

# **Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf**

Aus dem  
Universitären Herzzentrum Hamburg

## **Prädiktoren und klinische Ergebnisse nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation unter Verwendung verschiedener Herzklappenprothesen nach den standardisierten Endpunkten des *Valve Academic Research Consortium***

Dissertationsschrift

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die medizinische Fakultät

der Universität Hamburg

vorgelegt von

Matthias Linder

aus Hamburg

2013

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät Hamburg am:

04.06.2014

Veröffentlicht mit der Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzender:

Prof. Dr. Dr. H. Reichenspurner

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

PD Dr. H. Treede

Diese vorliegende Untersuchung wurde bereits in der Zeitschrift „Catheterization and Cardiovascular Interventions“ veröffentlicht:

Seiffert M, Schnabel R, Conradi L, Diemert P, Schirmer J, Koschyk D, **Linder M**, Kersten JF, Grosser A, Wilde S, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H: Predictors and outcome after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. (21. November 2012, Catheterization and Cardiovascular Interventions, doi: 10.1002/ccd.24751)

Meiner lieben Familie

# 1 Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
<b>3.1</b>	<b>ÄTIOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE UND VERLAUF DER AORTENKLAPPENSTENOSE</b>	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>KLASSISCHE THERAPIE DER AORTENKLAPPENSTENOSE</b>	<b>12</b>
<b>3.3</b>	<b>HISTORISCHER ABRISS</b>	<b>13</b>
3.3.1	ERSTE KATHETERGESTÜTZTE AORTENKLAPPENIMPLANTATION	13
3.3.2	ENTWICKLUNG DER PROZEDUR	14
<b>3.4</b>	<b>PROTHESEN ZUR KATHETERGESTÜTZTEN AORTENKLAPPEN-IMPLANTATION</b>	<b>15</b>
3.4.1	EDWARDS SAPIEN XT	15
3.4.2	MEDTRONIC COREVALVE REVALVING SYSTEM	16
<b>3.5</b>	<b>WEITERE TRANSKATHETER-HERZKLAPPENPROTHESEN</b>	<b>17</b>
3.5.1	JENAVALVE	17
3.5.2	SYMETIS ACURATE	18
<b>3.6</b>	<b>ZUGANGSWEGE FÜR DIE TAVI</b>	<b>18</b>
3.6.1	TRANSFEMORAL (TF)	19
3.6.2	TRANSAPIKAL (TA)	20
3.6.3	TRANSAORTAL, TRANSSUBCLAVICULAR UND TRANSAXILLAR	20
<b>3.7</b>	<b>EVIDENZ UND ERGEBNISSE DER TAVI</b>	<b>21</b>
<b>3.8</b>	<b>VORGEHEN AM UNIVERSITÄREN HERZZENTRUM HAMBURG</b>	<b>24</b>
3.8.1	AKE ODER TAVI?	24
3.8.2	WELCHE HERZKLAPPENPROTHESE FÜR WELCHEN PATIENTEN?	25

<b>3.9</b>	<b>WAS IST DAS <i>VALVE ACADEMIC RESEARCH CONSORTIUM (VARC)</i> UND WARUM</b>	
	GIBT ES DIESES KONSORTIUM?	27
<b>4</b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>29</b>
<b>4.1</b>	<b>PATIENTENAUSWAHL UND TAVI PROZEDUR</b>	<b>29</b>
<b>4.2</b>	<b>PROSPEKTIVE DATENERHEBUNG</b>	<b>31</b>
4.2.1	PRÄOPERATIV	31
4.2.2	PERIOPERATIV	31
4.2.3	BEI ENTLASSUNG	32
4.2.4	NACHSORGEUNTERSUCHUNGEN	32
<b>4.3</b>	<b>DEFINITION DER ENDPUNKTE GEMÄß VARC</b>	<b>33</b>
4.3.1	MORTALITÄT	33
4.3.2	MYOKARDINFARKT	33
4.3.3	SCHLAGANFALL	34
4.3.4	BLUTUNGEN	34
4.3.5	AKUTES NIERENVERSAGEN	35
4.3.6	GEFÄß- UND ZUGANGSKOMPLIKATIONEN	36
4.3.7	<i>DEVICE SUCCESS</i>	37
4.3.8	SICHERHEITSENDPUNKT	38
<b>4.4</b>	<b>RETROSPEKTIVE STATISTIK</b>	<b>38</b>
<b>5</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>40</b>
<b>5.1</b>	<b>PRÄOPERATIVE PARAMETER</b>	<b>40</b>
<b>5.2</b>	<b>PERIOPERATIVE ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
<b>5.3</b>	<b>KARDIOVASKULÄRE UND GESAMTMORTALITÄT</b>	<b>45</b>
<b>5.4</b>	<b>MYOKARDINFARKT</b>	<b>48</b>
<b>5.5</b>	<b>SCHLAGANFALL</b>	<b>49</b>
<b>5.6</b>	<b>BLUTUNGEN</b>	<b>50</b>

<b>5.7</b>	<b>AKUTES NIERENVERSAGEN</b>	<b>50</b>
<b>5.8</b>	<b>DAUERHAFTE SCHRITTMACHERIMPLANTATION</b>	<b>51</b>
<b>5.9</b>	<b>ZUGANGSKOMPLIKATIONEN</b>	<b>51</b>
<b>5.10</b>	<b>KOMBINIERTER 30 TAGE SICHERHEITSENDPUNKT</b>	<b>52</b>
<b>5.11</b>	<b><i>DEVICE SUCCESS</i>, KLAPPENFUNKTION UND KLINISCHE EVALUATION</b>	<b>52</b>
<b>5.12</b>	<b>PRÄINTERVENTIONELLE PARAMETER ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE GESAMTMORTALIÄT NACH EINEM JAHR</b>	<b>56</b>
<b>5.13</b>	<b>VARC-ENDPUNKTE ALS PRÄDIKTOREN FÜR DIE GESAMTMORTALITÄT NACH EINEM JAHR</b>	<b>59</b>
<b>5.14</b>	<b>IMPLANTATIONSERFAHRUNGEN</b>	<b>60</b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b><u>61</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b><u>75</u></b>
<b><u>8</u></b>	<b><u>ABSTRACT</u></b>	<b><u>78</u></b>
<b><u>9</u></b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>80</u></b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>DANKSAGUNG</u></b>	<b><u>88</u></b>
<b><u>11</u></b>	<b><u>LEBENS LAUF</u></b>	<b><u>89</u></b>
<b><u>12</u></b>	<b><u>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</u></b>	<b><u>90</u></b>

## 2 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronare Bypass-Operation
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AV	Atrioventrikular
BMI	Body Mass Index
BV	Ballonvalvuloplastie
CI	<i>Confidence Intervall</i> , Konfidenzintervall
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i> , chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EOA	Effective orifice area, effektive Öffnungsfläche
ES	Edwards Sapien
FRANCE	FRench Aortic National CoreValve and Edwards Register
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCV	Medtronic CoreValve
NYHA	New York Heart Association



PARTNER	Placement of AoRTic TraNscathetER Valve Studie
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss - End Stage Renal Disease
SOURCE	Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome Registry
TA	Transapikal
TAVI	<i>Transcatheter aortic valve implantation</i> , Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TF	Transfemoral
THV	<i>Transcatheter heart valve</i> , Transkatheter- Herzklappenprothese
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UK	<i>United Kingdom</i> , Vereinigtes Königreich
VARC	Valve Academic Research Consortium

## **3 Einleitung**

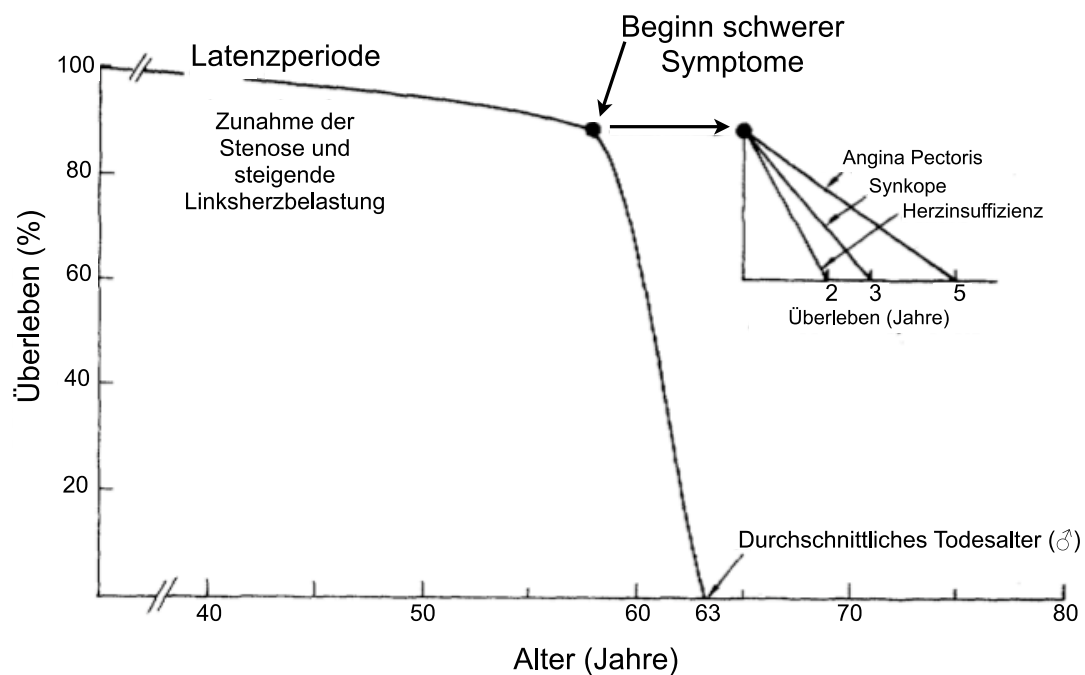
### **3.1 Ätiologie, Pathophysiologie und Verlauf der Aortenklappenstenose**

Eine Stenose der Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 3% bei über 75 jährigen der häufigste Herzklappenfehler beim Erwachsenen und tritt zumeist im höheren Lebensalter auf. Bei mehr als 80% aller Aortenklappenstenosen handelt es sich um eine durch atherosklerotische Veränderungen und Kalzifikationen des Klappenapparates verursachte degenerative Stenose (Mohler III et al. 2001; Jung et al. 2003). Seltenerer Formen der Aortenklappenstenose sind kongenital erworben oder aufgrund entzündlicher Prozesse, beispielsweise im Rahmen eines rheumatischen Fiebers, entstanden.

Die Pathophysiologie der Aortenklappenstenose lässt sich durch die Obstruktion des Blutflusses erklären. Diese führt zu einem systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta, um das Herzzeitvolumen aufrecht zu erhalten. Durch die zunehmende chronische Druckbelastung kommt es im Laufe der Zeit zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Ein hoher Druckgradient über der Aortenklappe kann über Jahre hinweg bestehen ohne eine Abnahme des Herzzeitvolumens zur Folge zu haben. Wenn jedoch dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr ausreicht, kommt es schließlich zu

einer Senkung des Blutflusses und somit zu den klassischen Symptomen der Aortenklappenstenose bestehend aus der Trias Dyspnoe, Angina Pectoris und Synkopen.

Treten diese Symptome auf, befinden sich die Patienten prognostisch bereits in einem ungünstigen Stadium. Wie auch in Abbildung 1 zu sehen ist, geht man beim Auftreten von Angina Pectoris bedingt durch eine Aortenklappenstenose von einer mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit von fünf Jahren aus. Beim Auftreten von Synkopen sinkt diese bereits auf drei Jahre. Kommen Anzeichen einer Herzinsuffizienz wie Dyspnoe oder Ödeme hinzu, ist die Prognose besonders schlecht: das mittlere Überleben wird hier mit zwei Jahren angegeben (Ross & Braunwald 1968).



**Abbildung 1: Überlebenskurve für Patienten mit unbehandelter Aortenklappenstenose. Beim Auftreten von Symptomen verschlechtert sich die Prognose erheblich. Je nach Symptom sinkt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit auf bis zu zwei Jahre. (modifiziert nach Ross & Braunwald 1968)**

Talano und Mitarbeiter berichten sogar von einer Mortalitätsrate von 25% im ersten und 50% im zweiten Jahr nach Symptombeginn trotz konservativer Therapie (Talano JV 2002). Die Ergebnisse dieser Studien verdeutlichen die absolute Behandlungsindikation einer symptomatischen Aortenklappenstenose.

### **3.2 Klassische Therapie der Aortenklappenstenose**

Der operative Aortenklappenersatz (AKE) mittels medianer oder partieller Sternotomie stellt bis heute die Therapie der Wahl bei symptomatischen Aortenklappenstenosen dar (Vahanian et al. 2012). Doch nicht zuletzt durch die demographische Entwicklung in den Industrieländern gibt es eine steigende Anzahl an sehr alten Patienten und Hochrisikopatienten, für die ein chirurgischer Aortenklappenersatz, hauptsächlich aufgrund des erforderlichen Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, nicht in Frage kommt. Denn diese extrakorporale Zirkulation kann mit erheblichen unerwünschten Effekten auf zahlreiche Organsysteme wie Herz, Gehirn, Nieren, Lungen oder den Gastrointestinaltrakt einhergehen (Barbosa et al. 2010; Riou et al. 2011; Wartier et al. 2002; Zhang et al. 2009). Grundsätzlich bleibt der konventionelle Aortenklappenersatz trotzdem die Therapie der Wahl bei symptomatischer Aortenklappenstenose. Dennoch werden ca. 30% dieser Patienten aufgrund von Komorbiditäten, des hohen Alters oder hämodynamischer Instabilität als Hochrisikopatienten eingestuft oder gelten gar als inoperabel (Iung et al. 2005; Bouma et al. 1999). Beispielsweise ist ein

Ausklappen der Aorta bei bestehender Porzellanaorta kontraindiziert. Thoraxdeformitäten, vorausgegangene Bestrahlung als auch schwere Erkrankungen an gefährdeten Organen wie Gehirn, Lungen, Leber oder Nieren erhöhen ebenso das Risiko eines konventionellen Aortenklappenersatzes. Lange Zeit stand für inoperablen Patienten nur die konservative medikamentöse Therapie bzw. eine Ballonvalvuloplastie zur Verfügung, deren Langzeitergebnisse allerdings nicht befriedigend sind (Brady et al. 1989; Bashore et al. 1991). Mit dem Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI - *transcatheter aortic valve implantation*) ist für diese Patienten in den vergangenen Jahren eine alternative Behandlung etabliert worden.

### **3.3 Historischer Abriss**

#### **3.3.1 Erste kathetergestützte Aortenklappenimplantation**

Die erste TAVI mittels ballonexpandierbarer Klappe gelang Andersen und Mitarbeitern bereits 1992 im Tierversuch. Die Arbeitsgruppe konnte an sieben Schweinen sowohl die technische Durchführbarkeit als auch den hämodynamischen Vorteil unter Beweis stellen (Andersen et al. 1992). Trotzdem dauerte es noch zehn Jahre bis ein kathetergestützter Aortenklappenersatz auch beim Menschen erfolgreich durchgeführt werden konnte: Im April 2002 erfolgte durch Alain Cribier erstmals ein solcher Eingriff beim Menschen. Als Zugangsweg wurde die Vena femoralis gewählt, um über die untere Hohlvene und den rechten Vorhof transseptal in den linken Vorhof und anschließend durch die Mitralklappe und den linken Ventrikel antegrad

zur Aortenklappe zu gelangen. Der multimorbide 57-jährige Patient mit hochgradiger Aortenklappenstenose war aufgrund einer massiv eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion sowie zahlreicher Komorbiditäten für einen operativen Klappenersatz abgelehnt worden. Die Implantation verlief erfolgreich und die ersten Nachuntersuchungsergebnisse waren vielversprechend. Allerdings erlitt der Patient vier Monate nach dem Eingriff aufgrund einer hochgradigen peripher arteriellen Verschluss Krankheit eine Sepsis nach Ischämie des Beines an deren Folgen der Patient verstarb (Cribier et al. 2002).

### **3.3.2 Entwicklung der Prozedur**

Seit der Marktzulassung der Transkatheter-Herzklappenprothesen Edwards Sapien bzw. Sapien XT (ES) (Edwards Lifesciences, Irvine, USA) und Medtronic CoreValve (MCV) (Medtronic, Minneapolis, USA) im Jahr 2007 erfährt die TAVI als Therapie der symptomatischen Aortenklappenstenose einen gewaltigen Wachstumsschub. Weltweit wurden mittlerweile bereits mehr als 50 000 Patienten in über 500 Zentren (Cribier 2012) mit diesem Verfahren behandelt, die meistens eine der beiden genannten Prothesen erhielten (J. Webb & Cribier 2011). Auch in Deutschland kann ein zunehmender Anstieg von TAVI beobachtet werden: Während im Jahre 2007 noch 1,3% der isolierten Aortenklappenprozeduren mittels TAVI erfolgten, waren es 2010 schon 23,9% und im Jahre 2011 wurden bereits 30,5% von den in Deutschland registrierten Aortenklappenimplantationen kathetergestützt durchgeführt (Funkat et al. 2012). Es ist zu erwarten dass sich diese Entwicklung weiter fortsetzt und zukünftig auch auf Patienten mit

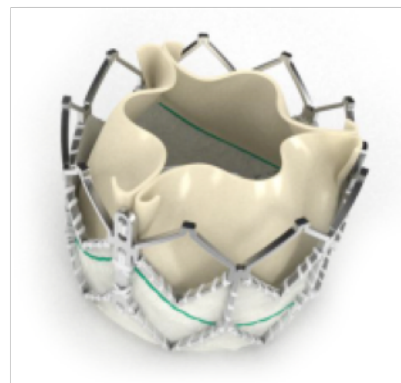
niedrigerem Risikoprofil ausweiten wird. Die verschiedenen Modelle und Verfahren werden im nächsten Kapitel erläutert.

### 3.4 Prothesen zur kathetergestützten Aortenklappen-implantation

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten eingeschlossen die entweder eine ES XT oder eine MCV Prothese erhielten. Im Folgenden werden deshalb zunächst diese beiden Systeme vorgestellt, um anschließend einen Überblick über weitere Klappenprothesen zu geben, die für den europäischen Markt (CE-Mark) zugelassen sind.

#### 3.4.1 Edwards Sapien XT

Die Edwards Sapien XT Klappe ist die aktuelle und bereits dritte Generation der Edwards Transkatheter-Herzklappen. Es handelt sich um eine ballonexpandierbare Prothese, die aus drei bovinen Perikardtaschen besteht, welche in einen Kobalt-Chrom-Stent eingenäht sind. Die ES XT Prothese ist in den Durchmessern 23mm, 26mm und 29mm verfügbar. Diese Klappe wird für die Implantation mittels einer speziellen



Vorrichtung auf einen Ballon gefaltet, so dass sie über eine 16 French (für die 23mm Klappe), 18 French (für die 26mm Klappe) oder über eine 20 French (für die 29mm

Abbildung 2: Die Edwards Sapien XT Prothese (Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA)

Klappe) messende expandierbare Schleuse zur Aortenklappe befördert wird (Rodés-Cabau 2011). Dies kann entweder über einen transapikalen Zugangsweg durch die Herzspitze, über einen transfemorale Zugangsweg durch die Femoralarterie oder auch transsubclavicular durch die Arteria subclavia und transaxillär durch die Arteria axillaris erfolgen. Mithilfe eines temporären Herzschrittmachers wird eine Hochfrequenz-Stimulation vorgenommen (rapid ventricular pacing, ca. 200 Schläge pro Minute) um den linksventrikulären Auswurf zu minimieren. In dieser Phase wird der Ballon manuell expandiert und dabei die Klappe implantiert (Walther et al. 2009).

### 3.4.2 Medtronic CoreValve Revalving System

Die Medtronic CoreValve Prothese ist eine trikuspide Herzklappe aus porcinem Herzbeutelgewebe, die in einen 5,5cm langen, Nitinolstent eingenäht ist. Diese Prothese ist



Abbildung 3: Das Medtronic CoreValve Revalving System in den drei erhältlichen Größen 26mm, 29mm und 31mm. Nicht abgebildet ist die neuere 23mm messende CoreValve Evolut Prothese (in der vorliegenden Studie nicht implantiert). (<http://www.medtronic.com/corevalve/ous/system.html>, 02.11.2012)

selbstexpandierend, da Nitinol die Eigenschaft hat, seine Struktur temperaturabhängig zu verändern. Der im Vergleich zu der ES Prothese etwas längere Stent reicht in implantierter Position bis weit in die Aorta ascendens hinein und ermöglicht so eine leichtere konzentrische Positionierung der Prothese in der anatomisch korrekten Position. Um dabei die Koronarostien nicht zu verlegen ist der Stent sanduhrförmig gearbeitet, wobei der kleinere Durchmesser im mittleren Drittel des Stents nach der



Implantation auf Höhe der Koronarostien platziert sein sollte. Das untere Drittel ist dafür ausgelegt große Radialkräfte zu entfalten und somit die Taschen der nativen Aortenklappe an die Wand der Aortenwurzel zu drängen. Die MCV Prothese ist erhältlich in den Durchmessern 23mm (CoreValve Evolut), 26mm, 29mm sowie 31mm. Die Klappe wird vor der Implantation durch Kühlung im Eiswasser gefaltet und direkt in die 18 French Schleuse eingebracht (Rodés-Cabau 2011). Die Prothese wird über einen transfemorale, transaortalen oder einen transsubclavicularen Zugangsweg in Position gebracht. Nach Positionierung in der nativen Aortenklappe wird durch Rückzug der Schutzhülle die Klappe freigesetzt und der Nitinolstent entfaltet sich bei Körpertemperatur selbstständig. Bei dieser Implantation ist keine hochfrequente Stimulation des linken Ventrikels notwendig.

### 3.5 Weitere Transkatheter-Herzklappenprothesen

#### 3.5.1 JenaValve



Abbildung 4: Die JenaValve Prothese (<http://www.jenavalve.de/JenaValve-Prothese.111.0.html?&L=2#c641>, 26.05.2013)

Im September 2011 hat die JenaValve Prothese (JenaValve Technology GmbH, München) die CE-Mark Zertifikation erhalten. Diese Klappe besteht aus einem Nitinolstent in Kombination mit einer porcinen Aortenklappe und wird derzeit ausschließlich von transapikal implantiert. Der Stent weist die Besonderheit dreier Bügel auf, welche nach

der Implantation in den Sinus der nativen Aortenklappe zum Liegen kommen und die Prothese wie eine Klammer an den Taschen der nativen Aortenklappe fixieren. Somit wird die Klappe in der anatomisch korrekten Position implantiert und eine Dislokation in den linken Ventrikel sowie eine Verlegung der Koronarostien praktisch ausgeschlossen (H. R. Figulla & Ferrari 2006; Treede et al. 2012).

### 3.5.2 Symetis Acurate

Ebenfalls im September 2011 hat außerdem die Acurate Prothese von Symetis (Symetis S.A., Ecublens, Schweiz) ihre Marktzulassung für den europäischen Markt erhalten. Diese Klappe besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinolstent in den eine porcine Aortenklappe eingearbeitet ist. Bei der Symetis Acurate Prothese befinden sich drei Stabilisierungsbügel am distalen Ende. Sie dienen sowohl zur zusätzlichen axialen Fixierung als auch zur anatomisch korrekten Positionierung der Prothese (Kempfert et al. 2011).



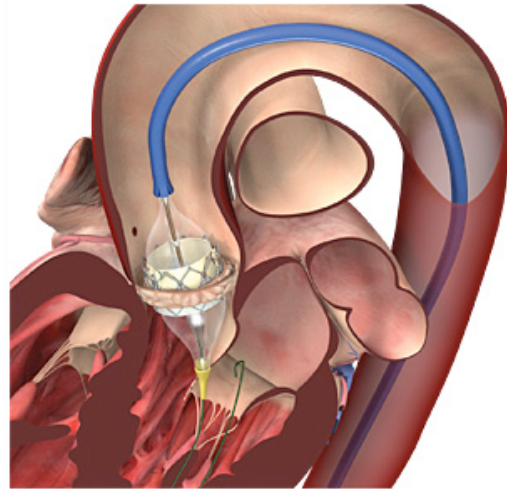
Abbildung 5: Symetis Acurate Prothese (Rastan et al. 2011)

## 3.6 Zugangswege für die TAVI

In der Entwicklung der TAVI Prozedur sind bereits mehrere Zugangswege evaluiert worden. Es folgt ein Überblick über die verschiedenen Zugangsarten sowie deren Vor- und Nachteile.

### 3.6.1 Transfemoral (TF)

Der transfemorale Zugang ist der Zugang der ersten Wahl am Universitären Herzzentrum Hamburg. Der Katheter wird bei dieser Methode nach Passage der Beckenstrombahn retrograd durch die Aorta an die



Aortenklappe herangeführt. Allerdings setzt dieser Zugang ausreichend große iliofemorale Zugangsgefäße voraus.

Abbildung 6: Schematische Darstellung einer Edwards Sapien XT Prothesenimplantation über einen transfemoralen Zugang. (<http://www.edwards.com/de/Products/TranscatheterValves/Pages/novaflex.aspx>, 26.05.2013)

Vorteile dieses Zugangs liegen neben der nicht notwendigen Thorakotomie sowie dem fehlenden Apex-Trauma in weniger postprozeduralen Schmerzen. Meistens wird dieser Zugang transkutan durchgeführt, wodurch eine Intervention lediglich unter Lokalanästhesie, vor allem bei Verzicht auf eine periprozedurale transösophageale Echokardiographie (TEE), theoretisch möglich ist (Rodés-Cabau 2011).

### 3.6.2 Transapikal (TA)

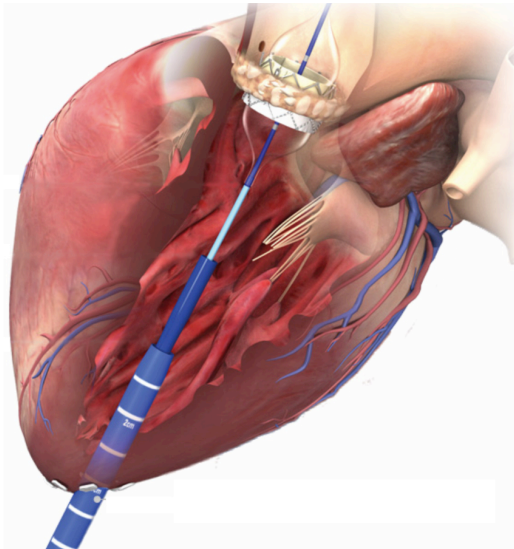


Abbildung 7: Schematische Darstellung einer Edwards Sapien XT Prothesenimplantation über einen transapikalen Zugang (nach [http://www.edwards.com/de/Products/Transcat\\_heterValves/Pages/ascendra2.aspx](http://www.edwards.com/de/Products/Transcat_heterValves/Pages/ascendra2.aspx), 26.05.2013)

Der Hauptvorteil des transapikalen Zugangs, der über eine linksanterolaterale Minithorakotomie erfolgt, besteht darin, dass die Aorta nicht passiert werden muss. Aus dieser Tatsache heraus ergeben sich auch die meisten Indikationen für den transapikalen Zugang. Diese sind zum Beispiel eine ausgeprägte Porzellanaorta, kleine Gefäßdurchmesser der Beckenstrombahn, schwere cerebrovaskuläre Verkalkungen oder zirkuläre aortale Kalkplaques. Außerdem ist der transapikale Zugang der kürzere und direktere Zugang zur Aortenklappe, was das Positionieren der Herzklappenprothese im Aortenklappenannulus erleichtert. Darüber hinaus gibt es bei diesem Zugang keine relevanten Limitationen bezüglich der Schleusengröße, da kein relativ englumiges Gefäß punktiert werden muss, sondern die Schleuse direkt in den linken Ventrikel eingebracht wird.

### 3.6.3 Transaortal, transsubclavicular und transaxillar

Bereits im Jahr 2009 wurde eine MCV Prothese über eine partielle Sternotomie transaortal implantiert (Bauernschmitt et al. 2009). Obwohl diese Prozedur eine partielle Sternotomie erfordert, wird eine Passage der Aorta,

sowie eine Punktion des linken Ventrikels vermieden. Sie stellt somit einen weiteren alternativen Zugangsweg dar.

Ein Zugang über die Arteria subclavia ist ebenfalls möglich. In der Regel entscheidet man sich hierbei für das linke Gefäß. Ein großer Vorteil dieses Zugangs ist die unmittelbare Nähe zur Aortenklappe. Des Weiteren ist auch hier die Passage der Beckenstrohmbahn und Aorta descendens nicht notwendig. Dadurch ist, ähnlich wie beim transapikalen Zugang, das Positionieren der Prothese etwas direkter als beim transfemorale Zugang. Allerdings ergibt sich durch die Lage des Zugangs auch ein Risiko: Im Falle einer Blutung der Arteria subclavia wäre diese aufgrund ihrer intrathorakalen Lage nur schwer zu stillen. Die Gefahr einer intrathorakalen Blutung der Arteria subclavia kann minimiert werden, indem man als Zugang die etwas weiter distal gelegene Arteria axillaris wählt. Eine Blutung in dieser Lokalisation ist deutlich weniger schwerwiegend. Prinzipiell sind alle drei in diesem Absatz beschriebenen Zugangswege sowohl mit der MCV als auch mit der ES XT Prothese durchführbar.

### **3.7 Evidenz und Ergebnisse der TAVI**

Die PARTNER (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valve*) Studie ist die erste randomisierte Studie zur Evaluation der TAVI gegenüber chirurgischen und konservativen Therapiemodalitäten. Die Autoren randomisierten an 21 überwiegend amerikanischen Zentren 1057 Hochrisikopatienten mit schwerer Aortenklappenstenose. Wie in Abbildung 8 zu sehen ist, erhielt ein Studienarm einen chirurgischen Aortenklappeneratz, der andere Arm eine

kathetergestützte Aortenklappenimplantation (PARTNER A). Hier konnte eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz bei Hochrisikopatienten gezeigt werden. Zwar waren im TAVI Arm eine höhere Komplikationsrate bezüglich des 30 Tage Schlaganfallsrisikos (3,8% vs. 2,1%,  $p = 0,2$ ) als auch eine höhere Komplikationsrate bezüglich der vaskulären Ereignisse (11,0% vs. 3,2%,  $p < 0,001$ ) zu beobachten, Blutungskomplikationen traten jedoch im chirurgischen Arm statistisch signifikant häufiger auf (9,3% vs. 19,5%,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren war im chirurgischen Arm die Rate von neu aufgetretenem Vorhofflimmern größer (8,6% vs. 16,0%,  $p = 0,006$ ) (C. R. Smith et al. 2011). Im randomisierten Vergleich von 358 Patienten die entweder mittels TAVI oder mittels konservativer Therapie behandelt wurden (PARTNER B) (siehe Abbildung 8), lag die Einjahresmortalität im TAVI Arm bei 30,7%, wohingegen sie im Arm der konservativen Therapie 50,7% betrug und somit in der TAVI Gruppe signifikant niedriger war (Hazard Ratio (*HR*) 0,55; 95% Confidence Intervall (*CI*) 0,40-0,74;  $p < 0,001$ ) als in der medikamentösen Gruppe. Um den positiven Effekt einer TAVI gegenüber der konservativen Therapie bezüglich des Überlebens darzustellen (*Number needed to treat*) waren im Mittel lediglich 5 Patienten notwendig. Außerdem war das Auftreten von NYHA III/IV-Klassifikationen nach einem Jahr Beobachtungszeitraum im TAVI Arm erheblich seltener als nach konservativer Behandlung (25,2% vs. 58,0%,  $p < 0,001$ ). Komplikationen wie ernsthafte Schlaganfälle (5,0% vs. 1,1%,  $p = 0,06$ ) oder vaskuläre Ereignisse (16,2% vs. 1,1%,  $p < 0,001$ ) waren in der 30 Tage Nachsorgeuntersuchung im TAVI Arm erwartungsgemäß häufiger als nach konservativer Therapie die aus der medikamentösen Behandlung und

gegebenenfalls aus einer Ballonvalvuloplastie (BV) bestand (Leon et al. 2010).

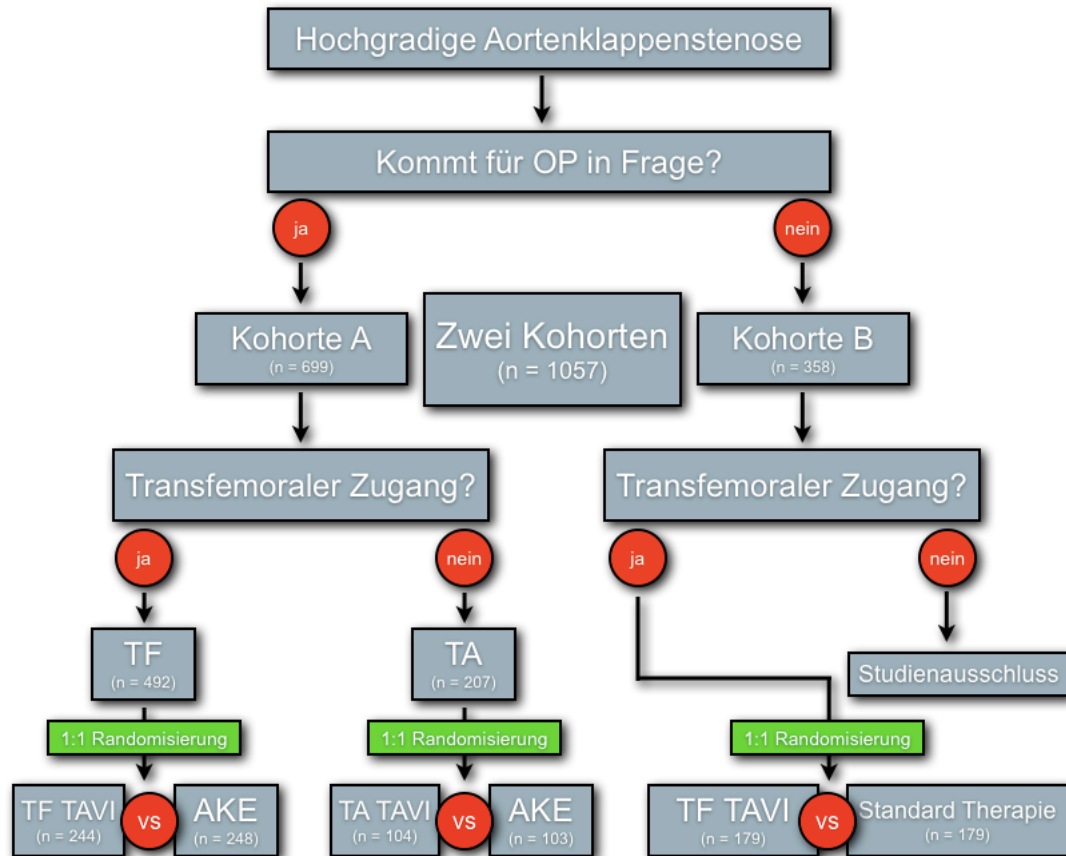


Abbildung 8: Studiendesign der randomisierten PARTNER (*Placement of AoRTic TraNscathetER Valve*) Studie. In der Kohorte A wurde das Outcome nach TAVI mit dem Outcome nach AKE verglichen. In der Kohorte B dagegen wurde das Outcome nach TAVI mit dem Outcome nach konservativer Therapie verglichen. TF, Transfemorale; TA, Transapikal; OP, Operation; TAVI, Transcatheter aortic valve implantation; AKE, Aortenklappenersatz

Die Mortalitätsrate von 30,7% nach einem Jahr in der Kohorte B der PARTNER Studie scheint realistisch. Andere Beobachtungsstudien berichten von ähnlichen oder gar niedrigeren Sterberaten: Beispielsweise das *United Kingdom* (UK) TAVI Registry, welches eine Sterberate von 21,4% nach einem Jahr schildert (Moat et al. 2011), oder das *FRANCE 2* (*FRench Aortic National CoreValve and Edwards*) Register, mit einer Einjahresmortalität von 24,0% (Gilard et al. 2012). Eine relativ niedrige Mortalität nach einem Jahr wurde im italienischen TAVI Register veröffentlicht, das von einer

Einjahresmortalität von lediglich 15,0% berichtet (Tamburino et al. 2011). Das SOURCE (*Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome*) Register erreichte im Jahre 2008 ein Einjahresüberleben von 76,1% (Thomas et al. 2011). Dieses Register wurde nach der Markteinführung der ES Herzklappenprothese erstellt um die klinischen Ergebnisse dieser Prothese zu evaluieren. An 32 europäischen Zentren wurden die Ergebnisse von insgesamt 2339 Implantationen registriert wobei insbesondere auf eine lückenlose Nachbeobachtung geachtet wurde. Diese Tatsache macht die Studie sehr valide.

Das SOURCE Register konnte außerdem zeigen, dass bei den transapikalen TAVI Prozeduren ein Lerneffekt zu beobachten ist (Wendler et al. 2011). So wurden in dieser Studie die Ergebnisse von 1038 Implantationen aus dem Jahr 2008 mit 1301 Implantationen aus dem Jahr 2009 miteinander verglichen. Auch wenn kein signifikanter Unterschied in diesen zwei Gruppen bezüglich des 30 Tage Überlebens gezeigt werden konnte, so traten Komplikationen wie postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz (AI) > 2 (4,52% vs. 2,1%,  $p = 0,011$ ) oder Konversion zur offenen Herzchirurgie (3,7% vs. 1,5%,  $p = 0,0315$ ) im Jahre 2009 statistisch signifikant seltener auf als noch im Jahre 2008.

## **3.8 Vorgehen am Universitären Herzzentrum Hamburg**

### **3.8.1 AKE oder TAVI?**

Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und Indikation für eine operative Versorgung (Vahanian et al. 2012) werden im interdisziplinären



Team gemeinsam durch Kardiologen und Herzchirurgen zunächst für einen chirurgischen Aortenklappenersatz evaluiert. Kommt der Patient nach der Diagnostik aufgrund einer Kontraindikation (siehe Kapitel 3.2) oder relevanten Begleiterkrankungen, die die Operation zu einem Hochrisiko-Eingriff machen würden, allerdings nicht für einen chirurgischen Eingriff in Frage, so erfolgt die Evaluation für eine TAVI.

Als Hochrisikopatienten können Patienten mit einem *Society of Thoracic Surgeons - predicted risk of mortality* (STS-PROM) - Score >10% bzw einem Logistic EuroSCORE >20% definiert werden. Gleichermaßen Patienten mit Komorbiditäten welche einen chirurgischen Klappenersatz erschweren, wie zum Beispiel eine Porzellanaorta, stattgefundene Herzoperationen in der Anamnese, stattgefundene thorakale Bestrahlung sowie Leberzirrhose oder sehr alte Patienten (Walther et al. 2009; Conradi et al. 2012).

### **3.8.2 Welche Herzklappenprothese für welchen Patienten?**

Ist die Entscheidung des Herzteams zugunsten einer TAVI gefallen, wird darauffolgend die Auswahl der optimalen Klappenprothese sowie des günstigsten Zugangs getroffen. Demnach wird zunächst geprüft ob ein transfemoraler Zugang möglich ist (*Transfemoral-first-strategy*). Ist dies der Fall, fällt die Entscheidung üblicherweise zugunsten einer ES Klappe die von transfemoral implantiert wird. Kommt dieser Zugang aufgrund einer Kontraindikation (siehe Kapitel 3.6) nicht in Frage, so wird gewöhnlich eine ES Klappe von transapikal implantiert. Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion entscheidet man sich häufig für die MCV Prothese, um auf die Hochfrequenzstimulation verzichten zu

können. Bevor die ES Klappe in der Größe 29mm erhältlich war, wurde bei Patienten mit einem Aorten-Annulusdurchmesser > 25mm eine MCV Prothese implantiert die damals schon in größeren Diametern verfügbar war (siehe Abbildung 9).

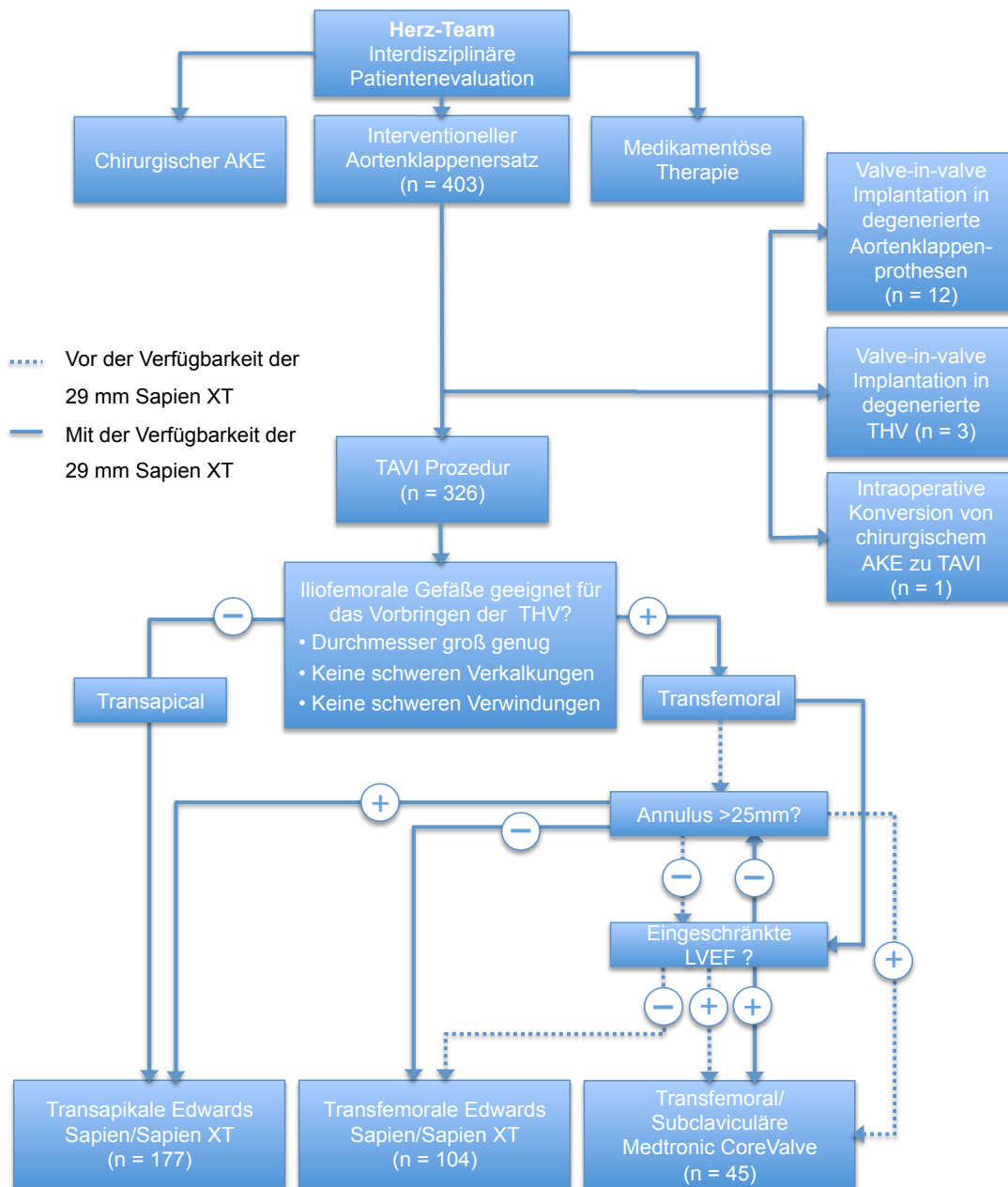


Abbildung 9: Therapieentscheidung am Universitären Herzzentrum Hamburg. Von 403 Patienten die zwischen März 2008 und September 2011 eine TAVI erhielten wurden 326 in die Studie eingeschlossen und je nach Prothese und Zugang in drei Gruppen eingeteilt. Prothesen- und Zugangswahl wurde unter Berücksichtigung von anatomischen und funktionellen Parametern getroffen. Nach der Einführung der 29 mm Edwards Sapien XT Klappe sowie der 16 French und 18 French transfemorale expandierbaren Zugangsschleusen änderte sich der Algorithmus. AKE, Aortenklappenersatz; THV, transcatheter heart valve; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; TAVI, transcatheter aortiv valve implantation

### **3.9 Was ist das *Valve Academic Research Consortium (VARC)* und warum gibt es dieses Konsortium?**

Seit der Marktzulassung der ersten Transkatheteraortenklappen ist der Anteil der mittels TAVI implantierten Prothesen von Jahr zu Jahr deutlich angestiegen. Diese Entwicklung muss akademisch begleitet und evaluiert werden und bedarf einer gewissen Strukturierung. Um die wissenschaftliche Qualität der klinischen Untersuchungen zu verbessern sowie aussagefähige Vergleiche von einzelnen Studien zu ermöglichen hat das VARC im Jahre 2011 sieben einzelne und zwei kombinierte interventionsbezogene Endpunkte definiert. Das Konsortium bestand neben renommierten Herzchirurgen und Kardiologen auch aus Vertretern der Herzklappenindustrie und der *US Food and Drug Administration*. Bei der Definition dieser Endpunkte hat sich das VARC an bewährten Leitlinien für den chirurgischen Klappenersatz, an pathophysiologischen Mechanismen die als ursächlich für klinische Symptome angesehen werden als auch an der klinischen Relevanz orientiert. Das Ziel war jeden einzelnen Endpunkt so zu definieren, dass daraus entweder die Sicherheit oder die Effektivität der Therapie mittels TAVI evaluiert werden kann. Die definierten Endpunkte sind Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutungen, Nierenversagen, vaskuläre Komplikationen und Klappenfunktion. Die beiden kombinierten Endpunkte sind Sicherheit und Effektivität (siehe Kapitel 4.3) (Leon et al. 2011).

Ziel dieser Endpunktdefinitionen ist ein Mindeststandard für die Datenqualität in der TAVI Forschung zu garantieren sowie aussagefähige Vergleiche einzelner Studien zu ermöglichen. Die vorgelegte Studie beschäftigt sich

damit die Ergebnisse nach TAVI anhand dieser standardisierten Endpunkte zu analysieren. Darüber hinaus quantifiziert unsere Studie die prognostische Vorhersagekraft dieser VARC-Endpunktdefinitionen sowie präinterventioneller Parameter bezüglich der Einjahresmortalität. Hierzu wurden die im Zeitraum zwischen März 2008 und September 2011 im Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführten TAVI untersucht.

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Patientenauswahl und TAVI Prozedur

403 Hochrisikopatienten wurden zwischen März 2008 und September 2011 vom besagten interdisziplinären Herzteam bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen für eine TAVI evaluiert. Patienten die eine noch nicht CE-Mark zertifizierte Studienklappe erhielten (n = 61) sowie jene die eine Implantation in eine degenerierte biologischer Herzklappenprothese in Aortenposition (*valve-in-valve*) erhielten (n = 15), als auch ein Patient der intraoperativ von einem chirurgischen Klappenersatz zu einer TAVI konvertiert wurde (n = 1), wurden bereits im Vorfeld von der Studie ausgeschlossen. So konnte ein zu heterogenes Patientenkollektiv vermieden werden. Abzüglich dieses Ausschlusses wurden 326 Patienten in die Studie eingeschlossen, die je nach Prothesen- und Zugangswahl in drei Gruppen eingeteilt (siehe Abbildung 9) und anhand der VARC-Endpunkte miteinander verglichen wurden. Die Wahl der verwendeten Prothesen Edwards Sapien / Sapien XT Klappe und die dritte Generation der MCV Prothese basierte auf dem Gefäßstatus, der Annulusgröße, Komorbiditäten und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (*LVEF*), wie in Abbildung 9 dargestellt ist. Der Algorithmus änderte sich nach der Marktzulassung der von transapikal implantierbaren 29 mm ES XT Transkatheterklappe und den 16 French und 18 French transfemorale expandierbaren Schleusen. Diese jüngste Generation der ES Prothesen

wurde zusammen mit den zuvor implantierten, älteren Ausführungen ausgewertet. Die MCV Prothese wurde hauptsächlich in Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion implantiert, um Hochfrequenzstimulation des linken Ventrikels zu reduzieren oder gar zu vermeiden oder wenn der Annulusdurchmesser die Empfehlungen für die ES Klappe übertraf. Beide Klappen wurden von Kardiologen und Herzchirurgen gemeinsam im Team in einem Hybrid-Operationssaal implantiert. Bei Patienten, bei welchen kein transfemorale Zugang möglich war, wurde der transapikale Zugang gewählt. In drei Fällen wurde eine MCV Prothese über einen transsubclavicularen Zugang implantiert, die der MCV TF Gruppe zugeteilt wurden. Alle Prozeduren wurden unter Vollnarkose mit Unterstützung von angiographischer als auch echokardiographischer Bildgebung durchgeführt, soweit dies anatomisch machbar war.

Bei den meisten Patienten wurde Acetylsalicylsäure als antikoagulative Therapie nach der TAVI verwendet. Sonderfälle stellten Patienten dar, die im Vorfeld der Prozedur eine Koronarintervention erhielten. Dieses Kollektiv erhielt zusätzlich Clopidogrel zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Ferner wurden Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern zusätzlich mit Phenprocoumon behandelt.

## 4.2 Prospektive Datenerhebung

### 4.2.1 Präoperativ

Die präoperative Datenerhebung umfasste folgende Parameter:

- Allgemeine- und Medikamentenanamnese
- Klinische Untersuchung
- Laborparameter
- 12-Kanal Ruhe-Elektrokardiogramm (*EKG*)
- Einteilung in die New York Heart Association (*NYHA*)-Klassifikation
- Koronarangiographie zur Beurteilung der Koronararterien
- Computertomographie (CT) zur Evaluation des aortalen Kalzifizierungsgrades und der Anatomie der Femoralarterien
- Transthorakale Echokardiographie (*TTE*) sowie TEE zur Erfassung herzspezifischer Parameter wie Pumpfunktion, Herzhöhlendiameter, transvalvuläre Druckgradienten, Klappenöffnungsflächen, Aortenannulusdiameter, Klappeninsuffizienzen sowie Klappenstenosen
- Risikoprädiktion: logistischer EuroSCORE ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org), 02.11.2012) sowie STS-PROM (<http://riskcalc.sts.org>, 02.11.2012)

### 4.2.2 Perioperativ

Zur perioperativen Datenerhebung gehörten neben der Art des Zugangs und des verwendeten Zugangssystems auch die OP-Dauer, die Größe der implantierten Klappe und die eingesetzte Kontrastmittelmenge. Außerdem

wurden die unmittelbar nach Implantation mittels TEE und Angiographie erhobenen Parameter zur Klappenfunktion protokolliert. Des Weiteren wurde der Operationsverlauf und der Einsatz bestimmter Gefäßverschlusssysteme wie des Prostar XL (Abbott Vascular, Abbott Park, USA) dokumentiert.

#### **4.2.3 Bei Entlassung**

Zum Entlassungszeitpunkt wurde die Dauer des stationären- und des Intensivstationsaufenthaltes, der Serumkreatininspiegel bei Entlassung sowie der Spitzenkreatininspiegel binnen 72 Stunden nach OP erfasst. Außerdem wurde die mittels eines weiteren TTEs evaluierte Prothesenfunktion erhoben. Darüber hinaus wurde die Anzahl eventuell erhaltener Blutprodukte erfasst. Ein weiteres 12-Kanal Ruhe EKG war ebenfalls Bestandteil der Datenerhebung zum Entlassungszeitpunkt.

#### **4.2.4 Nachsorgeuntersuchungen**

Sowohl 30 Tage als auch ein Jahr nach Implantation erfolgte neben einer NYHA Einstufung und einem 12-Kanal EKG ein TTE zur Evaluation der Prothesenfunktion. Ferner erfolgte die Dokumentation der für die VARC-Endpunkte erforderlichen Komplikationen bzw. Parameter. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 257,5 Tage.

Alle Daten wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte des Universitären Herzzentrums Hamburg, aus Entlassbriefen der weiterbetreuenden Kliniken sowie aus Befunden von Hausärzten und niedergelassenen Kardiologen erhoben. Nachsorgeuntersuchungen fanden



sowohl in unserem Herzzentrum als auch bei niedergelassenen Kardiologen statt.

### **4.3 Definition der Endpunkte gemäß VARC**

Die Definition der Komplikationen nach TAVI erfolgte nach den Empfehlungen des VARC (Leon et al. 2011) in sieben einzelne sowie zwei kombinierte Endpunkte:

#### **4.3.1 Mortalität**

Hier wird zwischen Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität unterschieden. Als kardiovaskuläre Todesursache sind folgende Ereignisse definiert:

- Jeglicher Tod der im kardiovaskulären Zusammenhang steht. (z.B. Myokardinfarkt, Herzbeutel tamponade)
- Unbekannte Todesursache beziehungsweise unbeobachteter Tod
- Jeglicher Tod der im Zusammenhang mit der Prozedur bzw. einer Komplikation der Prozedur steht

#### **4.3.2 Myokardinfarkt**

Hierbei wird unterschieden ob der Myokardinfarkt bis zu 72 Stunden nach dem Eingriff, was als periprozeduraler Myokardinfarkt eingestuft werden würde, oder zu einem späteren Zeitpunkt auftritt, was einem spontanen Myokardinfarkt entspräche.

### 4.3.3 Schlaganfall

Die Komplikation Schlaganfall ist in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt:

- *transient ischaemic attack (TIA)*: Alle Symptome sind begrenzt auf 24 Stunden, außerdem sind keine pathologischen Veränderungen in der Bildgebung nachzuweisen.
- *Minor*: Die Symptome haben einen modifizierten Rankin Score (Rankin 1957; Farrel et al. 1991) der weniger als zwei Punkte aufweist.
- *Major*: Ab einem modifizierten Rankin Score der mehr als zwei Punkte aufweist, wird der Schlaganfall in die Kategorie *major* eingeteilt. (Siehe Abbildung 10)

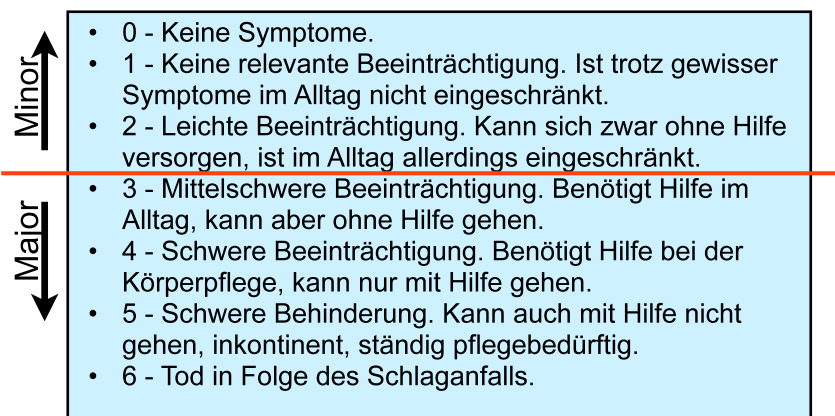


Abbildung 10: Einteilung der Schlaganfälle anhand des modifizierten Rankin Scores. Wird nach einem neurologischen Ereignis Hilfe im Alltag benötigt, ist der Schlaganfall nach den VARC Kriterien als Major zu kategorisieren. VARC, Valve Academic Research Consortium (Rankin 1957; Farrel et al. 1991)

### 4.3.4 Blutungen

Blutungen werden, wie in Abbildung 11 dargestellt, in die drei Schweregrade „Lebensbedrohlich“, „*major*“ und „*minor*“ eingeteilt. Als lebensbedrohliche Blutungen werden alle Blutungen gezählt, die entweder einen tödlichen

Ausgang haben, in ein kritisches Gebiet einbluten (wie z.B. Gehirn, Herzbeutel oder Rückenmark) oder eine Bluttransfusion von mehr als vier Erythrozytenkonzentrate (EK) erforderlich machen. *Major* Blutungen stellen Blutungen dar, die zwar mehr als zwei, jedoch weniger als vier EK erforderlich machen. Jegliche Blutungen, die zwar klinisch relevant sind, jedoch nicht als *major* oder lebensbedrohlich eingestuft werden, sind dem Grad *minor* zuzuordnen.

Lebensbedrohlich	Major	Minor
- tödliche Blutung ODER: Blutung in kritische Organbereiche: - intrakraniell - intraspinal - perikardial mit erforderlicher Herzbeutelentlastung ODER: jegliche Blutung die $\geq 4$ EK Transfusionen erfordert	Blutungen die zwar $\geq 2$ EK aber $< 4$ EK erfordern	alle klinisch relevanten Blutungen die aber nicht major oder lebensbedrohlich sind

Abbildung 11: Einteilung der Blutungen in die Schweregrade *minor*, *major* und lebensbedrohlich. Die Einteilung in die drei VARC Kategorien ist stark von den verabreichten EK abhängig. EK, Erythrozytenkonzentrat

#### 4.3.5 Akutes Nierenversagen

Hierbei bedienen sich die VARC Kriterien an der Risk – Injury – Failure – Loss - End Stage Renal Disease (*RIFLE*)-Klassifikation (J. Kellum et al. 2002; Bellomo et al. 2004), die sich am Serumkreatininspiegel orientiert (siehe Abbildung 12). Steigt die Kreatininkonzentration postprozedural binnen 72 Stunden um mehr als das anderthalb bis zweifache im Vergleich zum Ausgangswert oder um mehr als 0,3 mg/dL an, so ist ein Nierenversagen ersten Grades zu dokumentieren. Steigt der Kreatininspiegel um mehr als das

doppelte an, so ist Grad 2 zu erteilen. Bei einem Anstieg um mehr als das dreifache oder um mehr als 4 mg/dL liegt ein Nierenversagen dritten Grades vor.

#### Anstieg des Serumkreatinins binnen 72 Stunden nach der Prozedur:

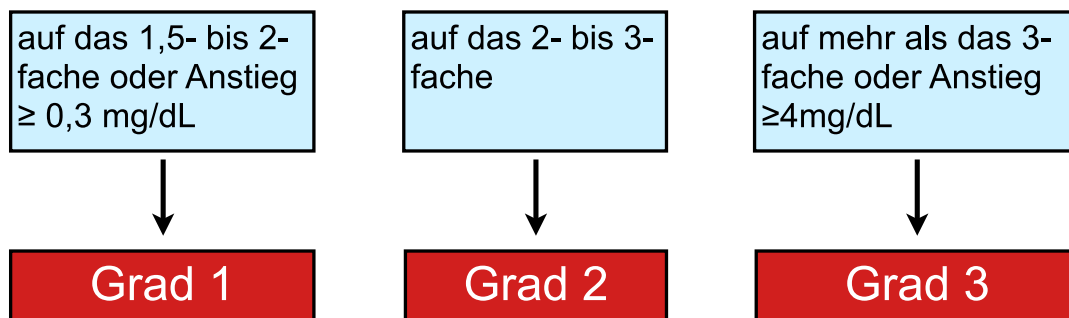


Abbildung 12: Bei der Einteilung des akuten Nierenversagen orientiert sich das VARC an der RIFLE-Klassifikation (J. Kellum et al. 2002; Bellomo et al. 2004).

#### 4.3.6 Gefäß- und Zugangskomplikationen

Gefäßkomplikationen wie zum Beispiel Stenosen, Perforationen, Dissektionen, arteriovenöse Fistelungen, Pseudoaneurysmen oder Hämatome werden entweder in den Grad *major* oder *minor* eingeteilt:

Gefäßkomplikationen mit Todesfolge oder irreversiblen Endorganschäden sowie jegliche thorakale Aortendissektionen werden als *major* eingestuft. Gefäßkomplikationen, die mehr als vier EKs Bluttransfusionen oder eine ungeplante Operation erforderlich machen, und Kompartmentsyndrome werden gleichermaßen in die Kategorie *major* eingestuft. Ebenso nicht zerebrale, distale Embolien mit Endorganschaden oder jene, die eine Operation erforderlich machen.

*Minor* Gefäßkomplikationen sind diejenigen, die mehr als zwei, jedoch weniger als vier EK benötigen. Außerdem sind distale Embolien, die mittels Thrombektomie therapiert werden können, dem Grad *minor* zuzuteilen. Des Weiteren ist ein Versagen eines Gefäßverschlusssystems eine *minor* Zugangskomplikation.

#### **4.3.7 Device success**

*Device success* stellt einen der beiden kombinierten klinischen Endpunkte dar, der wie folgt definiert wurde:

- Erfolgreicher vaskulärer Zugang, Transport und Entfaltung der Klappe sowie erfolgreicher Rückzug und Entfernung des Transportsystems
- Nur eine Klappe wurde an der richtigen Position implantiert
- Klappenöffnungsfläche  $> 1,2\text{cm}^2$
- Druckgradient über der Prothese  $< 20\text{mmHg}$
- Keine moderate oder hochgradige Protheseninsuffizienz

#### 4.3.8 Sicherheitsendpunkt

Der 30 Tage Sicherheitsendpunkt stellt den anderen kombinierten Endpunkt dar und wird erreicht wenn einer der folgenden Fälle vorliegt:

- Jegliches Todesereignis
- Akutes Nierenversagen 3. Grades
- Gefäßkomplikation Grad *major*
- Schlaganfall Grad *major*
- Lebensbedrohliche Blutung
- Prothese muss ersetzt werden

#### 4.4 Retrospektive Statistik

Die retrospektive Auswertung der erhobenen Daten wurde bei nominalskalierten Variablen mittels Fisher's exact Test durchgeführt. Die ordinalskalierten Variablen wurden anhand einer ordinalen Regression interpretiert. Die aktuarische Auswertung der Überlebenswahrscheinlichkeiten erfolgte mittels Kaplan-Meier Analyse, in der die einzelnen Gruppen mit dem Log-Rank-Test miteinander verglichen wurden. Für die Quantifizierung der prognostischen Vorhersagekraft einzelner VARC-Endpunkte wendeten wir eine Cox-Regressionsanalyse in zwei Schritten an. Dafür wurden zunächst im ersten Schritt alle potentiell prädiktiven VARC-Endpunkte ausgewählt, die mithilfe einer univariaten Cox-Regressionsanalyse einen p-Wert  $<0,2$  erreichten (siehe Tabelle 3). Im zweiten Schritt zwangen wir diese Variablen in ein multivariates Model mit *backward selection*. P-Werte wurden ermittelt ohne für multiples Testen zu korrigieren. Das statistische Signifikanzniveau

wurde auf  $<0,05$  festgesetzt. Die statistische Auswertung wurde anhand der Auswertungsprogramme „Statistical Package R“ Version 2.14.1 (Statistics Department of the University of Auckland, USA) und „SPSS“ Version 20 (International Business Machines (IBM) Corporation, New York, USA) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (Direktor: Prof. Dr. K. Wegscheider) am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Präoperative Parameter

Die drei gebildeten Gruppen wiesen signifikante Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren und Komorbiditäten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses auf, wie ausführlich in Tabelle 1 dargestellt ist. So waren Patienten aus der MCV TF Gruppe im Vergleich zu den ES Gruppen jünger (mittleres Alter 78,2 Jahre,  $p = 0,024$ ) und vorwiegend Männer (64,4%,  $p = 0,01$ ). Darüber hinaus war der Anteil an Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (*COPD – chronic obstructive pulmonary disease*) in dieser Gruppe größer (42,2%,  $p = 0,04$ ). Periphere Arteriopathien (52,5%,  $p < 0,001$ ), Schlaganfall in der Anamnese (24,3%,  $p = 0,055$ ) sowie Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme (41,1%,  $p = 0,012$ ) waren in der ES TA Gruppe häufiger. Patienten aus der ES TF Gruppe litten weniger häufig an einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (43,3%,  $p < 0,001$ ) und hatten demnach in der Anamnese auch seltener einen akuten Myokardinfarkt (13,5%,  $p = 0,043$ ), eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) (25,0%,  $p = 0,026$ ) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (ACB) (11,5%,  $p = 0,028$ ). Schwere Herzinsuffizienz mit Symptomen einer NYHA Klasse IV (24,4%,  $p = 0,007$ ) sowie hochgradig eingeschränkte LVEF (26,7%,  $p < 0,001$ ) traten in der MCV TF Gruppe signifikant gehäuft auf. Im Vergleich der präoperativen Klappenfunktionen war der mittlere transvalvuläre Druckgradient in der MCV



TF Gruppe niedriger (27,7 mmHg,  $p < 0,001$ ), während die effektive Klappenöffnungsfläche (EOA) ( $0,8 \text{ cm}^2$ ,  $p = 0,02$ ) sowie der mittlere Durchmesser des Aortenannulus (24,7 mm,  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu den ES Patienten größer waren. Im Vergleich der präinterventionellen AI haben sich keine signifikanten Unterschiede herausgestellt. Die meisten Patienten (84%) der Gesamtpopulation stellten sich mit einer minimalen bis leichtgradigen AI (Grad 1 oder 2) vor.

Die Divergenz in den drei Gruppen bezüglich Risikofaktoren und Komorbiditäten führten zu unterschiedlich hohen, im Vorfeld der Prozedur berechneten OP Risiken. Der logistische EuroSCORE unterschied sich folgendermaßen: ES TA vs. ES TF vs. MCV TF Patienten (25,5% vs. 18,3% vs. 21,8%,  $p < 0,001$ ). Ebenso konnte ein klarer Trend zu niedrigeren STS-PROM Werten in der ES TF Gruppe beobachtet werden (8,9% ES TA vs. 7,2% ES TF vs. 8,5% MCV TF,  $p = 0,058$ ). (Siehe Tabelle 1)

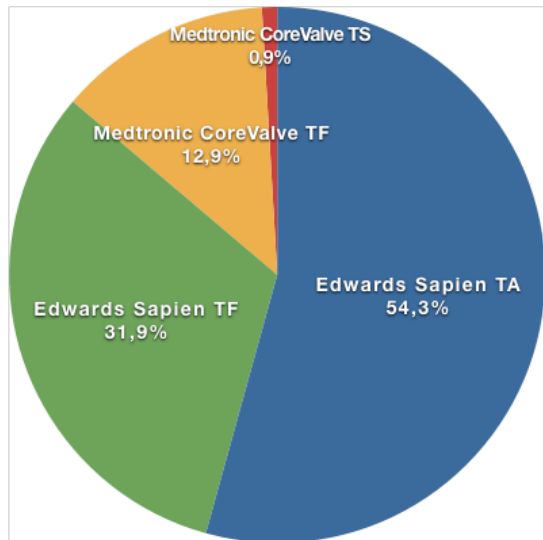
Tabelle 1: präinterventionelle Parameter

	Gesamt (n=326)	ES TA (n=177)	ES TF (n=104)	MCV TF (n=45)	P Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	80.6 (79.8-81.3)	80.5 (79.5-81.5)	81.6 (79.9-83.3)	78.2 (75.9-80.5)	<b>0.024</b>
<b>Alter</b>					<b>0.004</b>
≤ 75 Jahre	68 (20.9%)	35 (19.8%)	16 (15.4%)	17 (37.8%)	
76-85 Jahre	165 (50.6%)	95 (53.7%)	50 (48.1%)	20 (44.4%)	
> 85 Jahre	93 (28.5%)	47 (26.6%)	38 (36.5%)	8 (17.8%)	
<b>Geschlecht (weiblich)</b>	181 (55.5%)	100 (56.5%)	65 (62.5%)	16 (35.6%)	<b>0.01</b>
<b>Body Maß Index</b>					<b>0.32</b>
< 20 kg/m <sup>2</sup>	18/321 (5.6%)	11/174 (6.3%)	5/103 (4.9%)	2/44 (4.5%)	
20-25 kg/m <sup>2</sup>	105/321 (32.7%)	53/174 (30.5%)	32/103 (31.1%)	20/44 (45.5%)	
> 25 kg/m <sup>2</sup>	198/321 (61.7%)	110/174 (63.2%)	66/103 (64.1%)	22/44 (50.0%)	
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>	1.84 (1.8-1.9)	1.83 (1.8-1.9)	1.85 (1.8-1.9)	1.88 (1.8-1.9)	<b>0.309</b>
<b>Serum Kreatinin (mg/dl)</b>	1.5 (1.3-1.6)	1.5 (1.4-1.7)	1.4 (1.1-1.7)	1.5 (1.1-1.9)	<b>0.515</b>
<b>Serum Kreatinin &gt; 200 µmol/l</b>	29 (8.9%)	20 (11.3%)	6 (5.8%)	3 (6.7%)	<b>0.311</b>
<b>COPD</b>	87 (26.7%)	41 (23.2%)	27 (26.0%)	19 (42.2%)	<b>0.04</b>
<b>Schlaganfall i.d. Anamnese</b>	63 (19.3%)	43 (24.3%)	14 (13.5%)	6 (13.3%)	<b>0.055</b>
<b>Vorhofflimmern</b>	106 (33.2%)	72 (41.1%)	24 (23.5%)	10 (23.8%)	<b>0.012</b>
<b>periphere Arteriopathie</b>	126 (38.7%)	93 (52.5%)	20 (19.2%)	13 (28.9%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Koronare Herzkrankheit</b>					<b>&lt;0.001</b>
1 Gefäßerkrankung	51 (15.6%)	26 (14.7%)	13 (12.5%)	12 (26.7%)	
2 Gefäßerkrankung	41 (12.6%)	25 (14.1%)	10 (9.6%)	6 (13.3%)	
3 Gefäßerkrankung	109 (33.4%)	71 (40.1%)	22 (21.2%)	16 (35.6%)	
<b>Myokardinfarkt i.d. Anamnese</b>	65 (19.9%)	37 (20.9%)	14 (13.5%)	14 (31.1%)	<b>0.043</b>
<b>Koronarintervention i.d. Anamnese</b>	115 (35.3%)	72 (40.7%)	26 (25.0%)	17 (37.8%)	<b>0.026</b>
<b>Koronarbypass i.d. Anamnese</b>	65 (19.9%)	43 (24.3%)	12 (11.5%)	10 (22.2%)	<b>0.028</b>
<b>NYHA Klasse</b>					<b>0.007</b>
1	6/319 (1.9%)	2/175 (1.1%)	4/103 (3.9%)	0/41 (0.0%)	
2	47/319 (14.7%)	21/175 (12.0%)	22/103 (21.4%)	4/41 (9.8%)	
3	223/319 (69.9%)	130/175 (74.3%)	66/103 (64.1%)	27/41 (65.9%)	
4	43/319 (13.5%)	22/175 (12.6%)	11/103 (10.7%)	10/41 (24.4%)	
<b>LVEF</b>					<b>&lt;0.001</b>
> 55%	202 (62.0%)	108 (61.0%)	77 (74.0%)	17 (37.8%)	
45-54%	61 (18.7%)	37 (20.9%)	15 (14.4%)	9 (20.0%)	
30-44%	43 (13.2%)	27 (15.3%)	9 (8.7%)	7 (15.6%)	
< 30%	20 (6.1%)	5 (2.8%)	3 (2.9%)	12 (26.7%)	
<b>Pulmonalarteriendruck &gt; 55 mmHg</b>	48/259 (18.5%)	26/146 (17.8%)	17/85 (20.0%)	5/28 (17.9%)	<b>0.944</b>
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>					<b>0.586</b>
0	3/236 (1.3%)	1/122 (0.8%)	0/72 (0.0%)	2/42 (4.8%)	
1	130/236 (55.1%)	64/122 (52.5%)	41/72 (56.9%)	25/42 (59.5%)	
2	8/236 (3.4%)	48/122 (39.3%)	24/72 (33.3%)	9/42 (21.4%)	
≥ 3	22/236 (9.3%)	9/122 (7.4%)	7/72 (9.7%)	6/42 (14.3%)	
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>					<b>0.176</b>
0	30/275 (10.9%)	18/158 (11.4%)	12/79 (15.2%)	0/38 (0.0%)	
1	166/275 (60.4%)	99/158 (62.7%)	43/79 (54.4%)	24/38 (63.2%)	
2	65/275 (23.6%)	34/158 (21.5%)	19/79 (24.1%)	12/38 (31.6%)	
≥ 3	14/275 (5.1%)	7/158 (4.4%)	5/79 (6.3%)	2/38 (5.3%)	
<b>Gradient Aortenklappe (mmHg)</b>	36.5 (34.6-38.4)	36.0 (33.5-38.5)	41.0 (36.9-45.1)	27.7 (22.0-33.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Aortenklappenöffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b>	0.72 (0.7-0.7)	0.72 (0.7-0.7)	0.69 (0.6-0.7)	0.80 (0.7-0.9)	<b>0.02</b>
<b>Durchmesser Aortenannulus (mm)</b>	22.9 (22.6-23.1)	22.8 (22.5-23.1)	22.3 (21.8-22.8)	24.7 (23.9-25.4)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Logistic EuroSCORE (%)</b>	22.7 (21.2-24.2)	25.5 (23.6-27.5)	18.3 (15.1-21.5)	21.8 (17.4-26.1)	<b>&lt;0.001</b>
<b>STS PROM (%)</b>	8.3 (7.7-8.9)	8.9 (8.0-9.7)	7.2 (5.8-8.6)	8.5 (6.6-10.4)	<b>0.058</b>

Tabelle 1: Präinterventionelle Parameter. Deutliche Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen, die nach anatomischen und funktionellen Parametern in die drei Gruppen zugewiesen wurden. COPD, Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NYHA, New York Heart Association; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; STS PROM, Society of Thoracic Surgeons - Predicted Risk of Mortality

## 5.2 Perioperative Ergebnisse

Insgesamt erhielten 177 Patienten (54,3%) eine ES Prothese über einen



transapikalen Zugang. Über einen transfemorale Zugang wurde diese Prothese in 104 Fällen (31,9%) implantiert. Eine MCV Prothese erhielten 45 Patienten bei denen in drei Fällen (0,9%) ein transsubclavicularer Zugang gewählt wurde, 42 Mal (12,9%) wurde diese

**Abbildung 13: Prothesen- und Zugangswahl.** Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde aufgrund funktioneller und anatomischer Parameter ein transapikaler Zugang gewählt. TF, Transfemorale; TA, Transapikal; TS, Transsubclavicular

Prothese über einen transfemorale Zugang implantiert (siehe Abbildung 13). Fast die Hälfte der Patienten

(48,8%) erhielt eine 26 mm Prothese. In 35% der Fälle wurde auf eine 23 mm Prothese zurückgegriffen, wobei die 29 mm Prothese bei 16,3% aller Patienten implantiert wurde.

Bei sieben Patienten (2,1%) wurde vor der Implantation auf eine BV verzichtet. 284 Patienten (87,1%) erhielten unmittelbar vor der Implantation eine einmalige BV, in 17 Fällen (5,2%) musste diese wiederholt werden. Eine dreimalige BV wurde bei acht Patienten (2,5%) durchgeführt, eine vierte und fünfte BV war in jeweils einem Fall (0,3%) notwendig. Bei 17 Patienten (5,2%) wurde nach der Implantation eine weitere BV aufgrund höhergradiger paravalvulärer Insuffizienz durchgeführt.

Sieben Patienten (2,1%) erhielten in derselben Prozedur bereits eine zweite Klappe (*valve-in-valve*). In vier Fällen (1,2%) musste zu einem chirurgischen Aortenklappenersatz konvertiert werden. Bei sechs Patienten (1,8%) musste aufgrund einer Blutung eine Sternotomie durchgeführt werden. Bei 280 Patienten (85,9%) verlief die Operation problemlos und es war kein weiteres Vorgehen erforderlich. Bei insgesamt 87 TF-Patienten (58,3% aller TF-Patienten) wurde das Gefäßverschlussystem Prostar benutzt.

Meistens konnte auf eine Bluttransfusion nach der Prozedur verzichtet werden. Dennoch benötigten 22,4% der Patienten direkt nach der Prozedur vier oder weniger EK. In 5,9 % der Fälle mussten sogar mehr als vier Blutkonserven transfundiert werden. Später als 24 Stunden nach der Prozedur benötigten 24% der Patienten noch vier oder weniger EK, bei 2,2% der Patienten mussten mehr als vier Blutkonserven transfundiert werden. (Siehe Abbildung 14)

### Benötigte Bluttransfusionen

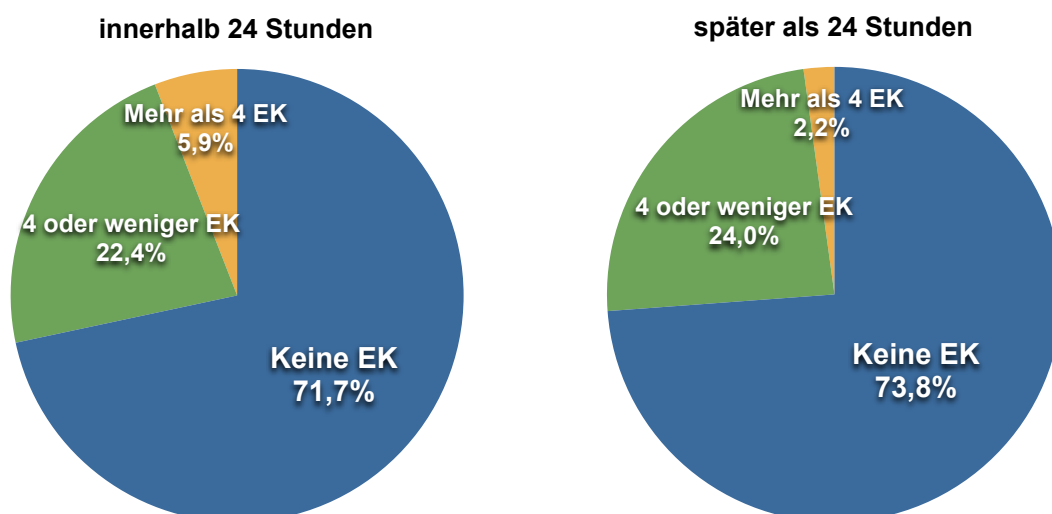


Abbildung 14: Benötigte Bluttransfusionen innerhalb 24 Stunden und später als 24 Stunden nach der Prozedur. EK, Erythrozytenkonzentrate

Bei 58 Patienten (17,8%) wurde präoperativ neben der Aortenklappenstenose auch eine relevante KHK diagnostiziert, die eine Koronarintervention erforderte. Diese wurde bei 12 Patienten (3,7%) in derselben Prozedur mit der TAVI durchgeführt, in 46 Fällen (14,1%) wurde der Eingriff in einer separaten Prozedur in der Regel wenige Tage vor der TAVI ausgeführt.

### **5.3 Kardiovaskuläre und Gesamtmortalität**

Die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität lagen bei 8,0% und 10,1% nach 30 Tagen (siehe Abbildung 15 und Abbildung 16 sowie Tabelle 2) und wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen auf ( $p = 0,845$  und  $p = 0,569$ ). Nach einem Jahr betrug die kardiovaskuläre Mortalität 18,6% und die Gesamtmortalität 29,9% (siehe Abbildung 17 und Abbildung 18 sowie Tabelle 2). Auch hier waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen ( $p = 0,216$  und  $p = 0,295$ ) nachzuweisen.

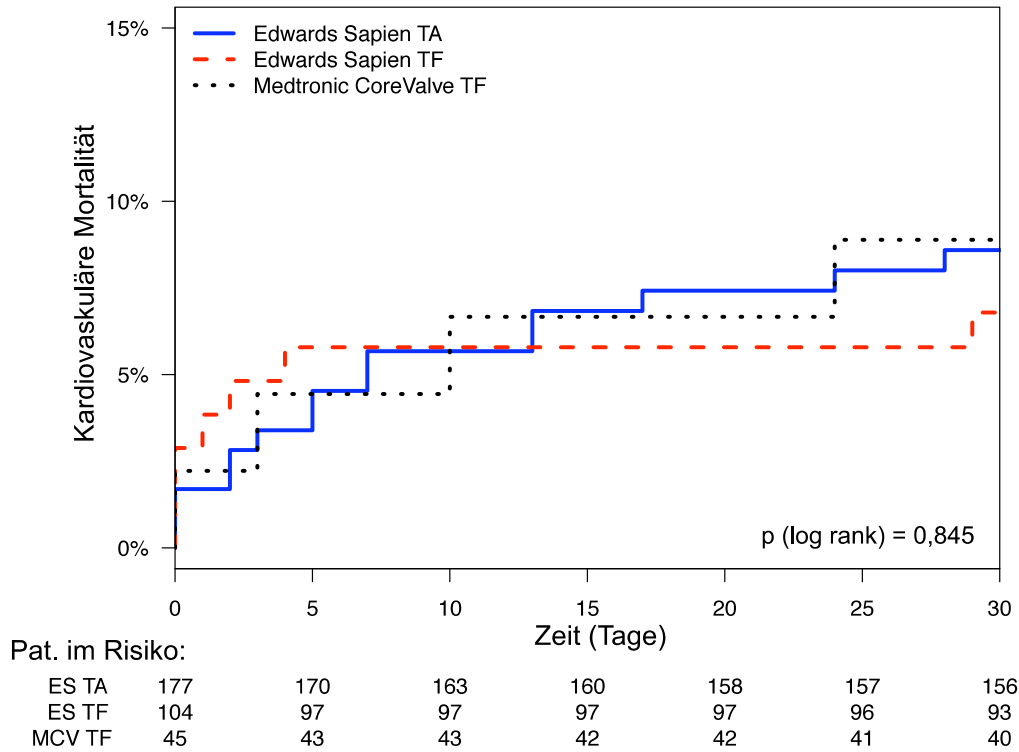


Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für die kardiovaskuläre Mortalität nach 30 Tagen. TA, Transapikal; TF, Transfemoral; Pat, Patienten; ES, Edwards Sapien; MCV, Medtronic CoreValve

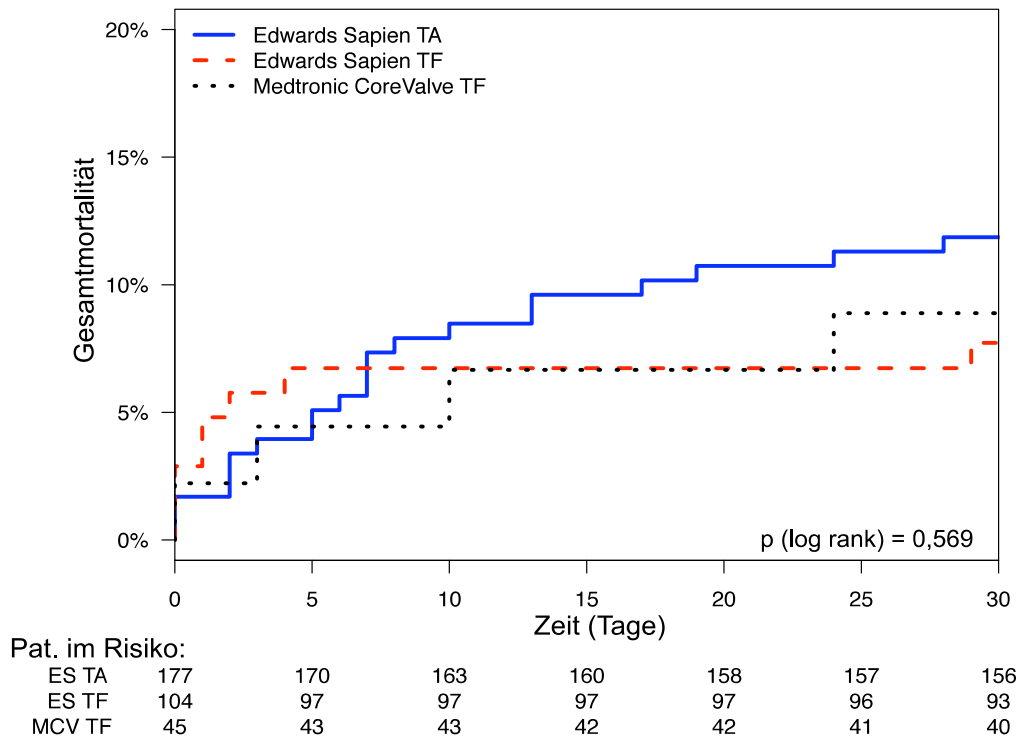


Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für die Gesamt mortalität nach 30 Tagen. TA, Transapikal; TF, Transfemoral; Pat, Patienten; ES, Edwards Sapien; MCV, Medtronic CoreValve

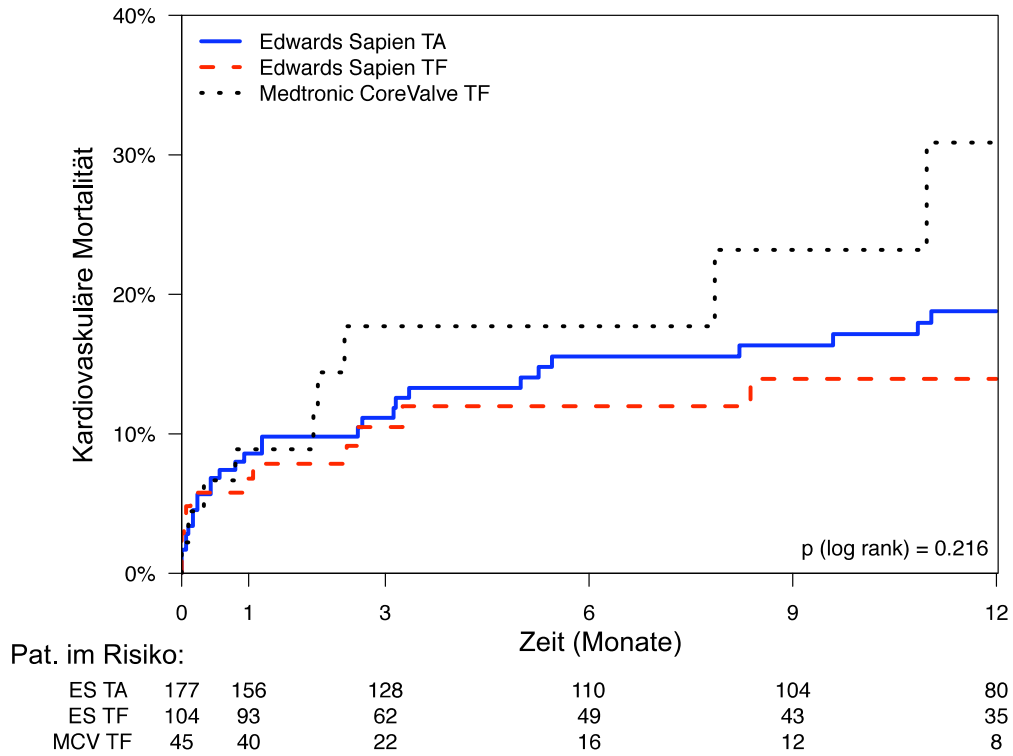


Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für die kardiovaskuläre Mortalität nach 1 Jahr. TA, Transapikal; TF, Transfemorale; Pat, Patienten; ES, Edwards Sapien; MCV, Medtronic CoreValve

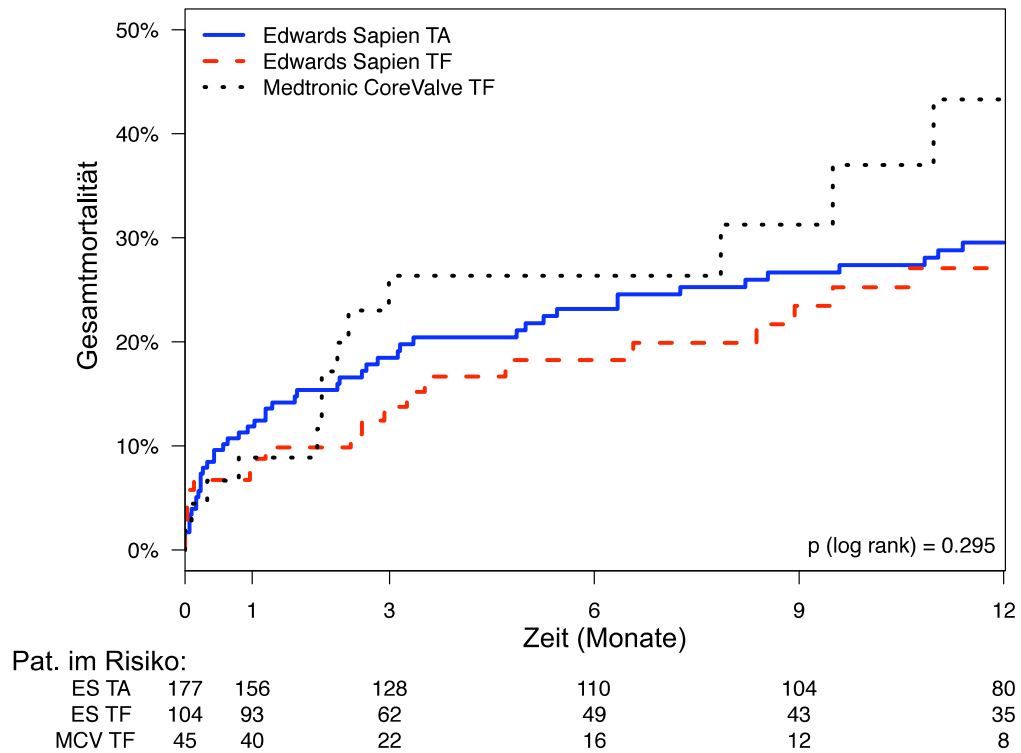


Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für die Gesamt mortalität nach 1 Jahr. TA, Transapikal; TF, Transfemorale; Pat, Patienten; ES, Edwards Sapien; MCV, Medtronic CoreValve

Tabelle 2: VARC Endpunkte

	Gesamt (n=326)	ES-TA (n=177)	ES-TF (n=104)	MCV-TF (n=45)	P Wert
<b>Mortalität (30 Tage)</b>					
Gesamt	33 (10,1%)	21 (11,9%)	8 (7,7%)	4 (8,9%)	<b>0,569</b>
Kardiovaskulär	26 (8,0%)	15 (8,5%)	7 (6,7%)	4 (8,9%)	<b>0,845</b>
<b>Myokardinfarkt</b>					<b>0,036</b>
Periprozedural	4 (1,2%)	0	4 (3,8%)	0	
Spontan	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0	0	
<b>Neurologische Ereignisse</b>					<b>0,708</b>
Transient ischemic attack	1 (0,3%)	0	1 (1,0%)	0	
Minor stroke	7 (2,1%)	5 (2,8%)	2 (1,9%)	0	
Major stroke	12 (3,7%)	6 (3,4%)	5 (4,8%)	1 (2,2%)	
<b>Blutungen</b>					<b>0,420</b>
Keine/minor	293 (89,9%)	162 (91,5%)	90 (86,5%)	41 (91,1%)	
Major	9 (2,8%)	1 (0,6%)	5 (4,8%)	3 (6,7%)	
Lebensbedrohlich	24 (7,4 %)	14 (7,9%)	9 (8,7%)	1 (2,2%)	
Major/lebensbedr. ≤ 24 h	27 (8,3%)	11 (6,2%)	12 (11,5%)	4 (8,9%)	<b>0,406</b>
Major/lebensbedr. > 24 h	6 (1,8%)	4 (2,3%)	2 (1,9%)	0	
<b>Akutes Nierenversagen</b>					<b>0,059</b>
Grad 1	71 (21,8%)	47 (26,5%)	16 (15,4%)	8 (17,8%)	
Grad 2	17 (5,2%)	12 (6,8%)	5 (4,8%)	0	
Grad 3	8 (2,5%)	3 (1,7%)	2 (1,9%)	3 (6,7%)	
<b>Zugangskomplikationen</b>					<b>0,004</b>
Minor	14 (4,3%)	0	10 (9,6%)	4 (8,9%)	
Major	28 (8,6%)	14 (7,9%)	13 (12,5%)	1 (2,2%)	
<b>Dauerhafte Schrittmacherimplantation</b>	59 (18,1%)	28 (15,8%)	13 (12,5%)	18 (40,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Device success	284 (87,1%)	155 (87,6%)	87 (83,7%)	42 (93,3%)	<b>0,292</b>
<b>Kombinierter Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen</b>	69 (21,2%)	39 (22,0%)	24 (23,1%)	6 (13,3%)	<b>0,391</b>

Tabelle 2: VARC Endpunkte. Signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen gab es bei Myokardinfarkt, bei den Zugangskomplikationen sowie bei dauerhaften Schrittmacherimplantationen. ES, Edwards Sapien; TF, Transfemoral; TA, Transapikal; MCV, Medtronic CoreValve

## 5.4 Myokardinfarkt

Ein akuter Myokardinfarkt ist insgesamt fünf Mal aufgetreten. Vier davon sind periprozedural bei ES TF Patienten aufgetreten, ein weiterer spontan innerhalb des 30 Tage Nachbeobachtungszeitraums bei einem ES TA Patienten ( $p = 0,036$ ) (siehe Tabelle 2). Die Anhäufung der periprozeduralen Myokardinfarkte in der ES TF Gruppe stand in direktem Zusammenhang mit



intraprozeduralen Komplikationen (z.B. Dissektion der Aortenwurzel bis in die Koronarien) und drei dieser vier Fälle sind innerhalb der ersten 40 durchgeführten TF Prozeduren aufgetreten.

## 5.5 Schlaganfall

Insgesamt traten bei 20 Patienten (6,1%) neurologische Komplikationen auf. Davon erlitten 3,7% einen *major* Schlaganfall, während 2,1% unter einem *minor* Schlaganfall litten. 0,3% der Patienten litten an einer TIA ( $p = 0,708$ ) (siehe Tabelle 2). Von diesen 20 Patienten trat bei sechs Patienten ein Schlaganfall bereits in der Anamnese auf. Ferner war bei acht dieser Patienten schon vor der Implantation ein Vorhofflimmern bekannt. Zwei der *major* Schlaganfälle waren die Folge eines hypoxischen Hirnschadens aufgrund hämodynamischer Instabilität während der TAVI (Aortenwurzelruptur) oder unmittelbar nach der Implantation (Kammerflimmern mit notwendiger kardiopulmonaler Reanimation).

Zehn Schlaganfälle (drei *major*, sechs *minor* und eine TIA) fanden während der Prozedur wahrscheinlich infolge einer distalen Embolisation statt. Acht neurologische Vorkommnisse (sieben *major* und eine *minor*) wurden als späte Komplikationen bei zunächst unauffälligem Verlauf zwischen drei und 30 Tagen nach der Implantation registriert. Bei mindestens vier dieser Patienten war das bekannte Vorhofflimmern die wahrscheinlichste Ursache.

## 5.6 Blutungen

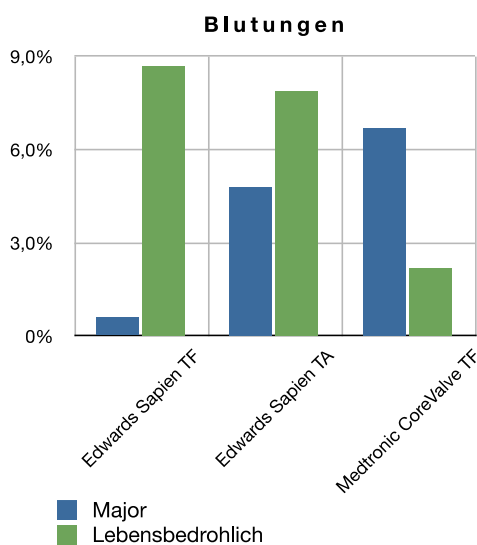


Abbildung 19: Auftreten von *major*- und lebensbedrohlichen Blutungen in den drei Behandlungsgruppen; TF, transfemorale; TA, transapikal

*Major* Blutungen traten bei 2,8% der Patienten auf, wohingegen 7,4% der Patienten unter lebensbedrohlichen Blutungen litten. Obwohl es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von Blutungen zwischen den drei Behandlungsgruppen gab ( $p = 0,402$ ) waren die drei Gruppen bezüglich der Häufigkeit und

Schweregrade der aufgetretenen Blutungen doch sehr heterogen. *Major* Blutungen traten, wie in Abbildung 19 dargestellt, in der ES TA Gruppe deutlich seltener (0,6%) auf als in der ES TF (4,8%) oder in der MCV TF Gruppe (6,7%). Lebensbedrohliche Blutungen waren in der MCV TF Gruppe (2,2%) seltener als in der ES TF Gruppe (8,7%) oder in der ES TA Gruppe (7,9%). 81,8% der aufgetretenen *major*- und lebensbedrohlichen Blutungen traten innerhalb von 24 Stunden nach der Prozedur auf. (Siehe Tabelle 2)

## 5.7 Akutes Nierenversagen

Bezüglich des akuten Nierenversagens konnte im Rahmen der RIFLE Kriterien ein Trend zwischen den drei Behandlungsgruppen beobachtet werden ( $p = 0,059$ ). Grad 1, welches nach den RIFLE Kriterien als ein Risiko für ein akutes Nierenversagen anzusehen ist, trat in der ES TA Gruppe bei

26,5%, in der ES TF Gruppe bei 14,5% und bei der MCV TF Gruppe bei 17,8% der Patienten auf. Dagegen war das Auftreten von akutem Nierenversagen Grad 3 zwischen den drei Behandlungsgruppen deutlich heterogener: während es in der MCV TF Gruppe bei 6,7% der Patienten auftrat, waren dies in der ES TF Gruppe nur 1,9% und in der ES TA Gruppe lediglich 1,7%. (Siehe Tabelle 2)

In der MCV TF Gruppe wurde mit  $246,6 \pm 123,9$  ml mehr Kontrastmittel (0,3 mg/ml Imeron 300, Bracco Imaging, Deutschland) während der Prozedur eingesetzt als mit  $170,9 \pm 74,2$  ml in der ES TA Gruppe und  $181,1 \pm 80,0$  ml in der ES TF Gruppe ( $p < 0,001$ ).

## 5.8 Dauerhafte Schrittmacherimplantation

Die Rate der durchgeführten dauerhaften Schrittmacherimplantationen war in den drei Gruppen signifikant verschieden ( $p < 0,001$ ). Während in der MCV TF Gruppe bei 40% der Patienten eine Schrittmacherimplantation nötig war, waren es in der ES TF Gruppe lediglich bei 12,5% und in der ES TA Gruppe bei 15,8% der Patienten. (Siehe Tabelle 2)

## 5.9 Zugangskomplikationen

Hier konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen beobachtet werden ( $p = 0,004$ ). Während *minor* Komplikationen, welche auch ein Versagen von Gefäßverschlusssystemen beinhalten, ausschließlich in den TF Gruppen auftraten (ES TF: 9,6%, MCV TF: 8,9%), traten *major* Komplikationen hauptsächlich in den ES TF (12,5%) und ES TA (7,9%)

Gruppen auf. Lediglich ein Patient litt unter einer *major* Zugangskomplikation in der MCV TF Gruppe. (Siehe Tabelle 2)

## 5.10 Kombiniertes 30 Tage Sicherheitsendpunkt

Der kombinierte 30 Tage Sicherheitsendpunkt, der neben allen periprozeduralen *major* Komplikationen auch die Gesamtmortalität beinhaltet, wurde in 21,2% der Patienten erreicht, ohne dass signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen gezeigt werden konnten ( $p = 0,391$ ) (Siehe Tabelle 2).

## 5.11 *Device success*, Klappenfunktion und klinische Evaluation

*Device success*, ein kombinierter Endpunkt aus erfolgreicher Prothesenimplantation und adäquat funktionierender Herzklappen-Prothese, wurde bei 87,1% aller Patienten erreicht (siehe Tabelle 2). Dabei konnten

Warum wurde der *device success* nicht erreicht?

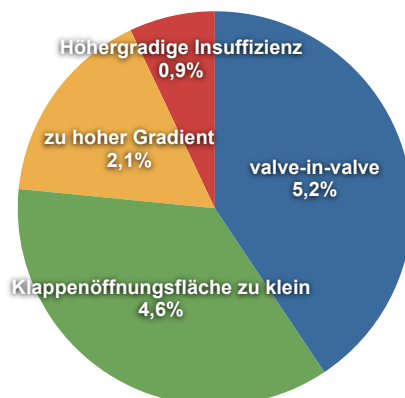


Abbildung 20: Gründe für das Nicht-Erreichen des *device success*

keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ausfindig gemacht werden ( $p = 0,292$ ). In der MCV TF Gruppe wurde dieser Endpunkt in 93,3% der Patienten erreicht, in der ES TA Gruppe waren es 87,6% und in der ES TF Gruppe 83,7%. Ursächlich

für das Nicht-Erreichen des *device success* waren in 5,2% der Fälle die Notwendigkeit einer zweiten Herzklappenimplantation (*valve-in-valve*) und in 7,6% funktionelle Aspekte. Hierzu zählten eine nicht ausreichend große Klappenöffnungsfläche (4,6%), erhöhte transvalvuläre Gradienten (2,1%) und höhergradige Klappeninsuffizienzen (0,9%). (Siehe Abbildung 20)

Nach der Prozedur war eine signifikante Verbesserung der Klappenfunktion im Vergleich zu den präinterventionell erhobenen Daten zu beobachten. So vergrößerte sich die mittlere Klappenöffnungsfläche von  $0,69 \text{ cm}^2$  auf  $1,59 \text{ cm}^2$  ( $p < 0,001$ ), der mittlere transvalvuläre Druckgradient verringerte sich von  $32,3 \text{ mmHg}$  auf  $9,0 \text{ mmHg}$  ( $p < 0,001$ ) und die Aorteninsuffizienz von durchschnittlich Grad 1,24 auf 0,7 [paravalvulär] und 0,16 [transvalvulär] (beide  $p < 0,001$ ). (Siehe Abbildung 21, Abbildung 22 und Abbildung 23)

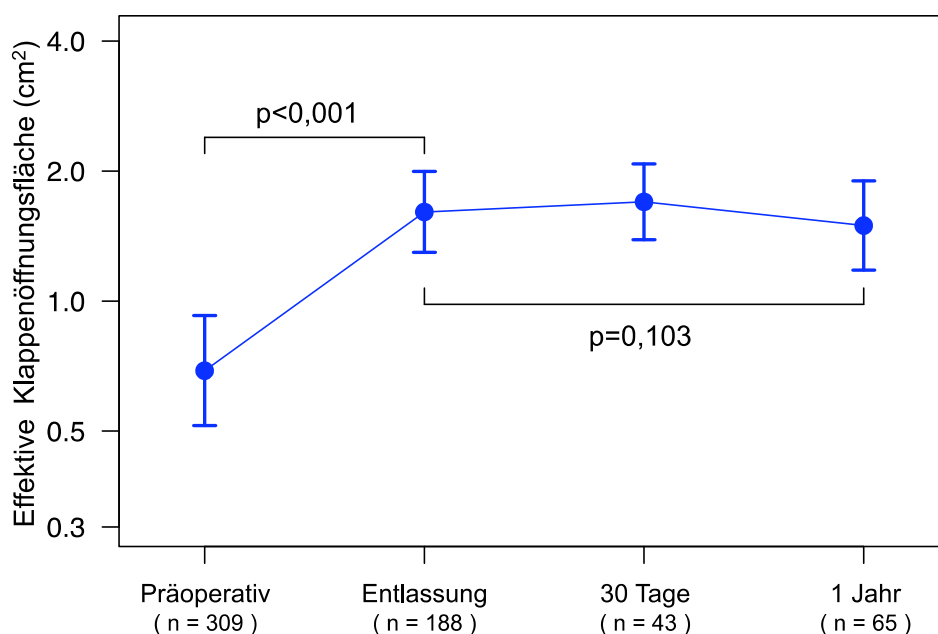


Abbildung 21: Effektive Aortenklappenöffnungsfläche von präoperativ bis zur 1 Jahres Nachsorgeuntersuchung. Ersichtlich ist eine signifikante Vergrößerung der effektiven Aortenklappenöffnungsfläche unmittelbar nach der Prozedur.

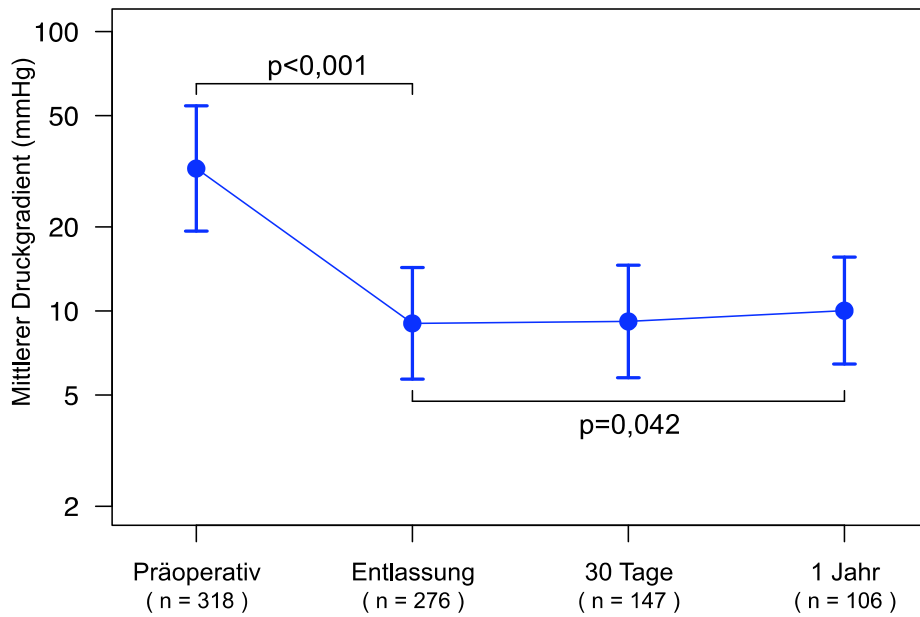


Abbildung 22: Mittlerer transvalvulärer Druckgradient über der Aortenklappe von präoperativ bis zur 1 Jahres Nachsorgeuntersuchung. Unmittelbar nach der Prozedur sinkt der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe signifikant ab.

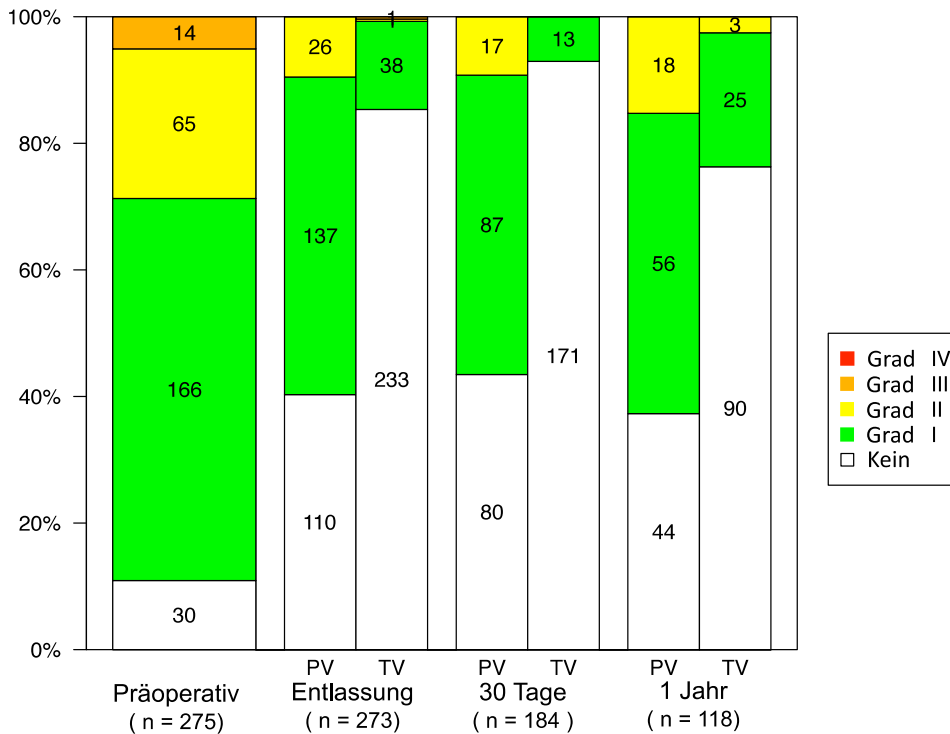


Abbildung 23: Aortenklappeninsuffizienz von präoperativ bis zur 1 Jahres Nachsorgeuntersuchung; PV, Paravalvulär; TV, Transvalvulär

Zum Entlassungszeitpunkt wurden bei 4,3% der Patienten ein Patient-Prothesen-*mismatch* beobachtet (relative, effektive Klappenöffnungsfläche < 0,65 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>). Eine Wiederholung der Prozedur im Sinne einer *valve-in-valve* Implantation wurden aufgrund von hochgradiger Aortenklappeninsuffizienz bei zwei Patienten an den Tagen 67 und 122 nach der primären Implantation durchgeführt. Während die Parameter EOA und AI bis zur 1 Jahres Nachsorgeuntersuchung konstant blieben, erhöhte sich der transvalvuläre Druckgradient signifikant von 10,0 ± 4,6 auf 11,05 ± 5,2 mmHg (p = 0,042).

Eine Verbesserung um 0,8 NYHA-Klassen (95% CI 0,7-0,9, p < 0,001) konnte von der präinterventionellen Untersuchung zur 30 Tage Nachsorgeuntersuchung beobachtet werden und blieb auch bis zur 1 Jahres Nachuntersuchung in allen drei Behandlungsgruppen bestehen. (Siehe Abbildung 24)

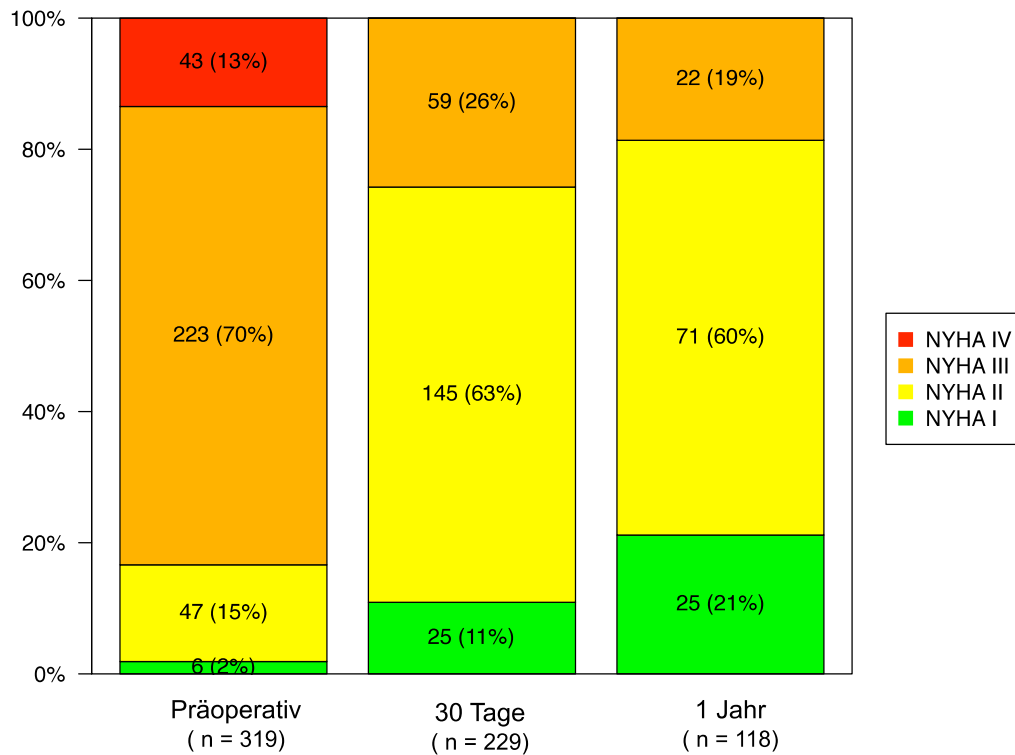


Abbildung 24: Anhaltende klinische Verbesserung anhand der NYHA Klassifikation von präoperativ bis zur 1 Jahres Nachsorgeuntersuchung; NYHA, New York Heart Association

## 5.12 Präinterventionelle Parameter als Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach einem Jahr

Die univariate Cox-Regressionanalyse identifizierte, wie in Tabelle 3 dargestellt, die Parameter Alter, Body Mass Index (BMI), einen Serumkreatininspiegel  $>200\mu\text{mol/l}$ , die linksventrikuläre Pumpfunktion als auch den transvalvulären Druckgradienten über der Aortenklappe als Prädiktoren für 1-Jahres-Mortalität. Hinzu kamen noch die beiden Risiko Scores STS PROM und der logistische EuroSCORE.

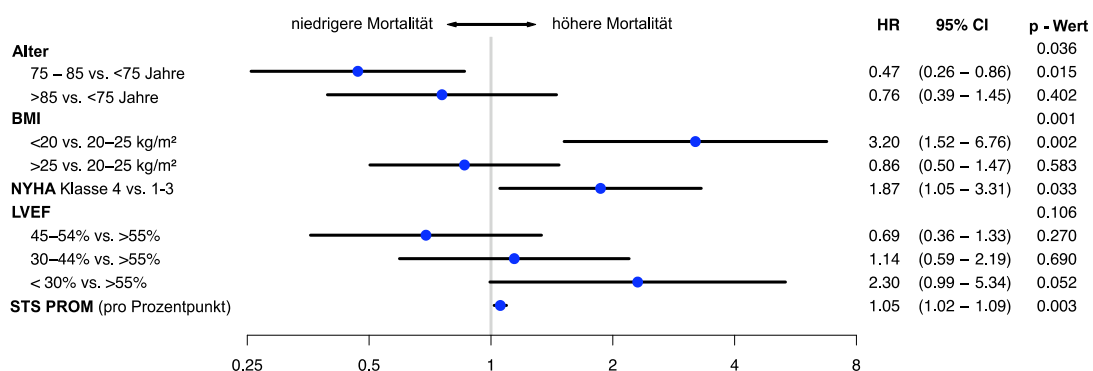


Tabelle 3: Univariate Cox Regressionsanalyse

	HR (95% CI)	P Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	0.98 (0.95-1.01)	0.238
<b>Alter</b>		<b>0.007</b>
≤75 Jahre	1.0	
76-85 Jahre	0.46 (0.27-0.78)	
>85 Jahre	0.85 (0.50-1.47)	
<b>Geschlecht (weiblich)</b>	0.90 (0.59-1.39)	0.645
<b>BMI</b>		<b>&lt;0.001</b>
<20 kg/m <sup>2</sup>	2.90 (1.47-6.08)	
20-25 kg/m <sup>2</sup>	1.0	
>25 kg/m <sup>2</sup>	0.59 (0.53-1.43)	
<b>Körperoberfläche (m<sup>2</sup>)</b>	0.76 (0.24-2.40)	0.647
<b>Serum Kreatinin (mg/dl)</b>	1.10 (0.95-1.27)	0.204
<b>Serum Kreatinin &gt; 200 µmol/l</b>	1.86 (0.99-3.52)	<b>0.051</b>
<b>COPD</b>	1.12 (0.69-1.80)	0.642
<b>Schlaganfall i. d. Anamnese</b>	1.38 (0.83-2.29)	0.207
<b>Vorhofflimmern</b>	1.14 (0.72-1.79)	0.586
<b>Periphere Arteriopathie</b>	1.30 (0.84-2.00)	0.241
<b>Koronare Herzkrankheit</b>		0.767
1 Gefäßerkrankung	0.68 (1.15-0.60)	
2 Gefäßerkrankung	0.91 (0.42-2.00)	
3 Gefäßerkrankung	1.26 (0.84-2.00)	
<b>Myokardinfarkt i. d. d. Anamnese</b>	1.01 (0.59-1.72)	0.969
<b>Koronarintervention in der Anamnese</b>	1.02 (0.65-1.60)	0.947
<b>Koronarbypass i. d. Anamnese</b>	0.90 (0.53-1.54)	0.712
<b>NYHA Klasse IV</b>	2.41 (1.44-4.03)	<b>&lt;0.001</b>
<b>LVEF</b>		<b>0.002</b>
>55%	1.0	
45-54%	0.80 (0.42-1.51)	
30-44%	1.56 (0.87-2.81)	
<30%	3.06 (1.57-5.95)	
<b>Mitralklappeninsuffizienz (≥3)</b>	1.58 (0.71-3.51)	0.258
<b>Aortenklappeninsuffizienz (≥3)</b>	0.95 (0.30-3.04)	0.936
<b>Gradient Aortenklappe (mmHg)</b>	0.99 (0.98-1.00)	<b>0.162</b>
<b>Aortenklappenöffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)</b>	1.12 (0.39-3.23)	0.839
<b>Durchmesser Aortenannulus (mm)</b>	1.02 (0.92-1.14)	0.673
<b>Logistic EuroSCORE (pro Prozent)</b>	1.01 (1.0-1.03)	<b>0.061</b>
<b>STS-PROM (pro Prozent)</b>	1.05 (1.02-1.08)	<b>0.003</b>
<b>Prothese und Zugang</b>		0.441
Edwards Sapien TA	1.0	
Edwards Sapien TF	0.85 (0.51-1.41)	
Medtronic CoreValve TF	1.33 (0.72-2.46)	

Tabelle 3: Univariate Cox-Regressionanalyse präinterventioneller Parameter für die Gesamtmortalität nach einem Jahr. P-Werte < 0,2 (hier fett gedruckt) wurden im zweiten Schritt einer multivariablen Cox-Regressionanalyse mit backward selection zugeführt. BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NYHA, New York Heart Association; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; STS-PROM, Society Of Thoracic Surgeons – Predicted Risk Of Mortality

Die im Anschluss durchgeführte multivariate Cox-Regressionsanalyse mit *backward selection* identifizierte einen body mass index  $< 20 \text{ kg/m}^2$  (HR 3,20; 95% CI 1,52-6,76;  $p = 0,002$ ), eine NYHA Klasse IV (HR 1,87, 95% CI 1,05-3,31;  $p = 0,033$ ), eine hochgradig eingeschränkte LVEF (HR 2,30, 95% CI 0,99-5,34;  $p = 0,052$ ) und hohe STS-PROM score Werte (HR 1,05 je Prozentpunkt, 95% CI 1,02-1,09;  $p = 0,003$ ) als unabhängige Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Zusätzlich konnte das Alter als unabhängiger Prädiktor ausgemacht werden. In der Altersgruppe zwischen 75 und 85 Jahren sind dabei die wenigsten Ereignisse aufgetreten (HR 0,47, 95% CI 0,26-0,86;  $p = 0,015$ ). (Siehe Abbildung 25)



**Abbildung 25: Präinterventionelle Parameter als unabhängige Wirkungsvariablen für die Einjahresmortalität.** In der Altersgruppe zwischen 75 und 85 Jahren sind die wenigsten Ereignisse aufgetreten. BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$ , NYHA Klasse 4, LVEF  $< 30\%$  sowie ein hoher STS PROM Score konnten als präoperative Risikofaktoren identifiziert werden. BMI, Body Mass Index; NYHA, New York Heart Association; LVEF, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; STS PROM, Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality

### 5.13 VARC-Endpunkte als Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach einem Jahr

Mit einem proportionalen Hazard Modell wurden sowohl die VARC-Endpunkte als auch die Wahl des Zugangs und die Wahl der Prothese auf ihre Vorhersagekraft bezüglich der Einjahresmortalität evaluiert. Dabei hat sich der perioperative Myokardinfarkt mit einer HR von 6,52 als unabhängiger Prädiktor für die Sterblichkeit nach einem Jahr als statistisch signifikant (95% CI 2,34-18,14;  $p < 0,001$ ) ergeben. Gleichmaßen konnte akutes Nierenversagen Grad 2 (HR 2,52; 95% CI 1,22-5,23;  $p = 0,013$ ) und Grad 3 (HR 6,8; 95% CI 2,95-15,68;  $p < 0,001$ ) als unabhängige Wirkungsvariablen auf die Einjahresmortalität festgestellt werden. Zugangskomplikationen vom Grad *major* erhöhten die Einjahresmortalität ebenfalls signifikant (HR 1,96; 95% CI 1,10-3,49;  $p = 0,023$ ). *Device success* senkte die Wahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres zu versterben (HR 0,58; 95% CI 0,35-0,96;  $p = 0,035$ ) (siehe Abbildung 26).

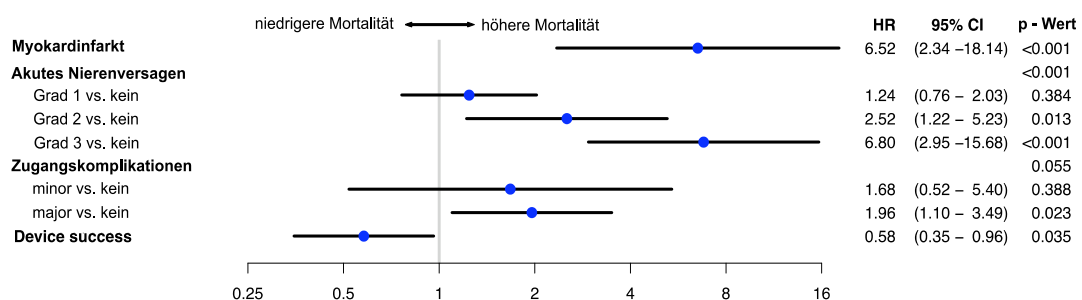


Abbildung 26: VARC-Endpunkte als Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach einem Jahr. Als unabhängige Wirkungsvariablen konnten Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen zweiten und dritten Grades, sowie *major* Zugangskomplikationen identifiziert werden. Erreichter *device success* hat sich als protektiv herausgestellt. HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenz Intervall

## 5.14 Implantationserfahrungen

Um eine eventuell bestehende Lernkurve bei der TAVI zu quantifizieren, bildeten wir aus dem Gesamtkollektiv zwei Gruppen zu je 163 Patienten. Eine Gruppe wurde aus der ersten Hälfte aller Patienten gebildet wobei die zweiten 163 Patienten die andere Gruppe bildeten. Im Vergleich dieser beiden Gruppen sank die Gesamtmortalität nach 30 Tagen von 12,9% auf 7,4% in der zweiten Gruppe ( $p = 0,141$ ). Periprozeduraler Myokardinfarkt kam in der zweiten Gruppe überhaupt nicht mehr vor, in der ersten Gruppe trat diese Komplikation noch bei 2,5% der Patienten auf ( $p = 0,123$ ). Akutes Nierenversagen dritten Grades sank von 3,1% auf 1,8% ( $p = 0,723$ ). *Major* Zugangskomplikationen waren mit 10,4% in der ersten Gruppe noch deutlich höher als in der zweiten Gruppe, in der diese Komplikation lediglich bei 6,7% auftrat ( $p = 0,323$ ). Erreichter *device success* stieg von 85,9% in der ersten Gruppe auf 88,3% in der zweiten Gruppe ( $p = 0,620$ ).

## 6 Diskussion

Im Rahmen der vorgelegten Arbeit wurden die Ergebnisse nach TAVI mit unterschiedlichen Zugangswegen und Transkatheter-Herzklappenprothesen anhand der standardisierten VARC Endpunkte untersucht und verglichen. Außerdem wurde die prognostische Vorhersagekraft von präinterventionellen Parametern als auch von den standardisierten VARC Endpunkten evaluiert.

Zwischen den drei gewählten Behandlungsgruppen zeigte sich bereits vor TAVI ein signifikanter Unterschied hinsichtlich vieler Variablen und Komorbiditäten, die das operative Risiko maßgeblich beeinflussen. So wird ein direkter Vergleich der drei Gruppen erschwert. Während die MCV TF Gruppe überdurchschnittlich viele männliche Patienten und Patienten mit Kardiomyopathie beinhaltete, hatten die Patienten in der ES TA Gruppe im Mittel ein höheres präoperatives Risiko, was sich in höheren logistischen EuroSCORE- und STS-PROM-Werten widerspiegelte. Analog hierzu waren in der ES TF Gruppe die Patienten mit dem niedrigsten operativen Risiko und den niedrigsten logistischen EuroSCORE- und STS-PROM-Werten. Die genannten Unterschiede beruhen auf funktionellen und anatomischen Parametern, die für die jeweilige Wahl des Therapieverfahrens ausschlaggebend waren. So haben Patienten, bei denen ein TF Zugangsweg aufgrund von Gefäßerkrankungen unmöglich war und die deshalb einen TA Zugang erhielten, häufig relevante Komorbiditäten, wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder eine Koronarintervention in der Anamnese. Dadurch wird das operative Risiko erhöht. Patienten mit Kardiomyopathie und hochgradig

eingeschränkter LVEF wurden der MCV TF Gruppe zugewiesen. Dadurch konnte bei diesen Patienten eine Hochfrequenzstimulation des linken Ventrikels minimiert oder bestenfalls vollständig vermieden werden. Außerdem enthielt diese Gruppe mehr Männer und Patienten mit großem Aortenannulus, da vor der Verfügbarkeit der 29mm ES XT Prothese Patienten mit großem Aortenannulus (>25mm) nur mit der damals schon verfügbaren 29mm bzw. 31mm MCV Prothese versorgt werden konnten. Ähnliche Unterschiede in einzelnen TAVI-Kohorten wurden auch bereits in anderen Studien beschrieben (Bleiziffer et al. 2009). Diese drei Behandlungsgruppen haben wir anhand der von VARC definierten Endpunkte verglichen, welche im Folgenden diskutiert werden.

Trotz der beschriebenen Heterogenität des Patientenkollektivs konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen bezüglich der kardiovaskulären oder der Gesamtmortalität nach 30 Tagen festgestellt werden. Dies spricht für die patientenindividuelle Entscheidung durch das interdisziplinäre Herzteam bezüglich der Prothesen- und Zugangswahl. Zwar erscheint die kardiovaskuläre Mortalität von 8,0% und die Gesamtmortalität von 10,1% nach 30 Tagen im Vergleich zu den randomisierten PARTNER Ergebnissen (C. R. Smith et al. 2011; Leon et al. 2010) hoch, jedoch beinhalten sie sowohl die Lernkurve der ersten TAVI im UHZ Hamburg als auch eine „all-comers“ Studienpopulation, ohne die bei prospektiv randomisierten Studien übliche Selektion. Mortalitätsraten in diesen Größenordnungen wurden auch schon in anderen „*real world*“-Registern beschrieben, insbesondere in jenen, die Patienten mit einem vergleichbar hohen Risikoprofil untersuchten (Zahn et al. 2011; Ronen Gurvitch et al. 2011;

Nuis et al. 2011; Wenaweser et al. 2011). Auch in den großen Europäischen TAVI Registern sind ähnliche Überlebensraten gemessen worden. So wurde für das United Kingdom TAVI Register eine 30 Tage Mortalitätsrate von 7,1% veröffentlicht, für das FRANCE-2 TAVI Register eine von 9,7% und für das SOURCE Register wurde nach 30 Tagen eine Mortalität von 8,5% gemessen (Moat et al. 2011; Gilard et al. 2012; Thomas et al. 2010). Des Weiteren zeigte sich in unserer Untersuchung, dass ES TF und ES TA Patienten sehr ähnliche Überlebensraten nach einem Jahr aufwiesen (72,9% und 70,4%). Der Trend bezüglich niedrigerer Überlebensraten in der MCV TF Gruppe (56,7% nach einem Jahr) wurde möglicherweise durch eine erhöhte Anzahl an Patienten mit schwerer Kardiomyopathie und damit einhergehender Komorbiditäten in dieser Gruppe verursacht. Dies wurde durch die Auswertung der möglichen präinterventionellen Prädiktoren für die Mortalität nach einem Jahr bestätigt.

Ein periprozeduraler Myokardinfarkt ist eine sehr seltene Komplikation im Rahmen der TAVI (Généreux et al. 2012). Die Häufung von Myokardinfarkten in der ES TF Gruppe lag in der Mehrheit der vier beobachteten Fälle an aufgetretenen intraprozeduralen Komplikationen (wie z.B. Dissektion der Aortenwurzel bis in die Koronararterien) während der ersten TAVI Prozeduren. Mehr Erfahrung bei der Patientenauswahl sowie bei der Handhabung des Katheters als auch technische Weiterentwicklungen, zum Beispiel steuerbare Katheter, sind mögliche Erklärungen für diesen Effekt.

Obwohl die Risikofaktoren für ein neurologisches Ereignis in der ES TA Gruppe größer waren als in den anderen beiden Gruppen, konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit neurologischer

Komplikationen zwischen den drei Behandlungsgruppen festgestellt werden. Dieser Sachverhalt wurde auch schon in anderen Studien beschrieben (Rodés-Cabau et al. 2011; Gilard et al. 2012; Moat et al. 2011). Die *major* Schlaganfallsrate von 3,7% in der Gesamtpopulation kann mit den jüngsten Ergebnissen von  $2.9 \pm 1.8\%$  einer Metaanalyse (H. Eggebrecht et al. 2012) verglichen werden. Ebenso liegen die *major* Schlaganfallsraten der PARTNER A und B Studien (3,8% und 3,5%) in derselben Größenordnung (C. R. Smith et al. 2011; Leon et al. 2010). Die meisten neurologischen Ereignisse traten in unserer Untersuchung zwar während der Prozedur auf, jedoch wurden auch einige neurologische Spätkomplikationen im Zeitraum zwischen drei und 30 Tagen postprozedural registriert. Vorhofflimmern war bei einigen dieser Patienten die wahrscheinlichste Ursache für die neurologischen Spätkomplikationen. Möglicherweise ließen sich diese Ereignisse mittels optimierter therapeutischer Maßnahmen zur Rhythmusstabilisierung und Antikoagulation minimieren. Allerdings existiert derzeit noch keine Evidenz hinsichtlich der optimalen Thrombozytenaggregationshemmung oder Antikoagulation nach TAVI. Zur Vermeidung neurologischer Komplikationen während der Implantation werden derzeit zusätzlich Systeme evaluiert, die eine Thrombembolie während der Prozedur verhindern sollen.

Vor der VARC Definition des standardisierten Endpunktes *device success* wurde der Endpunkt der „erfolgreichen Implantation“ sehr unterschiedlich definiert. Daher erscheint die Häufigkeit, mit der in unserer Untersuchung der Endpunkt *device success* erreicht wurde (in 87,1% aller Fälle), vor historischen Daten niedriger. Vermutlich ist dies jedoch durch die sorgfältigere



Ausarbeitung klinischer Parameter und die Berücksichtigung postprozeduraler echokardiographischer Faktoren begründet. Ein Verfehlen des Endpunktes *device success* war in der Mehrzahl der Fälle funktioneller Genese und nur selten komplikationsbedingt. Bei einem Teil der Patienten war dabei lediglich eine verminderte Klappenöffnungsfläche ohne erhöhte transvalvuläre Druckgradienten für das Verfehlen des Endpunktes verantwortlich. Eine klinische Relevanz dieser Werte muss demnach im Einzelfall diskutiert werden. Zumal die Inzidenz eines Patienten-Prothesen-Mismatch deutlich seltener war als nach einem chirurgischem Aortenklappenersatz (Head et al. 2012). Hinzu kommt, dass die echokardiographische Evaluation der effektiven Klappenöffnungsfläche durch Stentmaterial im linksventrikulären Ausflusstrakt erschwert wird. Echokardiographische Messungen der Klappenöffnungsfläche nach TAVI sollten daher stets vorsichtig interpretiert werden.

Die Zugangskomplikationen und Blutungseinstufungen sind sehr streng durch das VARC definiert worden, indem die Anzahl der transfundierten EK zugrunde gelegt wird. Dennoch sind die Ergebnisse unserer Untersuchung in Bezug auf Blutungen und Zugangskomplikationen im Vergleich mit der VARC-Metaanalyse (Généreux et al. 2012) sehr befriedigend. Diese berichtet von lebensbedrohlichen Blutungen von 15,6% bzw. *major* Blutungen von 22,3%. In der vorliegenden Studie traten dagegen lebensbedrohliche Blutungen lediglich in 7,4% der Fälle auf und nur 2,8% der Patienten litten an Blutungen vom Grad *major*. Ähnlich verhält es sich mit den *major* Zugangskomplikationen: die in unserer Studie erreichten 8,6% erscheinen zufriedenstellend gegenüber den in der Metaanalyse berichteten 11,9%.

Während in unserer Untersuchung akutes Nierenversagen Grad 1, das lediglich ein Risiko für ein akutes Nierenversagen darstellt, relativ häufig auftrat (22,1% der Gesamtpopulation), ist die Häufigkeit von Grad 2 und 3 mit 7,7% der Gesamtpopulation als normal zu bewerten. So wurde in der TAVI Metaanalyse an 3519 TAVI in 16 Studien bei 7,5% der Fälle ein akutes Nierenversagen Grad 2 oder 3 festgestellt (Généreux et al. 2012). Der Trend in unserer Studie bezüglich häufigerem Auftreten von akutem Nierenversagen Grad 3 in der MCV TF Gruppe hängt möglicherweise mit der erhöhten Anzahl an Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF und potentiell dem Endorganschaden in dieser Gruppe zusammen. Eine größere Menge von eingesetztem Röntgenkontrastmittel als Ursache erscheint unwahrscheinlich. Denn bei anderen Patienten mit guter oder nur leicht reduzierter LVEF wurde vergleichbar viel Kontrastmittel eingesetzt, akutes Nierenversagen Grad 3 trat allerdings gehäuft bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF auf.

Wie bereits von anderen Autoren berichtet (S. K. Kodali et al. 2012), konnte eine Verbesserung der Klappenfunktion und der klinischen Symptome bezüglich der NYHA Klassifikation im Nachbeobachtungszeitraum über ein Jahr nach TAVI beobachtet werden. Der leichte Anstieg des transvalvulären Gradienten zu diesem Zeitpunkt stimmt ebenfalls mit den Beobachtungen Anderer (R Gurvitch et al. 2010) überein, scheint jedoch in Anbetracht des sehr geringen mittleren Anstiegs von 1mmHG und der anhaltenden klinischen Verbesserung jedoch nicht von klinischer Relevanz zu sein. Erfreulich ist die niedrige Rate an paravalvulärer AI nach TAVI, da diese in anderen Untersuchungen einen negativen Effekt auf das Überleben gezeigt hat. (S. K. Kodali et al. 2012; Moat et al. 2011; Tamburino et al. 2011; Gilard et al. 2012).

Im Vergleich zu anderen Studien (Généreux et al. 2012; Erkapic et al. 2011; S. K. Kodali et al. 2012; Ronen Gurvitch et al. 2011) liegt die Rate an Neuimplantationen permanenter Herzschrittmacher nach TAVI in der vorliegenden Beobachtungsstudie höher. So wurden am UHZ neben den Patienten mit absoluten Indikationen (z.B. kompletter atrioventrikulärer (AV) Block) auch Patienten mit relativen Indikationen (z.B. ein neu aufgetretener AV Block I. Grades oder ein neu aufgetretener Linksschenkelblock ohne Bradykardie) mit einem dauerhaften Schrittmacheraggregat versorgt. Dennoch sind in der MCV TF Gruppe, vermutlich aufgrund der Konstruktion des Nitinolstents, mehr dauerhafte Schrittmacher implantiert worden als in den beiden anderen Gruppen mit ballonexpandierbaren Klappenprothesen. Der Nitinolstent der MCV Prothese reicht deutlich tiefer in den linksventrikulären Ausflusstrakt hinein als der ballonexpandierbare Stent der ES Prothesen und erhöht somit die Wahrscheinlichkeit erregungsleitende Strukturen zu beschädigen. Dieses Phänomen wurde auch schon in anderen Studien beschrieben (Moat et al. 2011; Thomas et al. 2011; Zahn et al. 2011). Ein fast fünffach erhöhtes Risiko (HR 4,91; 95%CI 4,12-5,86;  $p < 0,001$ ) für eine Implantation eines permanenten Schrittmacheraggregates nach Implantation einer MCV gegenüber ES Implantation wurde im Rahmen einer Metaanalyse ermittelt (Erkapic et al. 2011).

Der kombinierte Sicherheitsendpunkt, der in der vorgelegten Studie in 21,2% der Gesamtpopulation erreicht wurde, kann als überdurchschnittlich gut bewertet werden. So wurde in der TAVI Metaanalyse bei ähnlichem präinterventionellen Risiko (STS-PROM-Wert: 8,7; 95%CI 7,0-10,3) dieser

kombinierte Endpunkt in 32,7% der Gesamtpopulation erreicht (Généreux et al. 2012).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden präinterventionelle Parameter als auch die von VARC definierten Endpunkte (Leon et al. 2011) auf ihre Vorhersagekraft bezüglich der Einjahresmortalität geprüft. Es folgt die Diskussion dieser Wirkungsvariablen.

Die durchgeführte logistische Regression ergab folgende präinterventionelle Parameter als unabhängige Prädiktoren für die Einjahresmortalität: niedrige linksventrikuläre Pumpfunktion (< 30%), NYHA Klasse IV, und einen niedrigen Body Mass Index (< 20 kg/m<sup>2</sup>). Alle diese klinischen Parameter sind bereits als chirurgische Risikofaktoren anerkannt und wurden in anderen Untersuchungen zu TAVI bestätigt. So berichtet das FRANCE-2 Register von einer fast zweifach erhöhten Wahrscheinlichkeit (HR 1,69; 95% CI 1,34-2,13; p<0,001) für das Versterben binnen eines Jahres bei Patienten NYHA Klasse III-VI gegenüber NYHA I-II (Gilard et al. 2012). Das UK-TAVI Register berichtet von einer 1,65-fach erhöhten 1-Jahres-Mortalität (HR 1,65; 95% CI 0,98-2,79; p=0,06) bei Patienten mit einer LVEF <30% im Vergleich zu Patienten mit normaler linksventrikulärer Pumpfunktion (Moat et al. 2011). Eine schweizerische Studie (Wenaweser et al. 2011) berichtet, dass ein Body Mass Index <20 kg/m<sup>2</sup> die Wahrscheinlichkeit für die 30 Tage Mortalität gegenüber Patienten mit Normalgewicht sogar auf das über sechsfache steigert (OR 6,6; 95% CI 1,48-29,5; p=0,02).

Zusätzlich konnte in der vorliegenden Untersuchung ein hoher STS-PROM-Wert als unabhängiger Prädiktor für die Einjahresmortalität identifiziert werden. Dieser wurde für die Cox-Regressionsanalyse gegenüber dem

logistischen EuroSCORE bevorzugt, da er auf einem genaueren Algorithmus basiert und eine höhere Validität für Herzklappen-Operationen bietet. Dieser Prädiktor stimmt mit den Beobachtungen anderer bereits durchgeführten Studien überein (Gilard et al. 2012). Außerdem konnte festgestellt werden, dass Patienten im Alter zwischen 75 und 85 Jahren eine niedrigere Einjahresmortalität aufwiesen als Patienten die jünger als 75 Jahre oder älter als 85 Jahre waren. Gründe hierfür waren möglicherweise die niedrigere Lebenserwartung von über 85 jährigen und deutlich mehr Komorbiditäten von Patienten, die zwar jünger als 75 Jahre waren, aber dennoch für eine TAVI evaluiert wurden.

Die Ergebnisse der randomisierten PARTNER Studie decken sich zum Teil mit unseren Beobachtungen bezüglich der präinterventionellen Prädiktoren für die Einjahresmortalität: So konnten in dieser Untersuchung ebenfalls ein niedriger BMI als Risikofaktor identifiziert werden und mit steigendem Body Mass Index pro  $\text{kg/m}^2$  eine Hazard Ratio von 0,93 (95% CI 0,9-0,97;  $p < 0,001$ ) berechnet werden (Leon 2012).

Andere Studien (Tamburino et al. 2011; Wenaweser et al. 2011; Makkar et al. 2012) berichten außerdem von einem stattgehabten Schlaganfall als unabhängigem Prädiktor für die Mortalität. Dies konnte in unserer Untersuchung nicht bestätigt werden.

Von den von VARC standardisierten Endpunkten (Leon et al. 2011) konnten Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen, Zugangskomplikationen und *device success* als unabhängige Prädiktoren für die Einjahresmortalität identifiziert werden. Diese werden im Folgenden erörtert.

Wie weiter oben in der Diskussion bereits angesprochen, ist ein periprozeduraler Myokardinfarkt eine sehr seltene Komplikation im Rahmen der TAVI (Généreux et al. 2012). Wenn dennoch ein Myokardinfarkt auftrat, schlug sich dies in unserer Untersuchung in einer hohen Mortalitätsrate nieder (drei von vier Fälle) mit einer hohen Hazard Ratio für die Einjahresmortalität.

Dass akutes Nierenversagen mit erhöhten Mortalitätsraten nach TAVI assoziiert ist, wurde bereits beschrieben (Bagur et al. 2010; Van Linden et al. 2011; Elhmidi et al. 2010). Während in unserer Untersuchung Grad 1, das lediglich ein Risiko für ein akutes Nierenversagen darstellt, relativ häufig auftrat (22,1% der Gesamtpopulation), konnten nur Grad 2 und 3 als unabhängige Prädiktoren für eine höhere Gesamtmortalität identifiziert werden.

Weitere Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach einem Jahr waren schwerwiegende Zugangskomplikationen und Gefäßkomplifikationen. Während in der TA Gruppe alle Zugangskomplikationen als schwerwiegend einzustufen waren, scheinen die Unterschiede in den TF Gruppen bezüglich der Einstufung der Zugangskomplikationen auf die Größen der Zugangssysteme und das damit verbundene Risiko von Gefäßkomplifikationen zurückzuführen zu sein. So wurde in der MCV TF Gruppe von Anfang an durch eine 18 French Schleuse implantiert. Im Gegensatz hierzu musste man vor der Marktzulassung der ES XT Prothese für die TF Implantation einer ES Klappe auf deutlich größere Schleusen zurückgreifen. Nach der Verfügbarkeit der ES XT Klappe wurden für die ES TF Patienten expandierbare Schleusen in den Größen 16-20 French verwendet. Mit dem zunehmenden Einsatz dieser kleineren Schleusen ist von einem Rückgang der Zugangskomplikationen

auszugehen, was gerade in Anbetracht der Auswirkung auf die Einjahresmortalität von besonderem Interesse ist. Diese Effekte auf die Einjahresmortalität wurden auch schon an anderer Stelle dargestellt (Tamburino et al. 2011). Auch in der PARTNER Studie wurde von einer Erhöhung des Einjahresmortalitätsrisikos bei Patienten mit *major*-Zugangskomplikationen berichtet (HR 1,67; 95% CI 1,04-2,7; p=0,03) (Leon 2012).

Der kombinierte Endpunkt *device success* stellte sich erwartungsgemäß als ein starker Prädiktor für die Einjahresmortalität heraus. So hatten in unserer Untersuchung Patienten, die den Endpunkt *device success* erreichten, ein deutlich geringeres Risiko binnen einen Jahres zu versterben (HR 0,58; 95%CI (0,35-0,96); p=0,035). Dabei wurden keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen gefunden.

Sowohl die Prothesen- als auch die Zugangswahl wurden in die univariable Regressionsanalyse inkludiert, um einen möglichen Effekt zu evaluieren. Dennoch konnte keiner der beiden Parameter als unabhängiger Prädiktor für die Einjahresmortalität identifiziert werden. Im FRANCE-2 Register hingegen war der transapikale Zugang ein unabhängiger Risikofaktor für die Einjahresmortalität (Gilard et al. 2012). Eine mögliche Ursache für diesen Unterschied mag darin liegen, dass innerhalb des FRANCE-2 Registers nur bei Patienten mit äußerst hohem Risikoprofil auf ein TA Zugang zurückgegriffen wurde. So wurden in diesem Register nur 17,8% des Gesamtkollektivs mit einem TA Zugang versorgt, wohingegen in der vorliegenden Untersuchung eine ausgeglichene Verteilung hinsichtlich der Zugangswahl vorlag.

Auffällig war, dass neurologische Komplikationen, die als schwerwiegende Komplikationen nach TAVI gelten, in unserer Erfahrung nicht als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität nach einem Jahr identifiziert werden konnten. Im Gegensatz zu unserer Studie konnte ein Schlaganfall als unabhängiger Prädiktor für die Einjahresmortalität in der PARTNER Studie verifiziert werden. Patienten mit einem neurologischen Ereignis erlagen in dieser randomisierten Studie einem fast dreifach erhöhten Risiko (HR 2,76; 95%CI 1,58-4,82;  $p < 0,001$ ) innerhalb eines Jahres zu versterben (Leon 2012).

Dass die Ergebnisse nach TAVI mit wachsender Erfahrung des implantierenden Zentrums besser werden, ist ein zentraler Aspekt dieser komplexen Prozedur und wurde bereits ausführlich berichtet (Wendler et al. 2011). Auch in der vorliegenden Untersuchung war ein klarer Trend zu weniger schwerwiegenden periprozeduralen Komplikationen in der zweiten Hälfte des Patientenkollektivs gegenüber der ersten Gruppe zu sehen, jedoch war keine statistische Signifikanz nachweisbar. Dieser Trend ist am Ehesten sowohl mit einem Lernkurven-Effekt als auch mit dem Einsatz neuer, technisch verbesserter Implantationssysteme zu begründen.

Die Limitationen der hier vorgestellten Untersuchung sind neben dem unizentrischen und retrospektiven Studiendesign auch die signifikanten präinterventionellen Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen. Dadurch werden direkte Vergleiche zwischen diesen Gruppen in ihrer Aussagekraft erschwert. Außerdem wurden die Daten prospektiv in einer Datenbank erhoben aber retrospektiv nach Veröffentlichung der VARC Kriterien (Leon et al. 2011) ausgewertet. Es ist daher nicht auszuschließen,



dass einzelne leichte Komplikationen nicht in voller Gänze erhoben wurden. Zusätzlich waren nicht alle Parameter für jeden einzelnen Patienten während des Nachbeobachtungs-Zeitraums verfügbar. Um genauere Aussagen bezüglich der Einflüsse von präinterventionellen Parametern sowie periprozeduralen Komplikationen auf das Überleben treffen zu können, sind ferner längerfristige Nachbeobachtungen sowie größere Patientenzahlen notwendig.

Basierend auf den vorgestellten Ergebnissen lässt sich festhalten, dass eine Verringerung perioperativer Komplikationen essentiell ist, da diese zum Teil als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden konnten. Aufgrund der zunehmenden Verkleinerung der klappentragenden Katheter und Einführungsschleusen sowie Weiterentwicklungen im Stentdesign und der Implantationstechnik, vor allem in Bezug auf die Transkatheter-Herzklappenprothesen der zweiten Generation (u.a. JenaValve, Symetis Accurate), ist eine weitere Verbesserung der Ergebnisse zu erwarten. Hier dürften vor allem Verbesserungen im Hinblick auf paravalvuläre Insuffizienzen, Zugangskomplikationen und die Rate an AV-Überleitungsstörungen zu erwarten sein. Hinzu kommt die stetig wachsende Erfahrung, die eine weitere Verbesserung der Ergebnisse vermuten lässt. Mit Hilfe der Analyse von präoperativen Prädiktoren für das Überleben konnten Risikopatienten identifiziert werden. Hier bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um die Patientenselektion für die TAVI zu optimieren und Patienten zu identifizieren, die von diesem Verfahren bei kalkulierbarem periprozeduralen Risiko bestmöglich profitieren. Die individuelle Evaluation eines jeden Patienten durch ein interdisziplinäres Herzteam hat sich als

zentraler Bestandteil des vorgestellten Konzepts bewährt und wird mittlerweile einstimmig von den führenden Fachgesellschaften gefordert. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte stellt die TAVI bei chirurgischen Hochrisikopatienten eine Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz dar, die kurz- und mittelfristig sehr vielversprechende Ergebnisse erzielte.

## 7 Zusammenfassung

Die degenerative Stenose der Aortenklappe ist der häufigste Herzklappenfehler beim Erwachsenen. Der chirurgische Klappenersatz gilt bis heute als Goldstandard für die Therapie der hochgradigen Aortenklappenstenose. Dennoch werden ca. 30% der Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose aufgrund verschiedener Komorbiditäten für eine Operation mit dem Einsatz der Herz Lungen Maschine abgelehnt. Bisher gab es für diese Patienten keine adäquate Therapie. Mit der Weiterentwicklung der Katheterverfahren hat sich in den letzten Jahren für diese Patienten die transkatheter Aortenklappenimplantation (*transcatheter aortic valve implantation* – TAVI) als vielversprechende Behandlungsalternative etabliert.

Die vorliegende Studie ist eine unizentrische Beobachtungsstudie in der die funktionellen und klinischen Ergebnisse als auch die Vorhersagekraft unabhängiger Wirkungsvariablen auf das Gesamtüberleben nach einem Jahr untersucht wurden. Dabei wurden die vom Valve Academic Research Consortium (VARC) standardisierten Endpunktdefinitionen zugrunde gelegt. Diese Definitionen wurden von VARC im Jahre 2011 publiziert, um die mangelhafte Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Beobachtungsstudien zu verbessern und einen Mindeststandard an Datenqualität zu gewährleisten. Nach Evaluation durch ein interdisziplinäres Herzteam wurden von März 2008 bis September 2011 326 Patienten am Universitären Herzzentrum in Hamburg mit den Edwards Sapien (ES) oder Medtronic CoreValve (MCV)

Prothesen über einen transfemorale oder transapikale Zugangsweg versorgt. Dieses Patientenkollektiv wurde nach Prothesen- und Zugangswahl in die drei Gruppen ES transapikal, ES transfemoral und MCV transfemoral eingeteilt. Das mittlere Alter betrug  $80,6 \pm 7,1$  Jahre und 55,5% der Patienten waren weiblich. Die Gesamtmortalität lag bei 10,1% nach 30 Tagen und bei 29,9% nach einem Jahr. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prothesen- oder Zugangswahl trotz signifikant unterschiedlicher präoperativer Risikoscores beobachtet werden. Der Endpunkt *device success* wurde in 87,1% der Fälle und der 30 Tage Sicherheitsendpunkt bei 21,2% der behandelten Patienten erreicht. Ein akuter Myokardinfarkt (Hazard Ratio (HR) 6,52), ein akutes Nierenversagen Grad 2 und 3 (HR 2,52 und 6,80) sowie *major* Zugangskomplikationen (HR 1,96) konnten als unabhängige Wirkungsvariablen auf das Einjahresüberleben identifiziert werden. Ein erreichter *device success* hatte einen protektiven Einfluss auf das Einjahresüberleben (HR 0,58). Präoperative Prädiktoren für die Einjahresmortalität waren ein Body Mass Index  $< 20\text{kg/m}^2$  (HR 3,2), *New York Heart Association* Klasse IV (HR 1,87), eine linksventrikuläre Pumpfunktion  $< 30\%$  (HR 2,30) und hohe STS-PROM Werte (HR 1,05 pro Prozentpunkt). Als protektiver Faktor hatte sich das Alter zwischen 75 und 85 Jahren (HR 0,47) herausgestellt.

Anhand der hier vorgestellten Ergebnissen lässt sich zusammenfassen, dass eine weitere Reduktion der periprozeduralen Komplikationen anzustreben ist, da diese teilweise als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Einjahresmortalität festgestellt werden konnten. Mittels der Analyse von präoperativen Prädiktoren für das Überleben konnten Risikopatienten

identifiziert werden. Diese Identifikation sollte mithilfe zukünftiger Studien noch weiter präzisiert werden, um die Patientenselektion für eine TAVI anhaltend zu optimieren sowie jedem Patienten eine individuelle Therapie anbieten zu können, von der er bei kalkulierbarem Risiko bestmöglich profitiert. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die TAVI als eine sehr gute Behandlungsalternative zum konventionellen Aortenklappenersatz für inoperable und Hochrisikopatienten.

## 8 Abstract

The degenerative aortic stenosis is the most common valvular heart disease in adults. Surgical valve replacement is the standard therapy for patients with symptomatic aortic stenosis, however, about 30% of these patients are declined from surgery due to their high-risk profile. Since its commercial launch in 2007 the transcatheter aortic valve implantation (TAVI) has been established as a promising alternative treatment for this patient collective.

This study presents the results of a single-center trial evaluating predictors and outcomes after TAVI with different devices and access routes according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) endpoint definitions. VARC has been founded to improve data quality and unify reporting to facilitate comparison of different clinical TAVI trials. From March 2009 to September 2011 326 patients underwent TAVI in the University Heart Center Hamburg receiving either the Edwards Sapien (ES) or the Medtronic CoreValve (MCV) prosthesis using transfemoral or transapical access. According to choice of device and accessroute this patient collective was divided into the three groups ES transfemoral, ES transapical and MCV transfemoral. Mean age was  $80.6 \pm 7.1$  years and 55.5% of the patients were female. All-cause mortality was 10.1% after 30 days and 29.9% after one year. Device success was achieved in 87.1% and 30 day safety endpoint in 21.2% of the patients. Myocardial infarction (hazard ratio (HR) 6.52), stage-2 and -3 acute kidney injury (HR 2.52 and 6.80) and major access site complications (HR 1.96) were independent predictors of 1-year all-cause

mortality. Device success had a protective effect (HR 0.58). Baseline predictors included body mass index  $<20\text{kg/m}^2$  (HR 3.20), New York Heart Association class IV (HR 1.87), left ventricular ejection-fraction  $<30\%$  (HR 2.30), higher STS-PROM scores (HR 1.05 per percent), and age (group 75-85 years, HR 0.47).

Further reduction of perioperative complications should be aspired as they could be detected as independent risk factors for all-cause mortality after one year. By analyzing baseline predictors high-risk patients for TAVI could be identified. In future more trials are required to specify these predictors and to optimize patient selection criteria for TAVI. In consideration of these aspects the results of this study confirm TAVI as a very good alternative to surgical aortic valve replacement for patients who were considered to be at very high or prohibitive surgical risk.

## 9 Literaturverzeichnis

Andersen, H.R., Knudsen, L.L. & Hasenkam, J.M., 1992. Transluminal implantation of artificial heart valves . Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European Heart Journal*, 13(5), pp.704–708.

Bagur, R. et al., 2010. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *European heart journal*, 31(7), pp.865–874.

Barbosa, N.D.F., Cardinelli, D.M. & Ercole, F.F., 2010. Determinants of Neurological Complications with the Use of Extracorporeal Circulation (ECC). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(6), pp.151–157.

Bashore, T.M. et al., 1991. Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty Acute and 30-Day Follow-up Results in 674 Patients From the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation*, 84(6), pp.2383–2397.

Bauernschmitt, R. et al., 2009. Transcatheter Aortic Valve Implantation through the Ascending Aorta: An Alternative Option for No-Access Patients. *The Heart Surgery Forum*, 12(1), pp.E63–E64.

Bellomo, R., Kellum, J.A. & Ronco, C., 2004. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Medicine*, 30(1), pp.33–37.



Bleiziffer, S. et al., 2009. Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 138(5), pp.1073–80.

Bouma, B.J. et al., 1999. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart*, 82(2), pp.143–148.

Brady, S. et al., 1989. Percutaneous aortic balloon valvuloplasty in octogenarians- morbidity and mortality. *Annals of Internal Medicine*, 110(10), pp.761–766.

Conradi, L. et al., 2012. Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: A propensity score analysis in patients at high surgical risk. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 143(1), pp.64–71.

Cribier, A., 2012. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 105(3), pp.146–152.

Cribier, A. et al., 2002. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*, 106(24), pp.3006–3008.

Eggebrecht, H et al., 2012. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) - a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*, 8(1), pp.129–138.

Elhmidi, Y. et al., 2010. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*, 161(4), pp.735–739.

Erkopic, D. et al., 2011. Risk for Permanent Pacemaker After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Comprehensive Analysis of the Literature. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23(4), pp.391–397.

Farrel, B. et al., 1991. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 54, pp.1044–1054.

Figulla, H.R. & Ferrari, M., 2006. Perkutan implantierbare Aortenklappe: die JenaValve-Konzept-Evolution. *Herz*, 31(7), pp.685–687.

Funkat, A. et al., 2012. Cardiac Surgery in Germany during 2011: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon, The*, 60(6), pp.371–82.

Gilard, M. et al., 2012. Registry of Transcatheter Aortic-Valve Implantation in High-Risk Patients. *New England Journal Of Medicine*, 366(18), pp.1705–1715.

Gurvitch, R et al., 2010. Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation*, 122(13), pp.1319–27.

Gurvitch, Ronen et al., 2011. Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 7(1), pp.41–8.

Généreux, P. et al., 2012. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions, A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients From 16 Studies. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(25), pp.2317–2326.

Head, S.J. et al., 2012. The impact of prosthesis – patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27 186 patients with 133 141 patient-years. *European Heart Journal*, 33(12), pp.1518–1529.

lung, B. et al., 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Cardiology*, 24(13), pp.1231–1243.

lung, B. et al., 2005. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European heart journal*, 26(24), pp.2714–20.

Kellum, J. et al., 2002. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Current Opinion in Critical Care*, 8(6), pp.509–514.

Kempfert, J. et al., 2011. Trans-apical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis: initial outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 40(5), pp.1114–1119.

Kodali, S.K. et al., 2012. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal Of Medicine*, 366(18), pp.1686–1695.

Leon, M.B. et al., 2011. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European heart journal*, 32(2), pp.205–17.

Leon, M.B., 2012. TAVR – The Year in Review ( 2011 and 2012 so far )... and a 10-Year Anniversary. *Transcatheter Valve Therapies (TVT) Conference, Westin Seattle, TAVR Session I, Sonntag, 03. Juni.*

Leon, M.B. et al., 2010. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal Of Medicine*, 363(17), pp.1597–1607.

Van Linden, A. et al., 2011. Risk of acute kidney injury after minimally invasive transapical aortic valve implantation in 270 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 39(6), pp.835–843.

Makkar, R.R. et al., 2012. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *New England Journal Of Medicine*, 366(18), pp.1696–1704.

Moat, N.E. et al., 2011. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(20), pp.2130–2138.

Mohler III, E.R. et al., 2001. Bone Formation and Inflammation in Cardiac Valves. *Circulation*, 103(11), pp.1522–1528.

Nuis, R.-J. et al., 2011. In-hospital complications after transcatheter aortic valve implantation revisited according to the valve academic research consortium definitions. *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 78(3), pp.457–467.

Rankin, J., 1957. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Medical Journal*, 2(5), pp.200–215.

Riou, B. et al., 2011. Cardiopulmonary Bypass – associated Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, 114(4), pp.964–970.

Rodés-Cabau, J. et al., 2011. Cerebral Embolism Following Transcatheter Aortic Valve Implantation Comparison of Transfemoral and Transapical Approaches. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1), pp.18–28.

Rodés-Cabau, J., 2011. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nature reviews Cardiology*, 9(1), pp.15–29.

Ross, J. & Braunwald, E., 1968. Aortic stenosis. *Circulation*, 38(1), pp.61–67.

Smith, C.R. et al., 2011. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal Of Medicine*, 364(23), pp.2187–2198.

Talano JV, M.B., 2002. Aortic Stenosis. *eMedicine Journal*, 3(12).

Tamburino, C. et al., 2011. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*, 123(3), pp.299–308.

Thomas, M. et al., 2011. One-Year Outcomes of Cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: The European Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation Using the Edwards SAPIEN Valve. *Circulation*, 124, pp.425–433.

Thomas, M. et al., 2010. 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*, 122(1), pp.62–9.

Treede, H. et al., 2012. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve™ system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 41, pp.e131–e138.

Vahanian, A. et al., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease ( version 2012 ). *European journal of cardio-thoracic surgery*, 42(4), pp.S1–S44.

Walther, T. et al., 2009. Transapical aortic valve implantation: step by step. *The Annals of thoracic surgery*, 87(1), pp.276–283.

Wartier, D.C.P. et al., 2002. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery. *American Society of Anesthesiologists*, 97(1), pp.215–252.

Webb, J. & Cribier, A., 2011. Percutaneous transarterial aortic valve implantation: what do we know? *European heart journal*, 32(2), pp.140–147.

Wenaweser, P. et al., 2011. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. *American heart journal*, 161(6), pp.1114–1124.

Wendler, O. et al., 2011. The SOURCE Registry: what is the learning curve in trans-apical aortic valve implantation? *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 39(6), pp.853–859.

Zahn, R. et al., 2011. Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *European heart journal*, 32(2), pp.198–204.

Zhang, G. et al., 2009. Case control study of gastrointestinal complications after cardiopulmonary bypass heart surgery. *Perfusion*, 24(3), pp.173–178.

## 10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Direktor des Universitären Herzzentrums Hamburg, danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Promotionsschrift in seiner Klinik zu erstellen. In seiner Abteilung herrschen ideale Rahmenbedingungen für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

Herrn PD Dr. med. Hendrik Treede bin ich für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie für die Überlassung des Dissertationsthemas sehr dankbar.

Herrn Dr. med. Moritz Seiffert bin ich zu besonderem Dank verpflichtet. Die exzellente wissenschaftliche Betreuung und zahlreichen inspirierenden Diskussionen, waren für mich während des gesamten Promotionsverfahrens eine unschätzbare Hilfe. Stets hatte er ein offenes Ohr für sämtliche Fragen und Probleme und war jederzeit zu freundlicher Unterstützung bereit.

Ebenso haben mich Franziska Walk und Tine Scheffelmeier, wie in so vielen Lebenslagen, auch beim Verfassen dieser Arbeit essentiell unterstützt und motiviert. Dafür bin ich Euch beiden wirklich sehr dankbar.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir während meiner gesamten akademischen Ausbildung, insbesondere beim Verfassen dieser Promotionsschrift, stets mit voller Unterstützung zur Seite stand.



## 12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Ort und Datum:

Unterschrift: