 at latest follow up	9.4%	17.5%

### 3.8 Stärke der Evidenz

#### Stärke der Evidenz nach GRADE

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet. GRADE benützt 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 3.8.-1 bis 3.3-2 dargestellt.



Tabelle 3.8-1: Efficacy and safety of TAVI - RCT

No of studies/patients	Design	Methodological quality	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Level of evidence
<b>Outcome: NYHA 1-year follow-up</b>							
1/ 358	RCT (179/179)	serious limitation due to possible recruitment bias*	-	yes	I: NYHA II 74.8%, NYHA III/IV 25.2% vs. C: 42.0%/ 58.0%	no	moderate***
<b>Outcome: Mortality 1 year</b>							
1/ 358	RCT (179/179)	serious limitation due to possible recruitment bias*	-	yes	I: 30.7% vs. 49.7%; ARR = 19%	no	moderate
<b>Outcome: Major vascular complications 1 year</b>							
1/ 358	RCT (179/179)	serious limitation due to possible recruitment bias*		yes	I: 16.8% vs. C: 2.2%	no	moderate
<b>Outcome: Stroke or TIA</b>							
1/ 358	RCT (179/179)	serious limitation due to possible recruitment bias*	-	yes	I: 10.6% vs.C: 4.5%	no	moderate

\* ungleiche Baseline-Charakteristika von Interventions- und Kontrollgruppe, höhere Rate an COPD, VhFli und EURO-Score Werten in der Kontrollgruppe

Tabelle 3.8-2: Safety of TAVI – uncontrolled studies and registries

o of studies/patients	Design	Methodological quality	Consistency of results	Directness	Effect size	Other modifying factors*	Level of evidence
<b>Outcome: Mortality 30 days</b>							
9/1684	prospective, uncontrolled	no limitations	yes	yes	5.4 % - 16 %	no	low*
<b>Outcome: Mortality 1 year</b>							
6/1383	prospective, uncontrolled	no limitations	yes	yes	15.2 % - 37 %	no	low
<b>Outcome: all cause aortic insufficiency</b>							
6/1383	prospective, uncontrolled	no limitations	yes	yes	4.3 % - 22 %	no	low
<b>Outcome: Stroke or TIA</b>							
8/1570	prospective, uncontrolled	no limitations	yes	yes	1.2 % - 11 %	no	low
<b>Outcome: Mortality 30 days</b>							
6/4149	registry	no limitations	yes	yes	6.3 % - 18.8 %	no	low
<b>Outcome: Mortality 1 year</b>							
1/1309	registry	no limitations	yes	yes	21.3-50.7 %	no	low
<b>Outcome: all cause aortic insufficiency</b>							
6/4149	registry	no limitations	yes	yes	2.1 % - 25 %	no	low
<b>Outcome: Stroke or TIA</b>							
6/4149	registry	no limitations	yes	yes	1,1 % - 6,6 %	no	low

\*only observational studies

### 3.9 Diskussion

Im Herbst 2010 wurde der erste RCT mit 358 PatientInnen, die mit TAVI behandelt wurden, veröffentlicht. In den letzten Jahren wurden die klinischen Daten von über 6.000 PatientInnen – in zum Teil kumulativen Publikationen – veröffentlicht. TAVI ist wohl die im Augenblick sich am raschesten verbreitende, aber auch durch die Publikationen weniger AutorInnen-Teams stark forcierte Technologie in der Kardiologie. Derzeit befinden sich 7 weitere Produkte in der klinischen Erprobung, in Deutschland erfolgten 2010 bereits 25% aller Aortenklappeneingriffe mittels TAVI [4].

Erst seit der Veröffentlichung des RCT, der 358 Hochrisiko-PatientInnen inkludiert hat, können über die Wirksamkeit Aussagen gemacht werden. Nur 12 % der gescreenten als inoperabel definierten PatientInnen qualifizierten sich für TAVI, was als wesentlicher Hinweis für die große Bedeutung der Selektion der multimorbiden und hochbetagten PatientInnen gelten kann.

Dies spiegelt sich auch in den durchgehend hohen EUROscore und STS score Werten der PatientInnen in den Studien wider. Es findet sich eine hohe 30 Tages-, und 1 Jahres Mortalität. Diese ist einerseits durch das Alter der PatientInnen sowie die große Anzahl an Co-Morbiditäten begründet. Die primäre Erfolgsrate des perkutanen Aortenklappenersatz liegt in den Studien durchwegs deutlich über 90%, bei guten postinterventionellen Gradienten über die Aortenklappe, die auch im Verlauf stabil bleiben und einer durchschnittlichen Verbesserung um eine NYHA Klasse und damit auch einer Linderung der Symptome bringen. Im RCT wurde eine Reduktion der 1-Jahresmortalität um 19% (ARR) von 49,7 auf 30,7% beobachtet. Des Weiteren befinden sich signifikant mehr PatientInnen in der TAVI Gruppe nach einem Jahr in NYHA Klasse I oder II.

Der vorliegende RCT ist aber auch kritisch zu bewerten, da Baseline-Unterschiede zwischen den Gruppen mit einer signifikant erhöhten Rate an COPD, Vorhofflimmern sowie EUROscore Werten in der Kontrollgruppe waren. Des Weiteren wurden die PatientInnen, die sich zu Beginn der Studie in NYHA Klassen III oder IV befanden, gemeinsam ausgewertet, weshalb es nicht möglich ist, zu überprüfen ob in der Kontrollgruppe mehr PatientInnen mit NYHA Klasse IV waren [8].

In den Beobachtungsstudien wird weiters eine nicht unbeträchtliche Inzidenz an mittel- bis höhergradiger Aorteninsuffizienz (nach Intervention) angegeben, die bis zu 20 % beträgt. Diese bleibt in allen Studien über den Beobachtungszeitraum stabil. Es bleibt jedoch die Frage nach der Auswirkung dieser Insuffizienzen über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum ungeklärt.

Dem *nachgewiesenen* Nutzen der Linderung stehen aber gravierende Neben- und Folgewirkungen (Schlaganfall 10%, schwere Komplikationen 17%) gegenüber. Die Kosten bleiben in diesem Review unerwähnt, da in Österreich kein Schwellwert für eine Kosten-Effektivitätsgrenze festgelegt ist.

**erster RCT im Herbst 2010 veröffentlicht**

**wenige AutorInnen-Gruppen veröffentlichen zahlreiche Artikel mit immer gleichen PatientInnen - Mehrfachpublikation**

**rasche Verbreitung von TAVI**

**Register zur Evidenz-Generierung werden empfohlen**

**RCT – Nutzen von TAVI: Reduktion der 1-Jahresmortalität um 19%**

**RCT weist Unterschiede in den Baseline Daten der Kontrollgruppe auf**

**Beobachtungsstudien: mittel- bis höhergradiger Aorteninsuffizienz (nach Intervention) bei bis zu 20% der Pts**

**dem Nutzen der Linderung stehen gravierende Risiken gegenüber**

### 3.10 Empfehlung

In *Tabelle 3.10-1* ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

*Tabelle 3.10-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage*

	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog <b>wird empfohlen</b> . (alt Empfehlung 1)
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>mit Einschränkung empfohlen</b> . (alt Empfehlung 3)
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen</i> .
	Eine <b>Aufnahme</b> in den Leistungskatalog wird <b>nicht empfohlen</b> .

Die vorhandene Evidenz deutet darauf hin, dass die untersuchte Intervention TAVI nur unter bestimmten Bedingungen wirksamer und sicherer ist als die Vergleichsintervention Standardtherapie (medikamentöse Behandlung), neue Studien und unabhängige Register werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. Eine neuerliche Evaluierung wird empfohlen.

**Bedingte Erstattung,  
zeitlich limitiert,  
verpflichtendes Register**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog ist zum derzeitigen Zeitpunkt nur unter Einschränkungen zu empfehlen:

- ✿ alle Eingriffe sollten, wie bereits im Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Kardiologie und der Österreichischen Gesellschaft für Herz-Thoraxchirurgie [34] gefordert, nur in Zentren vorgenommen werden, die sowohl über eine Abteilung für Herzchirurgie als auch eine Abteilung für Kardiologie verfügen.
- ✿ Alle Eingriffe sollten *verpflichtend* bei Refundierung in einem Register mit genauer Dokumentation der PatientInnen Daten und längerem Follow-up dargelegt werden, um Langzeitergebnisse und Informationen zur PatientInnen Selektion zu gewinnen.
- ✿ Es wird eine *bedingte Erstattung* über einen *Zeitraum von 3 Jahren* und eine Re-Evaluation 2015 vorgeschlagen

**kontrollierte  
Einführung**

Aufgrund der raschen Verbreitung der Technologie TAVI kommt hier eine kontrollierte Einführung unter der Bedingung von Dokumentation und Re-Evaluation zum Vorschlag.

## 4 Literaturverzeichnis

- [1] Chiam PT, Ruiz CE, Chiam PTL, Ruiz CE. Percutaneous transcatheter aortic valve implantation: assessing results, judging outcomes, and planning trials: the interventionalist perspective. *Jacc: Cardiovascular Interventions*. 2008 Aug;1(4):341-50.
- [2] Serruys PW. Transcatheter aortic valve implantation: state of the art. *EuroIntervention*. 2009(4):1-7.
- [3] Pilgrim T, Wenaweser P. Aortenklappenersatz bei älteren Patienten mit schwerer Aortenstenose. *Cardiovascular Medicine*. 2010;13(6):197-203.
- [4] NN. Durchschnittsalter bei Herz-OPs weiter gestiegen *Deutsches Ärzteblatt*. 2011;21. Februar([http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/44789/Durchschnittsalter\\_bei\\_Herz-OPs\\_weiter\\_gestiegen.htm](http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/44789/Durchschnittsalter_bei_Herz-OPs_weiter_gestiegen.htm)).
- [5] Horn I. Hybrid Rooms: Benefits for the Patient - Assets for the Clinic. *AXIOM innovations*. 2009;November:[www.siemens.com/healthcare-magazine](http://www.siemens.com/healthcare-magazine).
- [6] Maisano F, Michev I, Colombo A, Alfieri O. Hybrid rooms for transcatheter valve interventions: Rationale, vision and technical requirements. *Interventional Cardiology*. 2010;2(4):503-12.
- [7] Field ML, Sammut J, Kuduvali M, Oo A, Rashid A. Hybrid theatres: Nicety or necessity? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2009;102(3):92-7.
- [8] Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607.
- [9] Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, et al. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: multicenter experience. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11 Suppl):I240-5.
- [10] Walther T, Schuler G, Borger M, Kempfert J, Seeburger J, Rückert Y, et al. Transapical aortic valve implantation in 100 consecutive patients: comparison to propensity-matched conventional aortic valve replacement. *European Heart Journal*. 2010;31:1398-403.
- [11] Walther T, Kasimir MT, Doss M, Schuler G, Simon P, Schächinger V, et al. One-year interim follow-up of the TRAVERCE trial: the initial feasibility study for trans-apical aortic-valve implantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;2010 Jul 14. [Epub ahead of print].
- [12] Webb JG, Altwegg L, Boone RA, Cheung A, Jian Y, Liechtenstein S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation. Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes. *Circulation*. 2009(119):3009-16.
- [13] Jian Y, Cheung A, Liechtenstein S, Nietlispach F, Albugami S, Masson JB, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation: follow-up to 3 years. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010;139(5):1107-13.
- [14] Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Mar 16;55(11):1080-90.

- [15] Dworakowski R, MacCarthy PA, Monaghan M, Redwood S, El-Gamel A, Young C, et al. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis-a new paradigm for multidisciplinary intervention: A prospective cohort study. *American Heart Journal*. 2010;160(2):237-43.
- [16] Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Detaint D, et al. Results of Transfemoral or Transapical Aortic Valve Implantation Following a Uniform Assessment in High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(4):303-11.
- [17] Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, et al. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz*. 2009 Aug;34(5):398-408.
- [18] Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J*. 2010 Apr;31(8):984-91.
- [19] Piazza N, van Gameren M, x00Fc, ni P, Wenaweser P, Carrel T, et al. A comparison of patient characteristics and 30-day mortality outcomes after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement for the treatment of aortic stenosis: a two-centre study. *Eurointervention*. 2009 Nov;5(5):580-8.
- [20] Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F, et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circ Cardiovasc Interv*. 2010 Aug;3(4):359-66.
- [21] Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, et al. Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ*. 2008 Dec;1(3):167-75.
- [22] 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jul 3;50(1):69-76.
- [23] Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lef, x00E, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation*. 2010 Jul 6;122(1):62-9.
- [24] Wendler O, Walther T, Schroefel H, Lange R, Treede H, Fusari M, et al. The SOURCE Registry: what is the learning curve in trans-apical aortic valve implantation? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Dec 21.
- [25] Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):148-57.
- [26] Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *Eurointervention*. 2008 Aug;4(2):242-9.

- [27] Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011 Jan;32(2):191-7.
- [28] Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, et al. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *European Heart Journal*. 2011;32(2):198-204.
- [29] Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success - the Siegburg-Bern experience. *European Heart Journal*. 2010;31:984-91.
- [30] Petronio AS, DeCarlo M, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F, et al. Safety and Efficacy of the Subclavian Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation With the CoreValve Revalving System. *Cir Cardiovasc Interv*. 2010;3:359-66.
- [31] Lefevre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *European Heart Journal*. 2010;doi: 10.1093/eurheartj/ehq427  
First published online: November 12, 2010
- [32] Wendler O, Walther T, Schröfel H, Lange R, Treede H, Fusari M, et al. The SOURCE-Registry: What is the learning curve in trans-apical aortic valve implantation? *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2010;2010 Dec 21. [Epub ahead of print].
- [33] Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European Heart Journal*. 2011(32):191-7.
- [34] Wissner W, Gabriel H, Mächler H, Maier R, Maurer E, Müller L, et al. Positionspapier der ÖKG und ÖGTHC zu katheterunterstützten Herzklappeninterventionen.  
[http://www.atcardio.at/fileadmin/content\\_atcardio/img/newsletter/Positionspapier-%C3%96KG%2B%C3%96GTHC-2010.pdf](http://www.atcardio.at/fileadmin/content_atcardio/img/newsletter/Positionspapier-%C3%96KG%2B%C3%96GTHC-2010.pdf).