

Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen

Teil 2. Behandlung

Thomas Christen^{a, b}, René Lerch^a, Pedro Trigo Trindade^{a, c}

^a Service de Cardiologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

^b Center of Vascular Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston

^c Klinik für Kardiologie, UniversitätsSpital Zürich



Quintessenz

- Die einzige wirksame Behandlung einer schweren Aortenstenose bleibt auch heute noch die Chirurgie.
- Durch die Einführung des Belastungstests in der Betreuung von Patienten mit einer Aortenstenose ist es möglich geworden, die Indikation zur operativen Behandlung in einer Subgruppe von asymptomatischen Patienten zu stellen. Ebenso lassen sich mit Hilfe der Dobutamin-Echokardiographie unter den Patienten, welche eine Aortenstenose mit geringem Druckgradienten vorweisen, diejenigen identifizieren, die von einem Aortenklappenersatz profitieren können.
- Gegenwärtig setzt man grosse Hoffnungen auf neue Verfahren zur perkutanen Implantation von Aortenklappen, womit man möglicherweise in naher Zukunft bisher inoperable Patienten behandeln kann.

Summary


Adult aortic valvular stenosis. Part 2. Treatment

- *At present surgery remains the only effective treatment for severe aortic stenosis.*
- *Progress has been made in the care of patients with aortic stenosis by the use of exercise testing, which has widened the surgical indication to a subgroup of asymptomatic patients. Similarly, dobutamine echocardiography achieves a better stratification of patients with low-gradient aortic stenosis, by identifying patients who will benefit from valve replacement.*
- *Percutaneous aortic valve implantation is a promising new therapeutic approach, which could afford relief for inoperable patients in the near future.*

Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz

Schwere Aortenstenose mit Symptomen

Die einzige wirksame Behandlung der Aortenstenose (AS) ist der chirurgische Aortenklappenersatz. Es existieren verschiedene Empfehlungen hinsichtlich des besten Zeitpunkts für diese Intervention. Ohne chirurgischen Eingriff haben Patienten mit einem oder mehreren der Kardinalsymptome eine schlechte Prognose. Der Aortenklappenersatz bringt eine Verbesserung der Symptome und eine Verlängerung der Lebensdauer [17]. In einer retrospektiven Studie mit 144 symptomatischen Fällen resultierte für jene 125 Patienten mit einem Aortenklappen-

ersatz eine Drei-Jahres-Überlebensrate von 85%, für die 19 Patienten ohne chirurgische Behandlung jedoch bloss eine solche von 21% [17]. Angesichts dieser Resultate sollten alle symptomatischen Patienten mit einer schweren AS einen chirurgischen Aortenklappenersatz erhalten (Abb. 3 )

Schwere asymptomatische Aortenstenose

Bei asymptomatischen Patienten ist die Indikationsstellung zur operativen Behandlung dagegen schwieriger. Wenn keine schwere AS vorliegt, das heisst, wenn die Klappenoberfläche $>1 \text{ cm}^2$ oder $>0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ beträgt, ist kein Aortenklappenersatz indiziert und es genügt, den Patienten klinisch und echokardiographisch zu überwachen (Abb. 3). Anders stellt sich die Situation bei asymptomatischen Patienten mit einer schweren AS, das heisst mit einer Klappenoberfläche von $<1 \text{ cm}^2$ oder von $<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ dar. In einer neueren Studie waren Fälle von plötzlichem Herztod vor einem Auftreten von Symptomen selten (etwa 1% pro Jahr), was bedeuten würde, dass ein Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patienten nicht nötig ist. Allerdings war eine Gruppe von asymptomatischen Patienten mit erhöhtem Risiko aus dieser Studie ausgeschlossen, nämlich ältere Patienten, die eine erhöhte maximale Klappendurchflussgeschwindigkeit zeigten und bereits vor einem Auftreten von Symptomen einen Aortenklappenersatz erhalten hatten. Daten aus einem aktuellen europäischen Register zeigen ebenfalls, dass zahlreiche Kardiologen sich bereits bei asymptomatischen Patienten für einen Aortenklappenersatz entscheiden [18]. Die Methode der Wahl, um unter den asymptomatischen Patienten diejenigen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren, ist der Belastungstest. Gestützt auf Daten aus neueren Studien hat die Europäische Gesellschaft für Kardiologie Empfehlungen zur Behandlung asymptomatischer Patienten herausgegeben. Als asymptomatisch gilt ein Patient, der in der Lage ist, 80% der theoretisch erreichbaren Herzfrequenz zu erreichen, ohne Symptome zu entwickeln. Es gibt drei Situationen, in denen man einem Patienten mit schwerer AS einen Aortenklappenersatz empfiehlt: 1. bei einer pathologischen Reaktion

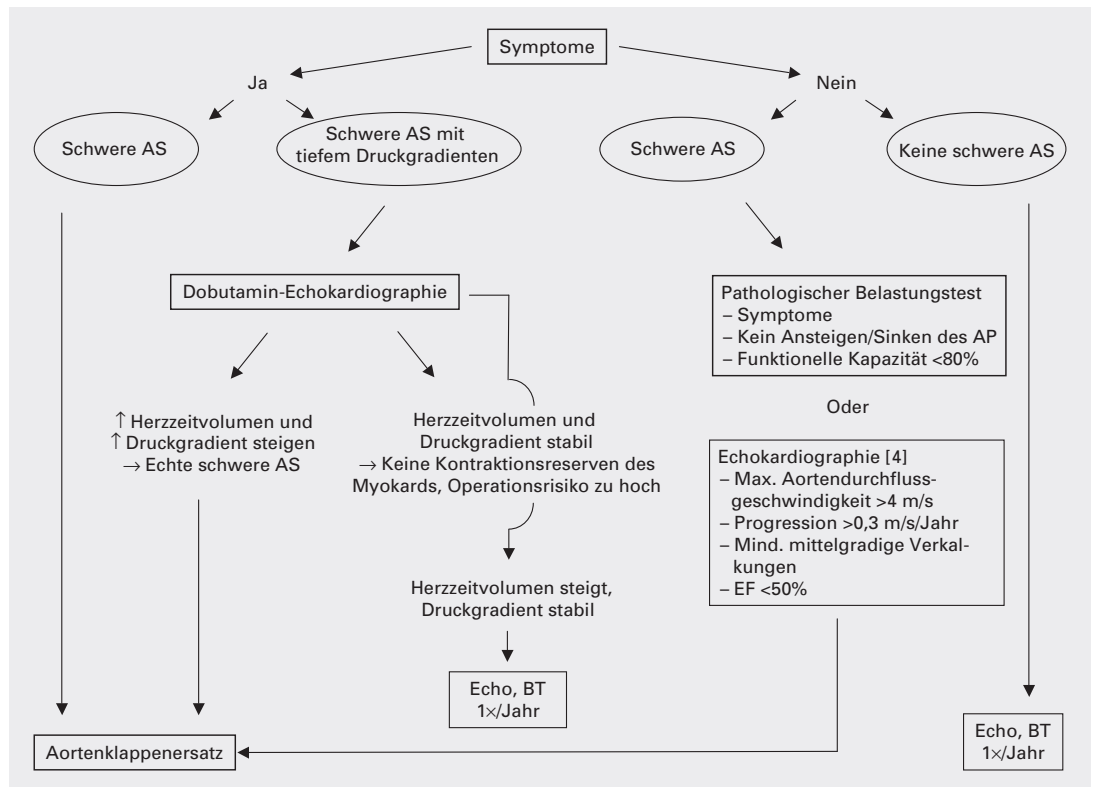


Abbildung 3

Operationsindikation bei Patienten mit Aortenstenose. Eine Operationsindikation ist gegeben bei schwerer AS mit Symptomen. Bei schwerer AS ohne Symptome ist es möglich, mittels Belastungstest und Echokardiographie diejenigen Patienten zu erkennen, die von einem Aortenklappenersatz profitieren können. Bei einer AS mit geringem Druckgradienten können durch eine Dobutamin-Echokardiographie die Patienten mit einer echten schweren AS identifiziert werden [19]. Anmerkung: Der Schweregrad der AS resultiert aus der Berechnung der Aortenklappenoberfläche.

Abkürzungen: AS = Aortenstenose, BT = Belastungstest, AP = arterieller Blutdruck, EF = Auswurfraction des linken Ventrikels.

auf Belastung (klinisch positiver Test, arterieller Blutdruck steigt nicht an oder fällt sowie geringe Belastungsfähigkeit); 2. bei schwerer Verkalkung der Aortenklappe, einer maximalen Geschwindigkeit von >4 m/s in der Aorta oder einer Zunahme dieser Geschwindigkeit von $>0,3$ m/s pro Jahr; 3. bei einer Auswurfraction von $<50\%$ (was bei asymptomatischen Patienten selten vorkommt) (Abb. 3). Überdies wird die chirurgische Behandlung auch bei schwerer Hypertrophie (Wanddicke des linken Ventrikels >15 mm) ohne arterielle Hypertonie oder bei schwerer ventrikulärer Arrhythmie empfohlen, wenn auch die Evidenz hierfür etwas tiefer ist.

Wahrscheinlich werden diese Empfehlungen je nach den Erfahrungen, die man in Zukunft mit dem Belastungstest bei den entsprechenden Patienten macht, wieder modifiziert. Zwecks einer noch besseren Klassifizierung dieser Patienten setzt man grosse Hoffnungen auf das kardiale natriuretische Peptid BNP (brain natriuretic peptide), denn dessen Serumspiegel scheint parallel zum Auftreten von Symptomen anzusteigen [19].

Schwere Aortenstenose mit geringem Druckgradienten

Wie bereits erwähnt, kann bei Patienten mit einer AS und einer Dysfunktion des linken Ventrikels (Auswurfraction von $<35\%$) auch bei einer schweren Stenose ein geringer transvalvulärer Druckgradient vorliegen (d.h. weniger als 30 mm Hg bei einer Klappenoberfläche von <1 cm² oder $<0,6$ cm²/m²). Patienten mit schwerer Stenose und tiefem Gradienten weisen eine erhöhte peri- und postoperative Mortalität auf; je kleiner der Druckgradient, desto mehr sinkt auch die Aussicht auf eine klinische Normalisierung nach dem Klappenersatz. In einer Studie mit 52 Patienten betrug die Operationsmortalität 21%, und 50% starben innerhalb der ersten fünf Jahre nach dem Eingriff [20]. Trotz dieser Ergebnisse empfiehlt man bei den meisten dieser Patienten die Operation, denn die Resultate der chirurgischen Behandlung sind immer noch besser als diejenigen bei konservativem Vorgehen [21]. Es ist daher wichtig, den zu erwartenden Nutzen und das Risiko der Operation bei diesen Patienten unter Berücksichtigung des Schweregrades der Stenose, der Kontraktionsreserve des Myokards und einer allfälligen be-

gleitenden Koronarerkrankung sorgfältig gegeneinander abzuwägen.

Die Methode der Wahl für diese Abklärung ist heute die Dobutamin-Echokardiographie (Abb. 3). Wenn unter Dobutamin das Herzzeitvolumen und der Druckgradient an der Klappe proportional zunehmen, dann handelt es sich um eine schwere fixierte AS, und ein Aortenklappenersatz ist indiziert. Wenn dagegen bei zunehmendem Herzzeitvolumen der Druckgradient konstant bleibt, bedeutet das, dass die Klappenöffnung sich erweitert, was eine schwere Aortenklappenstenose ausschliesst (dieser Zustand wird in der Literatur oft als «Pseudostenose» bezeichnet). Bei solchen Patienten ist ein Aortenklappenersatz nicht indiziert und es genügt, sie mittels Echokardiographie und Funktionstests zu überwachen. In einer dritten Gruppe von Patienten schliesslich beobachtet man weder eine Zunahme des Herzzeitvolumens noch ein signifikantes Ansteigen des Druckgradienten, was als Anzeichen für eine fehlende Kontraktionsreserve des Myokards gewertet werden muss. In diesen Fällen ist ein Aortenklappenersatz nicht zu empfehlen, denn die Operationsrisiken sind sehr hoch, und eine Besserung des klinischen Zustandes ist nicht zu erwarten [22]. Eine zusätzliche koronare Herzkrankheit erhöht das Operationsrisiko und die postoperative Mortalität [20]. Zusammenfassend lässt sich festhalten: Patienten mit einer schweren AS und einem geringen Druckgradienten können von einem Aortenklappenersatz profitieren mit Ausnahme von jenen, deren Klappenöffnung sich nach inotroper Stimulation des Myokards deutlich vergrössert, sowie jenen, bei denen keine Kontraktionsreserve des Myokards vorhanden ist.

Operationsmorbidity und -mortality

Mit Hilfe einer grossen Datenbank wurden die postoperative Morbidity und Mortality bei mehr als 60000 Patienten analysiert, die zwischen 1994 und 1997 operiert worden waren. Von diesen hatte rund die Hälfte lediglich einen Aortenklappenersatz erhalten, bei den anderen waren zusätzlich einer oder mehrere Bypassgrafts eingesetzt worden [23]. Letztere hatten eine höhere Inzidenz von postoperativen Komplikationen, wie zum Beispiel zerebrovaskuläre Vorfälle oder eine verlängerte künstliche Beatmung. Auch die Operationsmortality war bei diesen Patienten höher (6,8 vs. 4% bei jenen, die nur einen Aortenklappenersatz erhalten hatten) [23]. Zu den wichtigsten Faktoren, welche die Überlebensrate nach einem Aortenklappenersatz beeinflussen, gehören das Alter des Patienten, die Funktionsstufe gemäss der NYHA (New York Heart Association), die Funktion des linken Ventrikels, das Vorliegen einer Stenose mit

geringem Druckgradienten sowie die Anzahl der im jeweiligen Krankenhaus durchgeführten Eingriffe. Man hat auch festgestellt, dass die Resultate bei notfallmässigen Eingriffen, bei konkomitierendem akutem Infarkt oder Niereninsuffizienz sowie bei chirurgischen Revisionen schlechter sind.

Zunehmend erhalten auch ältere Patienten einen Aortenklappenersatz, denn das Alter scheint für den unmittelbaren Operationserfolg nicht wesentlich zu sein. In einer retrospektiven Studie mit 1100 über 80jährigen Patienten beobachtete man eine kardial verursachte Mortality von 4% und eine globale Mortality von 6,6% [24]. Todesfälle nach dem 30. postoperativen Tag waren in 70% der Fälle auf nichtkardiale Ursachen zurückzuführen. Eine weitere Studie, die 2359 Patienten umfasste, hat ebenfalls bestätigt, dass ältere Patienten eine ausgezeichnete altersbereinigte Überlebensrate haben können [25].

Präoperative Abklärung und Überwachung

Es ist unerlässlich, nach begleitenden Herzanomalien zu suchen, die allenfalls weitere chirurgische Massnahmen erfordern könnten, zum Beispiel einem Mitralklappenfehler, einer poststenotischen Dilatation der Aortenwurzel bzw. Aorta ascendens oder einer Koronarerkrankung. Wichtig ist ebenfalls, die Funktion des linken Ventrikels abzuklären; auch wenn eine schwere Einschränkung der Kontraktionsfähigkeit für sich allein noch kein Hindernis für einen Aortenklappenersatz bedeutet, so geht damit doch ein erhöhtes Operationsrisiko einher. Zur präoperativen Abklärung gehören ferner eine Lungenfunktionsprüfung, ein Doppler-Sonogramm der Halsgefässe zum Ausschluss von Stenosen an den Karotiden sowie eine Nierenfunktionsprüfung. Schliesslich muss systematisch nach Infektionsherden gesucht werden, insbesondere im Zahn- und im ORL-Bereich.

Patienten mit einer Dysfunktion des linken Ventrikels und einer Herzdekomensation sowie Patienten mit einer instabilen Angina können hämodynamisch instabil sein und ein hohes operatives Mortalitätsrisiko aufweisen. Gerade bei diesen Patienten besteht die Gefahr, dass sich die Dekompensation unter einer medikamentösen Behandlung noch verschlimmert. Eine Studie bei 25 Patienten mit schwerer AS und Dysfunktion des linken Ventrikels zeigte eine signifikante Erhöhung des Herzindex und der Auswurfraction sowie einen verminderten Gefässwiderstand im systemischen Kreislauf nach einer Perfusion von Nitroprussid [26]. Wegen der Gefahr einer Hypotonie und eines Kreislaufkollapses ist bei einem solchen Vorgehen eine enge Kreislaufüberwachung wichtig. Es ist nicht bekannt,

ob sich damit die Resultate der chirurgischen Behandlung verbessern lassen.

Mit einer perkutanen Dilatation der Aortenklappen mittels Ballon, wie sie von Cribier et al. beschrieben wurde [27], lassen sich der Druckgradient bei Patienten mit AS und kardiogenem Schock senken und die Symptome vor einem chirurgischen Aortenklappenersatz mildern. Allerdings ist dieses Verfahren mit einer Komplikationsrate von 10–20% belastet, unter anderem kann es zu zerebrovaskulären Insulten, einem Myokardinfarkt oder einer deutlichen Aorteninsuffizienz kommen. Ein solcher Eingriff ersetzt den chirurgischen Aortenklappenersatz beim Erwachsenen nicht, kann jedoch als Überbrückungslösung bis zur Operation oder als Palliativtherapie bei inoperablen Patienten nützlich sein. Kürzlich wurde auch die perkutane Implantation einer künstlichen Herzklappe am Ort der natürlichen stenosierten Klappe vorgeschlagen [28]. Bei acht inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer AS liess sich mit diesem Verfahren eine rasche Verbesserung der globalen und regionalen systolischen Funktion des linken Ventrikels erreichen [29]. Die Zukunft wird zeigen, ob diese Technik eine gute Alternative zum chirurgischen Vorgehen bei inoperablen Patienten mit schwerer symptomatischer AS darstellt.

Auswahl der Herzklappenprothese: mechanische oder biologische Prothese

Für den Aortenklappenersatz werden sowohl mechanische als auch biologische Prothesen verwendet. Die mechanischen Prothesen haben den Vorteil, dass sie länger halten, sind aber dafür mit einem höheren Risiko für thromboembolische oder hämorrhagische Komplikationen verbunden, weil eine lebenslange Antikoagulation notwendig ist. Bei den Bioprothesen liegt der Vorteil darin, dass man die Antikoagulation im Verlauf des sechsten postoperativen Monats absetzen kann, dafür haben sie aber eine deutlich kürzere Lebensdauer als die mechanischen Prothesen. Bioprothesen sind bei Patienten indiziert, bei denen sich eine Antikoagulation entweder vorübergehend (wie z.B. bei Frauen im gebärfähigen Alter) oder dauerhaft nicht durchführen lässt, überdies bei Patienten mit schlechter Compliance und bei Personen über 65 Jahren, bei denen keine Risikofaktoren für eine thromboembolische Erkrankung vorliegen.

Eine Alternative für Patienten unter 50 Jahren, bei denen eine optimale Hämodynamik angestrebt wird, ist die autologe Transplantation der Pulmonalklappe nach Ross: die Pulmonalklappe des Patienten wird an die Stelle der nativen Aor-

tenklappe eingesetzt (autologes Transplantat) und durch ein homologes Transplantat ersetzt. Da das Verfahren nach Ross komplizierter ist und länger dauert als ein einfacher Aortenklappenersatz, ist sein Einsatz bei älteren Patienten umstritten [30].

Schlussfolgerungen und Ausblick

Es ist bemerkenswert, dass man die Ätiologie der erworbenen AS beim Erwachsenen trotz deren zunehmender Häufigkeit in industrialisierten Ländern noch immer relativ schlecht versteht. Erst seit kürzerer Zeit wird davon ausgegangen, dass bei der Pathogenese der AS dieselben Risikofaktoren eine Rolle spielen wie bei der Atherosklerose. Die Aortenklappensklerose stellt vermutlich ein Frühstadium eines chronischen immunologischen oder entzündlichen Prozesses dar, der über bislang noch kaum geklärte Mechanismen zu einer AS führen kann. Es ist wichtig, Genaueres über diese Risikofaktoren für die Entwicklung und das rasche Fortschreiten der AS herauszufinden. Die Hypothese, dass die Entzündung den Nährboden für die Pathogenese liefert und dass LDL-Cholesterol bei diesem Vorgang eine Rolle spielt, rechtfertigt die Prüfung, ob Statine das Fortschreiten der AS verlangsamen können.

Während des letzten Jahrzehnts hat sich die Technik der Echokardiographie laufend weiterentwickelt, wodurch die diagnostischen Möglichkeiten bei der AS wesentlich besser geworden sind. Die aktuellen Fortschritte beim Herz-MRT erlauben es, diese Technik nicht nur als Alternative für die Echokardiographie bei Patienten mit schlechtem akustischem Fenster einzusetzen, sondern damit auch zahlreiche assoziierte Anomalien, die mit der AS einhergehen können, näher abzuklären. Die Zahl dieser Untersuchungen wird daher in den nächsten Jahren zweifellos steigen.

Für die weitere Abklärung von Patienten mit AS bedeutet die Anwendung des Belastungstests einen wesentlichen Fortschritt. Dank dieser Untersuchung ist es möglich geworden, die Indikation zur Operation auf eine bestimmte Gruppe von asymptomatischen Patienten auszudehnen. Durch die Dobutamin-Echokardiographie lassen sich diejenigen Patienten zuverlässiger identifizieren, die eine AS mit geringem Druckgradienten vorweisen und von einem Aortenklappenersatz profitieren können.

Bei den therapeutischen Methoden setzt man zurzeit grosse Hoffnungen auf ein neues Verfahren zur perkutanen Implantation von Aortenklappen. Mittels solcher Techniken könnte in naher Zukunft vielleicht auch inoperablen Patienten geholfen werden.

Literatur

- 17 Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105–10.
- 18 Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231–43.
- 19 Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884–90.
- 20 Connolly HM, Oh JK, Schaff HV, Roger VL, Osborn SL, Hodge DO, et al. Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients. *Circulation* 2000;101:1940–6.
- 21 Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1356–63.
- 22 Monin JL, Quere JP, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319–24.
- 23 Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:885–92.
- 24 Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry. *Circulation* 1997;96:3403–8.
- 25 Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:747–56.
- 26 Khot UN, Novaro GM, Popovic ZB, Mills RM, Thomas JD, Tuzcu EM, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. *NEJM* 2003;348:1756–63.
- 27 Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63–7.
- 28 Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006–8.
- 29 Bauer F, Eltchaninoff H, Tron C, Lesault PF, Agatiello C, Nercolini D, et al. Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 2004;110:1473–6.
- 30 Oury JH. Clinical aspects of the Ross procedure: indications and contraindications. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:328–35.

Korrespondenz:

Dr. med. Pedro Trigo Trindade
Klinik für Kardiologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
pedro.trigotrindade@usz.ch