

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Universitäres Herzzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichenspurner

Kombiniert perkutane transluminale Koronarangioplastie und Transkatheter-Aortenklappenimplantation bei Hochrisiko-Patienten mit koronarer Herzerkrankung und hochgradiger Aortenklappenstenose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Johanna Mester
aus Köln

Hamburg 2015

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 09.12.2015

**Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg**

1. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. Hermann Reichensperner

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Karsten Sydow

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Abkürzungsverzeichnis.....	7
3	Einleitung.....	10
3.1	Übersicht.....	10
3.2	Die Aortenklappenstenose.....	11
3.2.1	Ätiologie und Epidemiologie.....	11
3.2.2	Pathogenese.....	13
3.2.3	Risikofaktoren und Hochrisiko-Patienten	14
3.2.4	Therapie.....	15
3.3	Koronare Herzerkrankungen.....	24
3.3.1	Epidemiologie	24
3.3.2	Ätiologie und Pathogenese	25
3.3.3	Risikofaktoren	25
3.3.4	Therapie.....	26
4	Material und Methoden.....	29
4.1	Patientenkollektiv und Studienablauf.....	29
4.2	Primärer Endpunkt.....	29
4.3	Sekundärer Endpunkt.....	29
4.3.1	Myokardinfarkt	30
4.3.2	Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke	30
4.3.3	Zugangskomplikationen	30
4.3.4	Nierendysfunktionen	31

4.3.5	Blutungen.....	32
4.3.6	Technischer Erfolg (Device success).....	32
4.3.7	Kombinierter 30-Tage-Sicherheitsendpunkt (30-day combined safety)	33
4.4	Einverständniserklärung und Datenerfassung	33
4.5	Übersicht des Studienablaufs	34
4.6	Erläuterung der präinterventionellen Untersuchungsmethoden und anamnestischen Parameter	34
4.6.1	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (<i>EuroSCORE</i>) und Society of Thoracic Surgeons (STS) Score	34
4.6.2	Body-Maß-Index	35
4.6.3	<i>New York Heart Association</i> -Klassifikation	35
4.6.4	Serum-Kreatinin	36
4.6.5	Elektrokardiogramm.....	37
4.6.6	Computertomographie	37
4.6.7	Echokardiographie	37
4.6.8	Koronarangiographie	38
4.7	Koronarintervention	39
4.8	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	39
4.9	Statistik	40
5	Ergebnisse	41
5.1	Patientenkollektiv	41
5.1.1	Begleiterkrankungen	41
5.1.2	Koronare Herzerkrankung.....	42
5.2	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	44

5.3	Perkutane Koronarintervention	45
5.4	Postinterventionelle Daten	47
5.5	Primärer Endpunkt: 30-Tage-Mortalität.....	48
5.6	Sekundärer Endpunkt: 30-Tage-Komplikationen nach Definition des VARC 48	
5.6.1	Myokardinfarkt	49
5.6.2	Schlaganfall/TIA.....	49
5.6.3	Zugangskomplikationen	49
5.6.4	Nierendysfunktionen	49
5.6.5	Blutungen.....	51
5.6.6	Schrittmacherimplantation	51
5.6.7	Angestrebter Erfolg (Device success).....	52
5.7	Kombinierter 30-Tage Sicherheitsendpunkt.....	52
5.8	Kaplan-Meier-Überlebenskurve	53
6	Diskussion	56
6.1	Primärer Endpunkt: 30-Tage-Mortalität.....	56
6.2	Sekundärer Endpunkt: 30-Tage-Komplikationen nach den VARC- Definitionen.....	58
6.2.1	Myokardinfarkt	58
6.2.2	Schlaganfall/TIA.....	58
6.2.3	Zugangskomplikationen	59
6.2.4	Nierendysfunktion	60
6.2.5	Blutungen.....	62
6.2.6	Schrittmacherimplantation	62
6.3	Kaplan-Meier-Überlebenskurve	63

6.4	Gestaffelt oder kombinierte Therapie?.....	63
6.5	Limitationen der Untersuchung	64
7	Zusammenfassung	65
8	Verzeichnisse	67
8.1	Literaturverzeichnis	67
8.2	Tabellenverzeichnis	78
8.3	Abbildungsverzeichnis	79
9	Anhang	81
10	Danksagung	83
11	Lebenslauf.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
12	Eidesstattliche Erklärung	84

2 Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
ACB-Operation	Aortokoronare Bypass-Operation
AHA/ACC	<i>American Heart Association/American College of Cardiology</i>
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
BAV	Ballon-Aortoavalvuloplastie
BMI	Body-Maß-Index
BMS	<i>Bare metal stent</i> , Unbeschichteter Stent
CK-MB	<i>Creatin-Kinase-Muscle-Brain</i>
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DES	<i>Drug Eluting Stent</i> , Medikamente-freisetzender Stent
EACTS	<i>European Association for Cardio Thoracic Surgery</i>
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> , Lipoprotein hoher Dichte
KHK	Koronare Herzerkrankung
LCA	<i>Left Coronary Artery</i> , linke Koronararterie
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , Lipoprotein geringer Dichte
LM	<i>Left Main Artery</i> , linker Hauptstamm

Lp	Lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVEF	<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i> , Linksventrikuläre Auswurf- fraktion
MACCE	<i>Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events</i> , schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MOV	Multiorganversagen
MRS	<i>Modified Ranking Scale</i>
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PARTNER-Studie	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valve</i> -Studie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Polyethylenterephthalat
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
RCA	<i>Right Coronary Artery</i> , rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SOURCE-Register	<i>Edwards Sapien Aortic Bioprosthesis European Outcome Reg- ister</i>
STS-PROM	<i>Society of Thoracic Surgeons - Predicted Risk of Mortality</i>
TA	Transapikal
TAVI	<i>Transcatheter Aortic Valve Implantation</i> , Transkatheter-Aorten- klappenimplantation
TF	Transfemoral

TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
VARC	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation

3 Einleitung

3.1 Übersicht

Unter allen Herzklappenerkrankungen stellt die Aortenklappenstenose (AS) den häufigsten Herzklappenfehler Erwachsener in den westlichen Industrienationen dar (Iung, 2003). Betroffen sind vor allem ältere Menschen (Lindroos, Kupari, Heikkilä, & Tilvis, 1993; Nkomo et al., 2006). So liegt die Prävalenz in der Population über 65 Jahren bereits bei 1,3 % und erreicht einen Wert von 4 % ab einem Alter von über 85 Jahren (Stewart et al., 1997). Sie wird jedoch, bedingt durch die steigende Lebenserwartung und die verbesserte Diagnostik, in Zukunft noch steigen. Gleichzeitig führen das höhere Patientenalter und die damit einhergehenden Begleiterkrankungen immer häufiger zu Risikokonstellationen. Aufgrund einer ähnlichen Pathogenese und gemeinsamer Risikofaktoren sei besonders die koronare Herzerkrankung (KHK) hervorgehoben, die in bis zu 50 % der Fälle neben der AS zu finden ist (Exadactylos, Sugrue, & Oakley, 1984; Ronny Chobadi, Mordechai Wurzel, Igal Teplitsky, Hanoch Menkes, 1989). Unter den Hochrisiko-Populationen ist die Prävalenz sogar noch höher (siehe Abbildung 1). Unbehandelt sind beide Krankheitsbilder mit einer schlechten Prognose hinsichtlich des Überlebens assoziiert (Ross & Braunwald, 1968). Eine gemeinsame Behandlung der Aortenklappenstenose und der koronaren Herzerkrankung wird daher zunehmend von Bedeutung sein. Den therapeutischen Goldstandard stellt der chirurgische Klappenersatz in Kombination mit einer operativen Myokardrevaskularisation dar (Bonow et al., 2008), welcher auch bei der älteren Generation mit guten Langzeitergebnissen durchgeführt werden kann (Krane et al., 2011). Multimorbide Patienten bilden allerdings eine Hochrisiko-Gruppe mit deutlich erhöhten Mortalitätsraten. So kommt es, dass bei über 30 % der Patienten eine Überweisung zur herzchirurgischen Versorgung gar nicht erst erfolgt (Iung, 2003). Für diese Patienten stehen weniger invasive interventionelle Verfahren, wie die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und die perkutane Koronarintervention, zur Verfügung, welche im Folgenden näher beschrieben werden sollen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die kombiniert minimal-invasive Therapie hinsichtlich des Revaskulari-

sationszeitpunktes zu untersuchen und mit der chirurgischen Behandlungsmethode zu vergleichen.

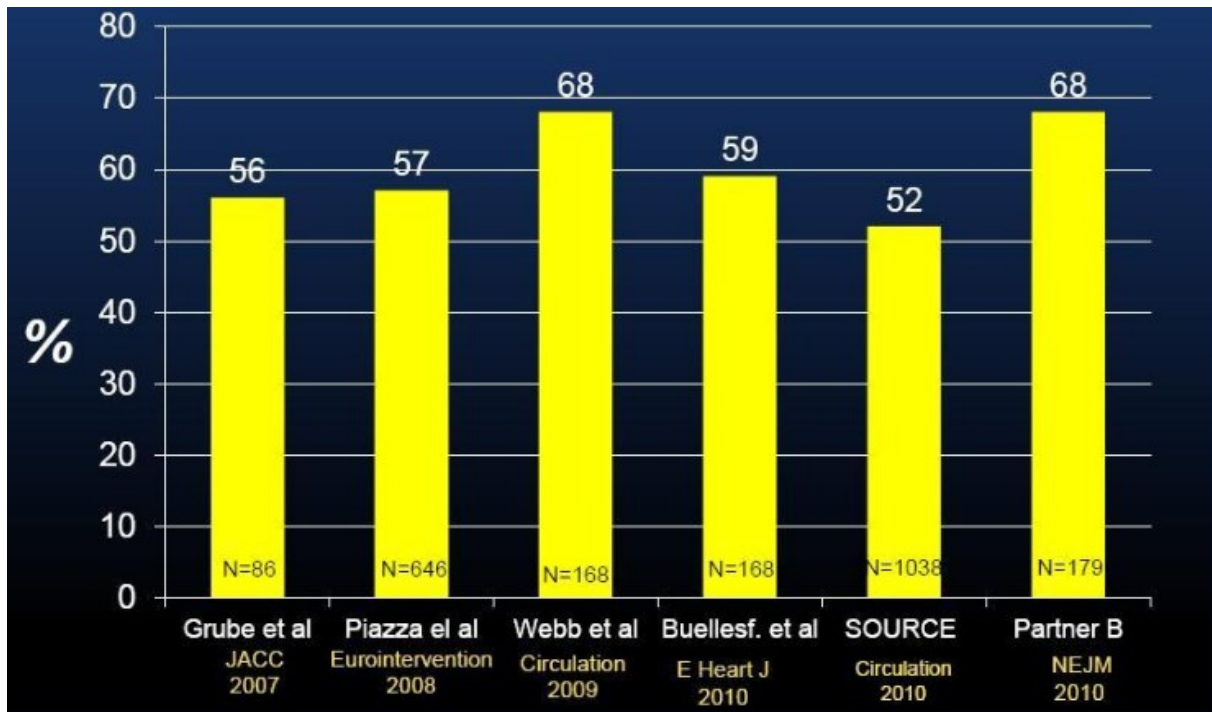


Abbildung 1: Graphische Darstellung der KHK-Prävalenz ausgewählter Studienkollektive; modifiziert nach http://www.icimeeting.com/2012/images/stories/PDF/1846_Protopopov_Mon_J.pdf

3.2 Die Aortenklappenstenose

3.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Aufgrund verschiedener Ätiologien kann die AS in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: Die kongenitale und die erworbene AS. Jedoch steht die erworbene Form, darunter vor allem die degenerative kalzifizierende AS, mit einer Häufigkeit von 82 % deutlich im Vordergrund und ist damit auch die häufigste Indikation für einen Klappenersatz (Iung, 2003). Insgesamt wurden im Jahre 2012 in Deutschland 11.906 Aortenklappenersatzoperationen durchgeführt (Beckmann et al., 2014).

Entgegen der zu Anfang herrschenden Meinung, bei dieser Form der AS handele es sich um einen rein zeitabhängigen passiven Prozess der Einlagerung von Mineralien, gibt es seit einiger Zeit deutliche Hinweise, dass die AS vielmehr einem aktiv regulierten Vorgang der Biomineralisierung unterliegt, der mit der Entstehung der Arterio-

sklerose vergleichbar ist. Bei beiden Erkrankungen enthalten die Läsionen Lipid- und Entzündungszellen, was darauf hindeutet, dass sich die vorausgegangenen entzündlichen Prozesse ähneln (J. Kaden et al., 2003, 2005; Otto, Kuusisto, Reichenbach, Gown, & O'Brien, 1994). Grundvoraussetzung für diese Inflammation ist eine initiale Schädigungen des Endothels. Im Falle der Aortenklappe kommt es durch erhöhten Blutdruck zu steigender Zugspannung an den Klappentaschen. Gemeinsam mit einem turbulenten Flussbild und einer hohen Flussrate führt dies zu Endothelrissen und Einlagerung von Entzündungszellen, Makrophagen und Lipiden, sowie zur Aktivierung der Myofibroblasten. Erhöhte LDL-Spiegel und Lp-Spiegel erleichtern die Lipideinlagerungen (J. J. Kaden, 2006; O'Brien & Chait, 1994; Robicsek & Thubrikar, 2001; Stewart et al., 1997; Thubrikar, Aouad, & Stanton, 1986; Traub & Berk, 1998; Zand et al., 1991).

Von der degenerativ kalzifizierenden AS betroffen sind vor allem ältere Menschen mit deutlicher Häufung des männlichen Geschlechts (Lindroos et al., 1993; Nkomo et al., 2006). Laut dem *European Heart Survey*, einem Register mit etwa 5.000 Patienten aus 25 europäischen Ländern, waren knapp 54 % der Patienten, die an AS litten und operiert wurden, über 70 Jahre alt (Iung, 2003). In Deutschland waren 2012 rund 14 % der Patienten mit herzchirurgischem Eingriff bereits über 80 Jahre alt, während der Anteil jener in den Jahren zuvor noch deutlich geringer war (Beckmann et al., 2014). Mit steigendem Alter nimmt nicht nur die Prävalenz der AS zu (Nkomo et al., 2006), sondern ebenso das Vorhandensein von Komorbiditäten, wodurch sich auch das Operationsrisiko erhöht (Alexander et al., 2000). Nach Daten des European Heart Survey wurde bei knapp einem Drittel der Patienten aufgrund eines zu hohen operativen Risikos vom indizierten chirurgischen Klappenersatz abgesehen. Entscheidend dabei waren unter anderem ein hohes Lebensalter (27,6 %), frühere Infarkte (7,9 %), COPD (13,6 %), sowie Niereninsuffizienzen (6,1 %). Eine kurze Lebenserwartung war in 19,3 % der Fälle ausschlaggebend (Iung, 2003).

Nach Auftreten erster Symptome ist eine rapide Einschränkung des Überlebens zu beobachten: Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei Patienten mit Angina pectoris bei fünf Jahren; bei Auftreten von Synkopen liegt sie bei drei Jahren; das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz bringt sogar nur eine durchschnittliche Überle-

benszeit von zwei Jahren mit sich (Ross & Braunwald, 1968). *Talano* und *Melek* beschreiben trotz medikamentöser Therapie eine Mortalitätsrate von 25 % im ersten und 50 % im zweiten Jahr nach Symptombeginn (Talano & Melek, 2002). Die Mortalität nach fünf und zehn Jahren liegt bei 68 bzw. 82 % (Varadarajan, Kapoor, Bansal, & Pai, 2006).

3.2.2 Pathogenese

Die Öffnungsfläche der gesunden Aortenklappe beträgt 2-4 cm². Wenn diese durch die Stenose unter 1,5 cm² sinkt, entsteht ein Druckgradient. Entsprechend der Richtlinien des *American Heart Association/American College of Cardiology* (AHA/ACC) spricht man bei einer Klappenöffnungsfläche von 1,5 cm² von einer leichten, bei 1-1,5 cm² von einer mittleren und bei <1 cm² KÖF von einer schweren bzw. hochgradigen AS (Bonow et al., 2008). Im Durchschnitt nimmt die Klappenöffnungsfläche pro Jahr etwa um 0,1 cm² ab und der mittlere Druckgradient kann im gleichen Zeitraum um bis zu 7 mmHg zunehmen (Otto et al., 1997).

Bei einer chronischen und langsamen Bildung der Stenose, zum Teil über mehrere Jahrzehnte, kann sich der linke Ventrikel an die erhöhte systolische Druckbelastung (Nachlast) anpassen und es kommt zu einer konzentrischen Myokardhypertrophie. Die Wanddicke des Ventrikels und die Myokardmasse nehmen zu, während das Volumen der linken Herzkammer in der Regel konstant bleibt. Dies bedingt gemäß dem *Laplace*'schen Gesetz eine ebenfalls gleich bleibende Wandspannung und eine zunächst noch normale Auswurffraktion. Auch Herzzeitvolumen und das enddiastolische Volumen sind lange Zeit im Normbereich. Allerdings steigt durch die langsamere Relaxation des hypertrophen Myokards der Füllungsdruck. Die Auswurffraktion nimmt ab, sobald die Zunahme der Wanddicke nicht mehr ausreichend ist. Zu diesem Zeitpunkt treten klinische Symptome auf und es liegt bereits eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz vor.

3.2.3 Risikofaktoren und Hochrisiko-Patienten

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren, die den anfänglichen Prozess der Aortenklappenverkalkung negativ beeinflussen, gelten (Erbel et al., 2008; Stewart et al., 1997):

- Hohes Alter
- Männliches Geschlecht
- Erhöhter Lp- und LDL-Cholesterin-Spiegel
- Rauchen
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus

Zudem zählen Niereninsuffizienz und Hyperkalzämie zu den Risikofaktoren, die eine Verschlechterung der bereits bestehenden AS hervorrufen (Palta, Pai, Gill, & Pai, 2000).

Hochrisiko-Patienten

Die steigende Lebenserwartung führt zu einem stetig älter werdenden Patientenkollektiv. Dies hat zur Folge, dass das peri- und postoperative Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten aufgrund der vermehrt vorhandenen Komorbiditäten bedenklich ansteigen kann (Alexander et al., 2000; Edwards et al., 2001; Langanay et al., 2012). Folgende Faktoren führen vor allem in Kombination zu einem deutlich erhöhten peri- und postoperativen Mortalitätsrisiko („Hochrisiko-Patienten“ laut der Ethikkommission und der Food and Drug Administration = FDA) (Avery II, Ley, Hill, Hershon, & Dick, 2001; Goel et al., 2012; Nowicki et al., 2004; Roques et al., 1999; Viana-Tejedor et al., 2008):

- Höheres Alter (> 80 Jahre)
- Logistischer *EuroSCORE* > 20 %
- STS-PROM > 10 %

- Komorbiditäten:
 - Koronare Herzerkrankung
 - Vorausgegangene Myokardinfarkte/Schlaganfälle
 - Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV)
 - Vorausgegangene/gleichzeitige koronare ACB-Operation oder andere herzchirurgische Operationen
 - Nierendysfunktion (erhöhtes Serum-Kreatinin)
 - Pulmonale Hypertonie
 - COPD
 - Neurologische Dysfunktionen
 - Instabile Angina pectoris

Eine Kombination der oben genannten Faktoren kann zu einer perioperativen Mortalitätsrate von mehr 50 % und einer deutlich reduzierten postoperativen Prognose führen (Culliford et al., 1991; Kvidal, Bergström, Hörte, & Ståhle, 2000; Roques et al., 1999; Varadarajan et al., 2006), so dass ein chirurgischer Klappenersatz in diesen Fällen häufig abgelehnt wird (Iung, 2003).

3.2.4 Therapie

3.2.4.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische Aortenklappenersatz stellt den Goldstandard zur Behandlung der AS dar. Nach Sternotomie erfolgt unter extrakorporaler Zirkulation die Resektion der verkalkten Klappentaschen und Implantation einer mechanischen oder biologischen Herzklappenprothese.

Indikationen zum chirurgischen Aortenklappenersatz (Vahanian et al., 2012)

Tabelle 1: Indikationen (Klasse I) zum chirurgischen Aortenklappenersatz

	Indikationsklasse I	Indikationsklasse IIa/IIb
Asymptomatisch	• schwere AS, LV-Funktion <50 % • schwere AS, Symptome während Belastungstests • schwere AS + geplante ACB-Operation, chirurgischer Eingriff an weiteren Herzklappen oder der aufsteigenden Aorta	• schwere AS, abnormer Blutdruckabfall während Belastungstests • moderate AS + geplante ACB-Operation, chirurgischer Eingriff an weiteren Herzklappen oder der aufsteigenden Aorta • schwere AS, normale LVEF, transvalvuläre Spitzenblutflussgeschwindigkeit von 5,5 m/s und/oder einer Geschwindigkeitsprogression von >0,3 m/s pro Jahr • schwere AS, normale LVEF, niedriges Operationsrisiko mit erhöhtem natriuretischen Peptidlevel und/oder Anstieg des mittleren Gradienten auf >20mmHg bei Belastung und/oder extreme LV-Hypertrophie ohne Hypertension
Symptomatisch	• hochgradige AS • schwere AS, geplante ACB-Operation, chirurgischer Eingriff an weiteren Herzklappen oder an der aufsteigenden Aorta • schwere AS, LV-Funktion < 50 %	• moderate AS + geplante ACB-Operation, chirurgischer Eingriff an weiteren Herzklappen oder aufsteigender Aorta • Hochrisiko-Patienten (wenn individuelles Risikoprofil und anatomische Gegebenheiten für AKS sprechen) • schwere „low-flow/low-gradient“-AS, normale LVEF oder reduzierte LVEF und die Gewissheit einer Flussreserve • schwere „low-flow/low gradient“-AS mit linksventrikulärer Dysfunktion, ohne kontraktile Reserve

Neben Symptomfreiheit führt der chirurgische Klappenersatz zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeitüberlebens: Es werden Drei-Jahres-Überlebensraten von über 80 % selbst bei Patienten in hohem Lebensalter beschrieben (Kolh, Kerzmann, Honore, Comte, & Limet, 2007). Die operative Mortalität beträgt nur 4,3 %, steigt aber rapide bei Patienten mit vorhandenen Begleiterkrankungen (Alexander et al., 2000; Dell'Amore, Aquino, Pagliaro, Lamarra, & Zussa, 2012; Edwards et al., 2001).

3.2.4.2 Interventionelle Verfahren

Ballonaortoavuloplastie

Aufgrund fehlender Möglichkeiten der medikamentösen Therapie wurde für inoperable AS-Patienten eine interventionelle Therapie entwickelt: Die Ballon-Aortoavuloplastie (BAV) der Aortenklappe. Diese wurde erstmals 1985 von *Alain Cribier* in Rouen durchgeführt (Cribier A, Savin T, Saoudii N, Rocha P, 1986). Mithilfe dieser Technik wird die verkalkte Taschenklappe durch einen Ballonkatheter gedehnt, wodurch sich unmittelbar die Öffnungsfläche vergrößert und sich der Druckgradient über der Klappe verringert. Folglich kommt es zu einer hämodynamischen und symptomatischen Verbesserung. Da jedoch die eigentliche Pathologie bestehen bleibt und die Restenoserate der ersten sechs bis zwölf Monate nach dem Eingriff sehr hoch ausfällt, ist die Indikationsstellung beschränkt (Vahanian et al., 2012). Sie dient allem voran der Behandlung der kongenitalen AS bei Neugeborenen und Kindern. Bei Erwachsenen wird sie bei Patienten mit hohem operativen Risiko bzw. inoperablen Patienten als palliative Maßnahme genutzt (Bonow et al., 2008).

Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Als Weiterentwicklung der interventionellen BAV wurde, basierend auf einem Stentsystem, die kathetergestützte Aortenklappenimplantation entwickelt. Dabei ist die biologische Klappe in einem Metallgerüst (Stent) in zusammengefaltetem Zustand an der Spitze eines Katheters fixiert. In dieser Form beträgt der Durchmesser der Klappe lediglich 6-8 mm und kann so über verschiedene Zugangswege in den verkalkten nativen Aortenklappenring des Patienten vorgeführt werden. Vorher erfolgt in der Regel eine BAV, um die verkalkte Aortenklappe aufzudehnen. Durch Freisetzen der Prothese wird die native Klappe an die Aortenwand gedrängt und verbleibt dort. Die erste Implantation am Menschen erfolgte 2002 durch *Alain Cribier* (Cribier, 2002).

Vor dem Eingriff erfolgen echokardiographische Untersuchungen zur Diagnose der Klappenpathologie und zum Ausmessen des Aortenklappenrings, eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer relevanten koronaren Herzkrankheit (KHK) bzw. zu deren Einteilung, sowie eine Computertomographie der gesamten Aorta bis in die Iliakalgefäße zur Darstellung von Größe, Verlauf und Verkalkungsgrad. Mittels dieser

Informationen kann ein geeigneter Zugangsweg gewählt werden. Um paravalvuläre Leckagen zu vermeiden, wird, bezogen auf den gemessenen Aortenannulus, eine etwa 10 % (ca. 2-5 mm) überdimensionierte Prothese gewählt, die einen direkten Prothesen/Annulus-Kontakt gewährleistet (Rodés-Cabau, 2012).

Die erste randomisierte PARTNER-Studie zeigte eine Überlegenheit der TAVI gegenüber konservativen Strategien: So betrug unter Hochrisiko-Patienten die Ein-Jahres-Mortalitätsrate 30,7 % in der TAVI-Gruppe verglichen mit 50,3 % bei der Standardtherapie (Leon et al., 2010). Im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz konnte ebenfalls eine Nicht-Unterlegenheit der Ergebnisse nach TAVI dokumentiert werden (Smith et al., 2011). Dies bestätigen die Ein-Jahres-Ergebnisse großer europäischer Register (European SOURCE Registry). Dort wurden Ein-Jahres-Überlebensraten von 76,1 % und ein signifikant verbesserter Symptomstatus (NYHA I-II) bei den Überlebenden verzeichnet (Thomas et al., 2011). Es stehen unterschiedliche Zugangswege für die TAVI zur Verfügung, von denen die am häufigsten verwendeten nachfolgend vorgestellt werden sollen:

Transfemoraler retrograder Zugang

Der in den Anfängen gewählte transfemorale Zugang erfolgte antegrad über die V.

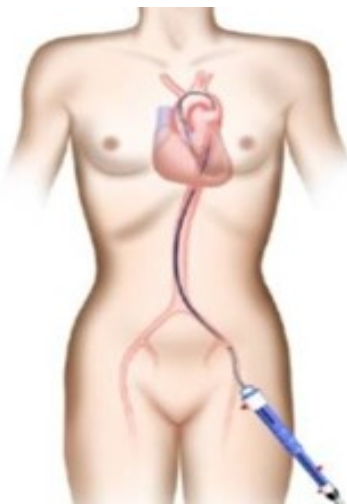


Abbildung 2: Transfemoraler Zugang für die Aortenklappenimplantation; Modifiziert nach www.isarherzzentrum.de

femoralis sowie transseptal (Cribier, 2002). Aufgrund der Komplexität dieses Verfahrens wird zurzeit jedoch viel häufiger der transfemorale retrograde Zugang über die A. femoralis gewählt (siehe Abbildung 2). Hierbei wird zunächst in beide Femoralarterien (rechts und links) eine Schleuse eingeführt. Eine dient der späteren BAV, die der Gegenseite gewährleistet die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks sowie die angiographische Bildgebung (siehe Abbildung 3) der Aortenwurzel mittels Pigtailkatheter. Über einen Schrittmacherdraht auf ipsilateraler Seite in der Femoralvene wird zu einem späteren Zeitpunkt die Ventrikelstimulation vorgenommen, sowie die Katheteri-

sierung des rechten Ventrikels. Nach der konventionellen BAV wird die Aortenklappe retrograd über den Aortenbogen zum Herzen vorgeschoben, exakt platziert und entfaltet (siehe Abbildung 3). Dies geschieht abhängig von der gewählten Prothese unter ventrikulärer Überstimulation (Herzfrequenz 170-220/min). Das Ziel dieser Überstimulation ist es, den linksventrikulären Auswurf temporär zu minimieren und den systolischen arteriellen Blutdruck auf unter 50 mmHg zu senken, um zu verhindern, dass Ballon oder Klappe dislozieren. Jedoch sollte die ventrikuläre Überstimulation so kurz wie möglich gehalten werden. Anderenfalls kann es, insbesondere bei Patienten mit KHK oder verminderter LVEF, zu einer insuffizienten Myokardperfusion und hämodynamischen Beeinträchtigung kommen (Leon et al., 2010; Walther et al., 2009).

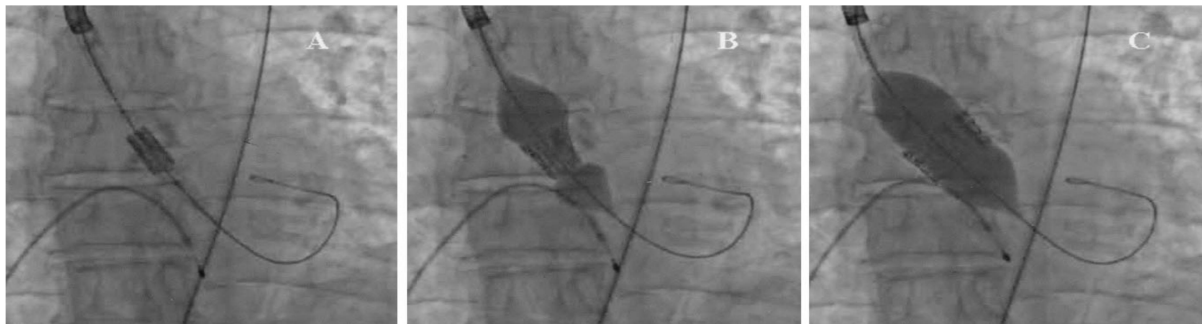


Abbildung 3: Transfemorale Positionierung der Aortenklappe unter fluoroskopischer Kontrolle. A) Klappenprothese in gefaltetem Zustand B) Partielle Dilatation C) Vollständige Dilatation; Modifiziert nach (Webb et al., 2006)

Vorteil dieses Zugangs ist die geringere Invasivität. Allerdings ist ein ausreichender Gefäßstatus notwendig, der die sichere Passage mit den Einführungskathetern zulässt. In den frühen Erfahrungen haben Größe und Steifheit der ersten Generation der Klappenprothesen noch häufiger zu vaskulären Problemen geführt. Diese reduzierten sich jedoch mit der Weiterentwicklung und Miniaturisierung der Systeme (Webb et al., 2006). Allerdings ist der Effekt des Faltens der Prothese auf immer kleiner werdende Einführungskatheter hinsichtlich der Haltbarkeitsdauer der Prothese noch unbekannt.

Transapikaler antegrader Zugang

Eine Alternative stellt der transapikale Zugang dar (siehe Abbildung 4). Er wird v.a. angewendet, wenn die transfemorale Implantation aufgrund zu geringer Gefäßdiameter, schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), starker Verkalkung

oder thrombotischer Auflagerungen in der Aorta nicht möglich ist. Zudem ist der direkte, kurze und antegrade Weg zum Aortenklappenannulus für die Positionierung der Prothese von Vorteil. Die angiographische Bildgebung mittels Pigtailkatheter er-

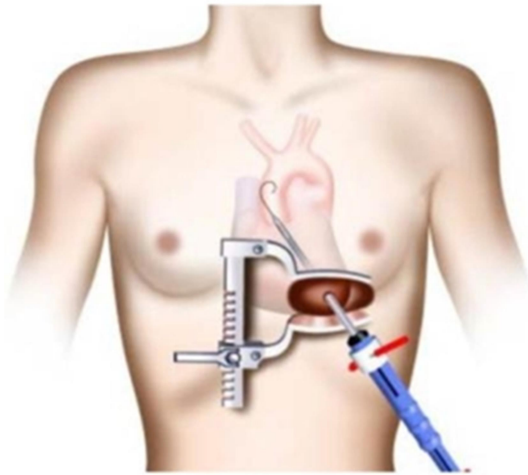


Abbildung 4: Transapikaler Implantation mithilfe einer Minithorakotomie, Modifiziert nach www.isarzentrum.de

folgt ebenfalls über die Femoralarterie. Durch eine linke anterolaterale Minithorakotomie auf Höhe des fünften oder sechsten Interkostalraums stellt man den Zugang zur linken Ventrikelspitze (Apex cordis) her (siehe Abbildung 4) und es können ein Schrittmachdraht eingeführt sowie eine Tabaksbeutelnaht gelegt werden. Nach Punktion der Herzspitze kann eine Schleuse antegrad vorgeschoben und in die stenosierte Herzklappe platziert werden. Zusätzlich wird ein steifer Führungsdraht durch die Herzklappe geschoben und

auf Höhe der deszendierenden Aorta positioniert. Schließlich wird der Valvuloplastieballon durch die Schleuse in die Aortenklappe vorgeschoben. Analog zur transfemorale Implantation kann unter angiographischer Kontrolle und Einsatz der ventrikulären Überstimulation zunächst die Valvuloplastie durchgeführt werden. Anschließend werden Ballonkatheter und Schleuse wieder zurückgezogen und eine der Klappen-größe entsprechende Einführungsschleuse vorgeschoben. Der Ballonkatheter mit der gecrimpten Klappe wird schließlich unter angiographischer Sicht und TEE-Überwachung durch die Schleuse zum Herzen bis in den Aortenring vorgeschoben. Unter ventrikulärer Überstimulation erfolgt die Balloninflation und Klappenimplantation (Walther et al., 2009) (siehe Abbildung 5).

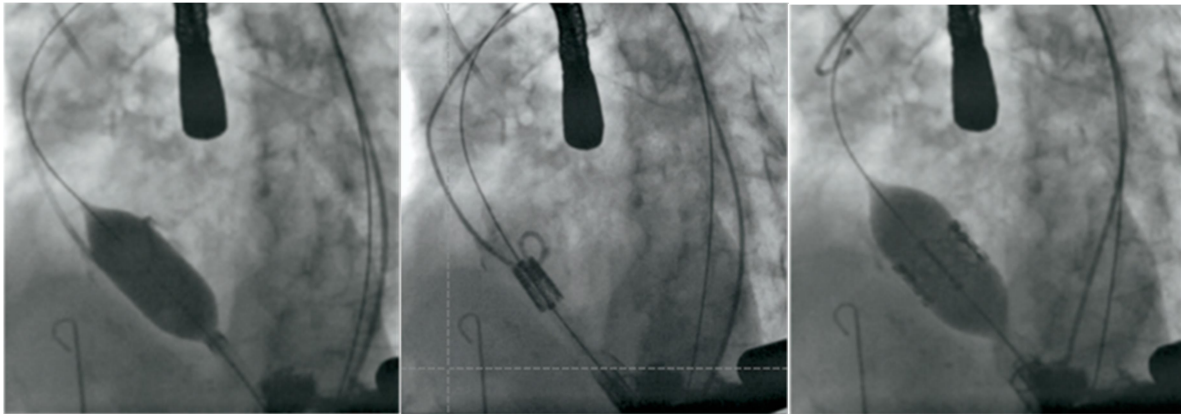


Abbildung 5: Transapikale Implantation: Ballonaortoavuloplastie (Links), Positionierung der *Edwards SAPIEN*-Aortenklappe (Mitte), Dilatation der Klappenprothese (Rechts), modifiziert nach (Walther et al., 2009)

Alternative Zugangswege

Neben den oben genannten Zugangswegen bestehen die Möglichkeiten, die Aortenklappe über die Schlüsselbeinarterie (A. subclavia) oder über eine partielle obere Sternotomie direkt durch die Aorta ascendens (transaortal) in Position zu bringen. Diese Verfahren sollen hier nicht näher beschrieben werden, da sie in der weiteren Auswertung nicht vorkommen und daher im Zusammenhang mit dieser Arbeit nicht von Relevanz sind.

Patientenselektion

Nach den Empfehlungen der Fachgesellschaften sollte die Identifikation der Patienten für das Verfahren im Rahmen eines interdisziplinären *Heart Teams* erfolgen. Neben der Diagnose einer schweren kalzifizierenden Aortenklappenstenose (mittlerer transvalvulärer Druckgradient > 40 mmHg, Flußgeschwindigkeit $> 4,0$ m/s und einer KÖF $< 0,8$ cm²) ist das erhöhte Mortalitäts- oder Morbiditätsrisiko einer Operation entscheidend. Dazu werden die bereits genannten Risikofaktoren erfasst. Außerdem erfolgt eine eingehende Untersuchung der Patienten durch erfahrene Herzchirurgen und Kardiologen, sowie die Abschätzung des Risikos mit Hilfe von Risiko-Scores (*EuroSCORE*, *STS-PROM*) (Holmes et al., 2012). Aufgrund der bislang insuffizienten Datenlage ist eine strenge Objektivierbarkeit von Ein- und Ausschlusskriterien für die TAVI noch nicht möglich.

3.2.4.3 Transkatheter-Aortenklappenprothesen

Im Rahmen des in dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs werden zwei unterschiedliche Prothesen verwendet, die als erste die Marktzulassung für die Europäische Union erhalten haben und in großer Zahl verwendet wurden:

Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)

Die ursprünglich von *Cribier* bei der Erstimplantation verwendete Aortenklappenprothese wurde zur *Edwards SAPIEN* Prothese weiterentwickelt (siehe Abbildung 6 und 7). Letztere besteht aus einem ballonexpandierbaren Edelstahl-Stent mit integrierter trikuspidaler Klappe aus Rinderperikard. Um paravalvuläre Leckagen zu vermindern, ist diese Prothese von einer PET-Manschette umgeben. Als Weiterentwicklung ist derzeit die *SAPIEN XT* Prothese verfügbar, welche aus einem flacheren Kobalt-Chrom-Stent besteht und sich durch eine veränderte Klappentaschengeometrie auszeichnet (siehe Abbildung 6). Im Jahr 2014 erfolgte die Markteinführung der *SAPIEN 3* Klappe mit nochmals modifiziertem Stent und einer PET Manschette zur Reduktion der paravalvulären Leckage.

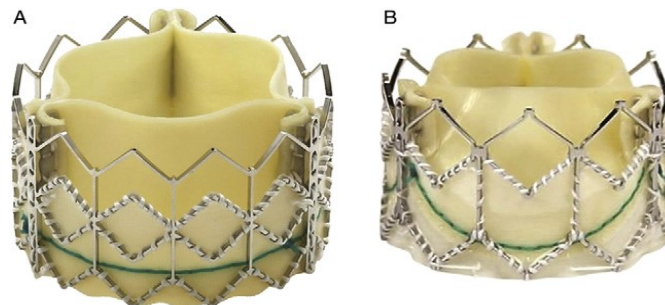


Abbildung 6: Die *Edwards SAPIEN* (A) und die *Edwards SAPIEN-XT*-Klappe (B); Modifiziert nach (Zamorano et al., 2011).

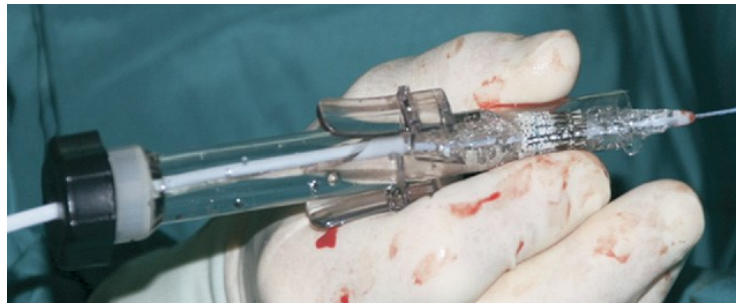


Abbildung 7: *Edwards SAPIEN* Klappenprothese zusammengefoldet auf Ballonkatheter; Modifiziert nach (Walther et al., 2009).

Die Prothesen sind in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm für die transfemorale und transapikale Implantation verfügbar. Somit ist eine Implantation in Aortenklappenannuli mit Diametern von 18 bis 27 mm möglich. Die Einführungskatheter konnten auf bis zu 16 French für die transfemorale und 22 French für die transapikale Implantation reduziert werden (siehe Abbildung 7). Die Implantation dieser ballonexpandierenden Herzklappenprothese erfolgt unter hochfrequenter ventrikulärer Stimulation, um den ventrikulären Auswurf so gering wie möglich zu halten und die Prothese dadurch während der Implantation zu stabilisieren.

Medtronic CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)

Bei der *CoreValve*-Klappenprothese (siehe Abbildung 8) handelt es sich um eine selbstexpandierende Prothese, die erstmals 2004 durch *Grube* und *Laborde* am Menschen eingesetzt wurde (Grube et al., 2006). Sie besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinol-Stent, in den die trikuspidale Schweineperikard-Prothese fixiert ist. Ein spezielles Design (siehe Abbildung 8) ermöglicht den Verzicht auf eine hochfrequente ventrikuläre Stimulation, da durch die stufenweise Freisetzung ein nahezu kontinuierlicher Blutfluss möglich ist. Die Applikation erfolgt über ein 18-French-Einführungssystem transfemorale oder über die A. subclavia. Die *CoreValve* Prothese ist in den Größen 26, 29 und 31 mm erhältlich und erlaubt so eine Implantation in Aortenannuli mit einem Diameter von 20 bis 29 mm.

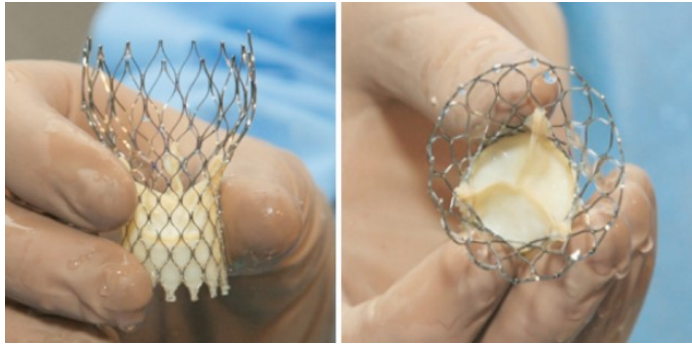


Abbildung 8: Medtronic CoreValve (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) entfaltet. Modifiziert nach (Grube et al., 2007).

3.3 Koronare Herzerkrankungen

Die KHK ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzgefäßen. Die dadurch bedingte Verengung der Gefäße führt zu einem verminderten Blutfluss und folglich durch das Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot zu einer Myokardischämie bis hin zu einem Infarkt.

3.3.1 Epidemiologie

Die KHK hat sich weltweit zu einer der häufigsten Todesursachen entwickelt und verursacht etwa 40 % der kardiovaskulären Todesfälle. Im Jahre 2012 gingen in Deutschland allein 55.425 Todesfälle auf einen akuten Myokardinfarkt zurück (Bundesamt Statistisches, 2013). Ähnlich der degenerativ kalzifizierten AS sind Frauen seltener betroffen als Männer und die Prävalenz steigt mit dem Alter deutlich an (Robert-Koch-Institut, 2012). Besonders unter den AS-Patienten ist die Häufigkeit der KHK hoch. Während bereits fast jeder AS-Patient zumindest kleinere Kalkablagerungen in einem oder mehreren Herzkranzgefäßen aufweist (Adler et al., 2002), leiden bis zu 50 % der operationspflichtigen Patienten unter einer signifikanten KHK (Dewey et al., 2010; Exadactylos et al., 1984; Ronny Chobadi, Mordechai Wurzel, Igal Teplitsky, Hanoch Menkes, 1989). Die konventionelle Behandlung beider Krankheiten geht mit einer erhöhten peri- und postoperativen Mortalität einher (Langanay et al., 2012). Zu erklären ist das gemeinsame Auftreten mit der ähnlichen Ätiologie und Pathophysiologie sowie gemeinsamen Risikofaktoren.

3.3.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der KHK ist wesentlich durch die Entstehung und Folgen einer atheromatösen Plaquebildung in den Herzkranzgefäßen definiert. Initial kommt es durch verschiedene Noxen und Risikofaktoren zur Schädigung des Koronarendothels und es wandern Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten in die Intima ein. Lipide akkumulieren an gleicher Stelle und es entsteht die arteriosklerotische Frühläsion. Anschließend lagern sich weitere Entzündungszellen ein und induzieren die Proliferation glatter Muskelzellen unter Bildung einer fibrösen Matrix (fibrös-fettige Plaque). Durch die entstandene unregelmäßige Oberfläche der Gefäßinnenseite kommt es zur Thrombozytenanlagerung und -aktivierung mit Freisetzung von Thromboxan. Es entsteht die fibromuskuläre Plaque, durch die das Lumen stenotisiert. Führt diese Thrombenbildung zunächst nur zu einer geringen Einengung des Gefäßlumens, so bleibt die KHK klinisch inapparent (Libby & Theroux, 2005; Libby, 2002).

Symptome und Verlauf der Erkrankung können sehr variabel sein und reichen von asymptomatischen Verlaufsformen bis hin zum Auftreten akuter koronarer Syndrome bei Kompletverschluss des Gefäßes mit instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt oder einem plötzlichen Herztod.

3.3.3 Risikofaktoren

Bei der KHK spielen folgende Risikofaktoren eine besondere Rolle:

- Hyperlipidämie
- Hohes LDL-Cholesterin und niedriges HDL-Cholesterin
- Erhöhte Triglyceride
- Zigarettenkonsum
- Systolisch erhöhter arterieller Blutdruck
- Diabetes mellitus
- Geringe körperliche Aktivität

- Abdominelle Adipositas

Hinzu kommen noch unbeeinflussbare Faktoren wie Lebensalter, Geschlecht und genetische Vorbelastung. Liegen gleichzeitig mehrere Risikofaktoren vor, steigt das Risiko an einer KHK zu erkranken, deutlich an (Assmann & Schulte, 1988; Goff et al., 2013).

3.3.4 Therapie

Die Therapiewahl der stabilen KHK richtet sich hauptsächlich nach den zugrunde liegenden anatomischen und funktionalen Begebenheiten, sowie nach dem Vorhandensein und dem Ausmaß von Symptomen. Dementsprechend besteht die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit oder ohne Revaskularisation. Ausschlaggebend für die Indikationsstellung invasiver Revaskularisationsverfahren ist die Anzahl der betroffenen Koronargefäße (Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen), die Morphologie und Lokalisation der Stenosen sowie die Ausprägung der Beschwerden bzw. Myokardischämie, Begleiterkrankungen, das operative Risiko und die Ventrikel-funktion. In jedem Fall ist die Indikation einer Revaskularisation gegeben, wenn eine Hauptstammstenose, eine proximale Stenose des R. interventricularis anterior, eine Mehrgefäßerkrankung mit eingeschränkter LV-Funktion, eine Stenose im letzten verbliebenen Gefäß, oder eine induzierbare Ischämie von $> 10\%$ des linken Ventrikels (LV) nachgewiesen ist (Wijns et al., 2010).

3.3.4.1 Revaskularisationsverfahren

Koronare Bypassoperation

Im Rahmen der koronaren Bypassoperation werden signifikante Koronarstenosen durch Anlage eines Umgehungskreislaufes überbrückt. Dafür können sowohl arterielle, als auch venöse Gefäße verwendet werden. Der Eingriff wird am stillstehenden Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder am schlagenden Herzen durchgeführt. Laut der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie zur Revaskularisation ist die operative Bypassanlage bei stabiler Angina pectoris bei Ein- und Zwei-Gefäß-Erkrankungen mit proximaler Stenose des R. interventricularis anterior, sowie bei einer Hauptstammstenose oder Drei-Gefäß-Erkrankung indiziert. Unabhängig

von der Art der KHK wird eine Bypassoperation empfohlen, wenn laut Ischämienachweis eine komplette Revaskularisation notwendig, aber durch die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) nicht zu erzielen ist (Wijns et al., 2010). Ebenfalls indiziert ist die Bypassoperation bei Patienten mit geplantem chirurgischen Klappenersatz und signifikanten Stenosen von mehr als 70 % (Bonow et al., 2008). Bei 90 % der Patienten lässt sich innerhalb der ersten fünf Jahre nach vollständiger Revaskularisierung eine deutliche Verbesserung der Anginasymptomatik verzeichnen. Jedoch ist in 5-8 % der Fälle innerhalb der ersten fünf bis zehn Jahre eine erneute Resvaskularisierung notwendig (Hannan et al., 2005). Der Erfolg und das Risiko der Operation hängen maßgeblich von der Patientenkonstitution ab. Entsprechend steigt das Operationsrisiko mit dem Grad der ventrikulären Dysfunktion, der NYHA-Klassifikation (Grad IV) und der Dauer der extra-korporalen Blutzirkulation deutlich an (Kolh, Kerzmann, Lahaye, Gerard, & Limet, 2001; Tsai et al., 1991).

Perkutane Koronarintervention (PTCA)

Seit 1977 steht durch *Andreas Grüntzig* die PTCA zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit zur Verfügung. Bei der alleinigen PTCA wird ein Ballonkatheter vorgebracht und so platziert, dass das stenosierte Segment komplett abgedeckt ist. Unter Sicht wird der PTCA-Ballon langsam gedehnt. Das Primärergebnis kann angiographisch kontrolliert und gegebenenfalls korrigiert werden. In vielen Fällen wird zusätzlich ein Koronarstent implantiert, wodurch die Restenoserate und das Risiko einer Dissektion deutlich reduziert werden können. Grundsätzlich unterscheidet man unbeschichtete Stents (BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (DES). In den aktuellen Leitlinien zur Myokardrevaskulisation (*Guidelines on myocardial revascularization*) der ESC und EACTS wird die Behandlung einer KHK mit Angina-pectoris-Symptomatik durch die PTCA vor allem bei Ein- und Zwei-Gefäß-Erkrankungen ohne proximale Stenose des R. interventricularis anterior empfohlen. Bei einem akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung sieht dies ähnlich aus (Wijns et al., 2010). Jedoch deuten die Ergebnisse der SYNTAX-Studie darauf hin, dass in diversen Konstellationen auch Hauptstammstenosen sowie Drei-Gefäß-Erkrankungen mittels PTCA mit gutem Ergebnis behandelt werden können. Vor allem durch Verwendung des DES können sich die Therapieempfehlungen zugunsten der PTCA verschieben (Neumann

et al., 2012; Serruys et al., 2009). Im Zuge des „Euro Heart Survey Programme“ erhielten von insgesamt 5.619 erkrankten Patienten 58 % eine interventionelle Therapie, während nur 21 % operativ behandelt wurden (Lenzen et al., 2005). Zusammenfassend gilt, dass sich bei korrekter Indikationsstellung in den meisten Fällen ein gutes Primärergebnis erzielen lässt. Eine Restenose tritt nach PTCA ohne Stentimplantation in rund 40 % der Fälle (Hirshfeld et al., 1991) und mit Stentimplantation je nach Stent und Vorgehensweise in etwa 5 - 24 % (Chang et al., 2013; Mehilli et al., 2004) der Fälle auf. Das Risiko einer Restenose wird unter anderem entscheidend beeinflusst durch die Größe der betroffenen Koronararterie sowie der Länge der Läsion: Je länger die Läsion und je enger das Gefäß, desto höher das Risiko (Bourassa et al., 1991; Elezi et al., 1998; Hirshfeld et al., 1991; Kastrati et al., 1999). Zu den prozeduralen Komplikationen gehören unter anderem schwere Formen der Gefäßwanddissektionen (0,75 %) (Zidi, Nallet, Esteve, Michaud, & Cattan, 2010) und die Koronarperforation (0,35 %) (Shirakabe et al., 2007).

Kombinierte Therapie bei AS und KHK

Die kombinierte Therapie einer hochgradigen AS und einer signifikanten KHK gewinnt aufgrund steigender Lebenserwartung, gemeinsamer Ätiologie und Risikofaktoren immer mehr an Bedeutung. Wie bereits beschrieben, stellt die Kombinationstherapie aus Aortenklappenersatz und Myokardrevaskularisation die Standardtherapie dar. Für Hochrisiko-Patienten ist allerdings die Weiterentwicklung minimal-invasiver und interventioneller Verfahren essentiell.

Im Rahmen des interventionellen Herzklappenprogramms am Universitären Herzzentrum Hamburg wurden zwischen März 2008 und August 2011 über 328 Patienten mit einer TAVI versorgt, 53 davon mit einer Kombination aus PTCA und TAVI. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Ergebnisse dieses kombinierten interventionellen Verfahrens zu analysieren und mit den bekannten Ergebnissen des therapeutischen Goldstandards zu vergleichen.

4 Material und Methoden

4.1 Patientenkollektiv und Studienablauf

Im Rahmen dieser retrospektiven klinischen Untersuchung wurde zwischen März 2008 und September 2011 am Universitären Herzzentrum Hamburg bei insgesamt 53 Patienten eine kombinierte Versorgung mit TAVI und PTCA durchgeführt. Diese erfolgte entweder im Rahmen einer kombinierten Prozedur oder innerhalb eines Zeitfensters von 30 Tagen vor der TAVI. Patienten, bei denen eine ungeplante PTCA aufgrund eines prozeduralen Notfalls durchgeführt wurde, sind nicht in diese Studie aufgenommen worden. Für die Analyse und Auswertung der Ergebnisse wurden folgende Endpunkte definiert:

4.2 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wird die 30-Tages-Mortalität nach kombinierter Transkatheter-Aortenklappenimplantation und perkutan transluminaler Koronarintervention untersucht. Gemäß dem *Valve Academic Research Consortium (VARC)* betrachten wir die Gesamtmortalität mit besonderer Berücksichtigung der kardiovaskulären Ursachen. Todesfälle, deren Ursache unbekannt ist, fallen automatisch in diese Kategorie (Leon et al., 2011).

4.3 Sekundärer Endpunkt

Hierunter sind die 30-Tage-Komplikationen (MACCE = *Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*, schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen) nach kombinierter Transkatheter-Aortenklappenimplantation und perkutan transluminaler Koronarintervention unter besonderer Berücksichtigung von kardialen und zerebralen Komplikationen zusammengefasst, sowie außerordentliche Ereignisse der Nierenfunktion. Maßgebend für die Auswertung und Beurteilung dieser 30-Tage-Komplikationen sind auch hier die standardisierten Endpunktdefinitionen des VARC

(Leon et al., 2011). Folgende Komplikationen waren bei der Auswertung von Bedeutung:

4.3.1 Myokardinfarkt

Unterschieden werden der periprozedurale Myokardinfarkt (innerhalb von < 72 Stunden nach dem Eingriff) und der spontane Myokardinfarkt (innerhalb von > 72 Stunden nach dem Eingriff). Entscheidend für die Beurteilung waren unter anderem ein periprozedural angefertigtes Zwölf-Kanal-EKG sowie der Verlauf der kardialen Biomarker (CK-MB, Troponin T).

4.3.2 Schlaganfall/Transitorische ischämische Attacke (TIA)

Hierbei ist die transitorische ischämische Attacke vom eigentlichen Schlaganfall zu unterscheiden. Eine TIA liegt vor, wenn vorübergehend neurologische Symptome auftreten, die häufig bereits nach ein bis zwei Stunden, immer jedoch innerhalb von 24 Stunden wieder verschwinden. Beim Schlaganfall wird nach der *Modified Ranking Scale* (MRS) entschieden, ob es sich um einen Minor- oder Major-Schlaganfall handelt. Ist die MRS am Tag 30 und 90 nach Auftreten der neurologischen Symptome und Diagnosestellung bei ≥ 2 , so handelt es sich um einen großen Schlaganfall. Ein kleiner Schlaganfall liegt vor, wenn die MRS < 2 ist.

4.3.3 Zugangskomplikationen

Laut VARC wird bei Zugangskomplikationen zwischen Minor- und Major-Komplikationen von Seiten des Zugangsweges unterschieden (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Zugangskomplikationen unterteilt in Major- und Minor-Komplikationen (Leon et al., 2011)

Major-Komplikationen	Minor-Komplikationen
Dissektion der thorakalen Aorta	Verletzungen des Zugangsgefäßes oder damit in Verbindung stehender Gefäße (Dissektion, Stenosen, Perforation, Rupturen etc.) ohne die Notwendigkeit einer Behandlung oder die irreversible Schädigung eines Endorgans (Herz, Niere, Gehirn).
Verletzungen des Zugangsgefäßes bzw. damit in Verbindung stehender Gefäße (Dissektion, Stenosen, Perforation, Rupturen etc.), die zum Tode, zur Notwendigkeit einer Bluttransfusion, zu unvorhergesehenen perkutanen/chirurgischen Gefäßintervention oder zu irreversiblen Schädigung eines Endorgans (Herz, Niere, Gehirn) führen.	Distale Embolie behandelbar durch eine perkutane Gefäßintervention.
Distale Embolie mit Folge eines chirurgischen Eingriffs, einer Gefäßamputation oder einer irreversiblen Endorganschädigung.	Komplikationen bei Zugangsverschluss mit daraus resultierender interventioneller oder chirurgischer Behandlung.

4.3.4 Nierendysfunktionen

Für die Beurteilung der Nierenfunktion bzw. die Definition eines akuten Nierenversagens wurde die vom VARC modifizierte RIFLE-Klassifikation (***R**isk, **I**njury, **F**ailure, **L**oss, and **E**ndstage kidney disease*) verwendet. Allgemeiner Richtwert war dabei das Serum-Kreatinin und dessen Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb der ersten 72 Stunden post-prozedural (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Modifizierte RIFLE-Klassifikation (Leon et al., 2011)

Stadium 1	Anstieg des Serum-Kreatinins auf 150–200 % oder Kreatininanstieg $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,4$ mmol/l)
Stadium 2	Anstieg des Serum-Kreatinins auf 200–300 % oder Kreatininanstieg zwischen $> 0,3$ und $< 4,0$ mg/dl ($26,4 - 354$ mmol/l)
Stadium 3	Anstieg des Serum-Kreatinins auf ≥ 300 % oder Kreatininanstieg $\geq 4,0$ mg/dl (≥ 354 mmol/l) mit einem akuten Anstieg von mindestens $0,5$ mg/dl (44 mmol/l)

4.3.5 Blutungen

Bezüglich der Blutungen wird zwischen lebensbedrohlichen Major- und Minor-Blutungen unterschieden. Des Weiteren spielt der zeitliche Rahmen eine bedeutende Rolle (innerhalb von mehr oder weniger als 24 h):

Lebensbedrohliche Blutung:

Dabei handelt es sich um Blutungen in kritischer Umgebung (intrakraniell, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) oder eines Organs, Blutungen mit Folge eines hypovolämischen Schocks/Hypotension und der Notwendigkeit einer Vasopression bzw. einer chirurgischen Behandlung und/oder offenen Blutquelle mit sinkendem Hämoglobinwert von ≥ 5 g/dl oder einer Bluttransfusion von ≥ 4 Einheiten vor.

Major-Blutung:

Darunter werden offene Blutungen mit entweder einem Hämoglobinwertverlust von mindestens 3 g/dl oder der Notwendigkeit von zwei oder drei Einheiten von Bluttransfusionen verstanden.

Minor-Blutung:

Dazu zählen jegliche Blutungen, die sich nicht in die vorhergegangenen Kategorien einordnen lassen (z.B. Hämatom an Zugangsstelle).

4.3.6 Angestrebter Erfolg (Device success)

Mithilfe dieses Endpunktes wird der Implantationsvorgang aus rein technischer Sicht beurteilt. Folgende Aspekte wurden hierfür bewertet (erfolgreich/nicht erfolgreich):

- Unproblematischer Gefäßzugang, erfolgreiches Befördern und Entfalten der Klappe, sowie sicheres Zurückziehen des Kathetersystems.
- Korrekte anatomische Positionierung der Herzklappe
- Erfolgsversprechende postinterventionelle Funktionswerte (Öffnungsfläche > 1,2 cm², Druckgradient < 20 mmHg, Spitzenflussgeschwindigkeit < 3m/s)
- Implantation von nur einer Klappe

4.3.7 Kombinierter 30-Tage-Sicherheitsendpunkt (30-day combined safety)

Dieser kombinierte Sicherheitsendpunkt gilt als erreicht, wenn eine der großen VARC-Komplikationen vorliegt:

- 30-Tage-Gesamtmortalität
- Major-Schlaganfall
- Lebensbedrohliche Blutungen
- Akutes Nierenversagen (Grad 3)
- Periprozeduraler Myokardinfarkt
- Major-Gefäßkomplikationen
- Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs (chirurgisch oder interventionell) aufgrund von Klappendysfunktionen

4.4 Einverständniserklärung und Datenerfassung

Im Vorfeld des Eingriffs galt es, alle Patienten ausführlich über den Eingriff aufzuklären und eine schriftliche Einverständniserklärung über die Datenerhebung und fortlaufende Dokumentation einzuholen.

Die Datenerfassung fand prospektiv in einer Excel-Tabelle (*Microsoft Excel 2010*) statt. Für die statistische Auswertung erfolgte das Einlesen der Daten in eine SPSS-Datenbank (*IBM Statistics SPSS 21*).

4.5 Übersicht des Studienablaufs

Der zeitliche Ablauf der Studie ist in Abbildung 9 dargestellt.

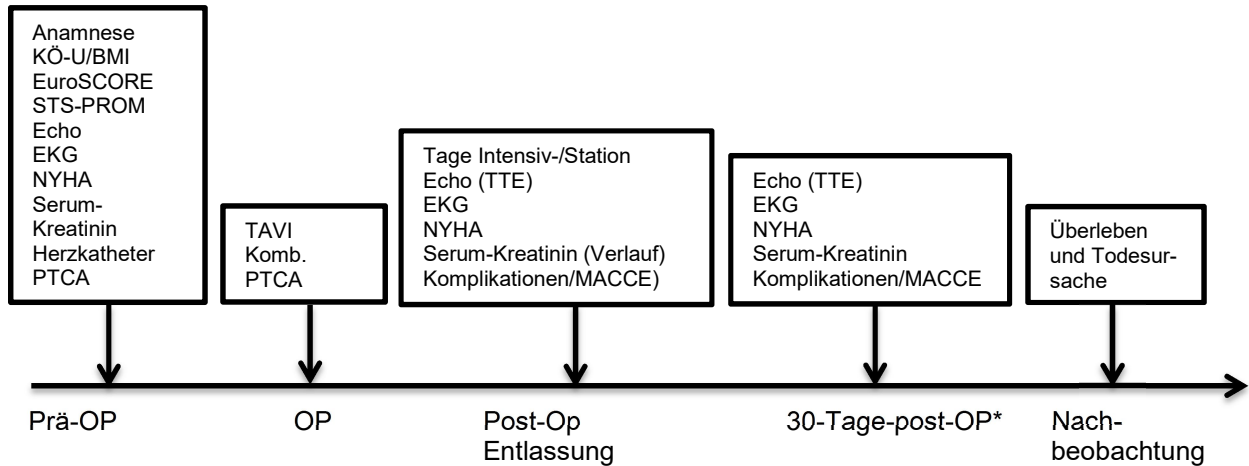


Abbildung 9: Zeitlicher Ablauf der Studie
 KÖ-U = Körperliche Untersuchung
 Echo = Echokardiographie

* Die Untersuchungen im Rahmen des 30-Tage-Follow-ups wurden bei der überwiegenden Anzahl der Fälle extern in Rehabilitationskliniken oder bei niedergelassenen Hausärzten und Kardiologen durchgeführt und entsprechend den jeweiligen Entlassungsbriefen entnommen.

4.6 Erläuterung der präinterventionellen Untersuchungsmethoden und anamnestischen Parameter

Um das Risikoprofil der Patienten einordnen zu können und eine Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden Risiko-Scores berechnet und Komorbiditäten, die das Mortalitätsrisiko erhöhen, klassifiziert.

4.6.1 European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) und Society of Thoracic Surgeons (STS) Score

Anhand dieser beiden Score-Systeme kann die postoperative Mortalität eines herzchirurgischen Eingriffs bestimmt werden. Dazu stehen Online-Rechner zu Verfügung.

Der *EuroSCORE* errechnet sich durch Gewichtung der Begleiterkrankungen und wurde basierend auf einem Patientenkollektiv von 19.030 Patienten aus ganz Europa erstmals 1999 beschrieben (Roques et al., 1999). Innerhalb dieser Studie wurden 17 Risikofaktoren identifiziert und gewichtet. Hierbei unterscheidet man patienten-, herz- und operationsbezogene Faktoren. Zu Beginn wurde der *EuroSCORE* additiv be-

rechnet. Da auf diese Weise jedoch das Operationsrisiko bei Hochrisiko-Patienten zum Teil gravierend unterschätzt wird, wurde 2003 der logistische *EuroSCORE* vorgestellt (Michel, Roques, & Nashef, 2003; siehe Online-Rechner:

<http://www.euroscore.org/calc.html>).

Im Gegensatz dazu sind die erforderlichen Daten zur Errechnung der postoperativen Mortalität mittels STS-PROM wesentlich detaillierter (siehe:

<http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/>).

4.6.2 Body-Maß-Index

Die Adipositas gilt als ein unabhängig von Alter und Geschlecht wichtiger kardiovaskuläre Risikofaktor (Mokdad et al., 2003; Yusuf et al., 2004). Aus diesem Grund wurden die Patienten mithilfe des Body-Maß-Index (BMI) in unter-, normal- und übergewichtig klassifiziert. Laut WHO liegt bei einem BMI von <18,5 Untergewicht, bei einem Wert zwischen 18,5 und 25 Normalgewicht und bei einem Wert >25 Übergewicht vor. Die den BMI berechnende Formel lautet:

$$BMI=m/l^2,$$

wobei m das Gewicht (in Kilogramm) ist und l für die Körpergröße (in Metern) steht.

4.6.3 New York Heart Association-Klassifikation

Die NYHA-Klassifikation stellt ein von der *New York Heart Association* veröffentlichtes Schema zur Einteilung von Herzkrankheiten dar. Am häufigsten wird es für die Klassifizierung der Herzinsuffizienz verwendet. Die Erkrankung wird entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten in vier Stadien unterteilt (siehe Tabelle 4):

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation nach den Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (Hoppe et al., 2005).

Stadium	Definition
NYHA I	- Herzerkrankung ohne körperliche Limitation - Alltägliche körperliche Belastung verursacht - keine inadäquate Erschöpfung, - keine Rhythmusstörungen, - keine Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	- Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. - Keine Beschwerden in Ruhe. - Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	- Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. - Keine Beschwerden in Ruhe. - Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	- Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. - Bettlägerigkeit.

4.6.4 Serum-Kreatinin

Anhand des Serum-Kreatinin-Wertes konnte die Nierenfunktion zum Zeitpunkt vor und nach dem Eingriff beurteilt werden. Entstehende Niereninsuffizienzen oder kontrastmittelinduzierte Nephropathien wurden dadurch schnell erfasst. Der Normalwert liegt zwischen 0,5 und 1,2 mg/dl. Werte, die oberhalb dieses Bereiches liegen, sind ein sicherer Hinweis auf eine eingeschränkte Nierenfunktion. Für die Auswertung wurde der innerhalb von 72 Stunden nach dem Eingriff erreichte Spitzen-Kreatinin-Wert erfasst. Um einheitlich vergleichbare Werte zu erhalten und einen kritischen prozentualen Anstieg zu erfassen, wurde zusätzlich jeweils die Differenz (Delta Kreatinin) und der Quotient aus jenem Spitzenwert und dem Basiswert (präinterventionell) errechnet.

4.6.5 Elektrokardiogramm

Bei allen Patienten wurde ein konventionelles Zwölf-Ableitungs-Ruhe-EKG (Ableitung nach Einthoven, Wilson und Goldberger) durchgeführt, um bestehende Rhythmusstörungen zu detektieren.

4.6.6 Computertomographie

Mithilfe der Computertomographie wurden die Leistengefäße beurteilt und der Zugangsweg sowie der Aortenklappenannulus-Diameter evaluiert.

4.6.7 Echokardiographie

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden entsprechend der Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* und der *European Association of Echocardiography* durchgeführt (Zamorano et al., 2011). Die grundsätzliche Evaluation der Aortenklappe erfolgte durch die Transthorakale Echokardiographie (TTE). Die Erfassung der transvalvulären Gradienten erfolgte mithilfe des kontinuierlichen (*contineous wave*, CW-) Dopplers und der Bernoulli-Gleichung. Die Aortenklappenöffnungsfläche wurde mittels der Kontinuitätsgleichung errechnet. Außerdem wurden die Aortenklappeninsuffizienz, der Aortenannulusdiameter, bestehende Mitral-oder Trikuspidalklappeninsuffizienzen, pulmonale Hypertonie sowie die linksventrikuläre Auswurfraction ermittelt. Das semi-invasive Verfahren der transösophagealen Echokardiographie zeichnet sich, bedingt durch eine geringere Schallabsorption und ein besseres Auflösungsvermögen bei höheren Schallfrequenzen (> 5 MHz), durch eine genauere Darstellung ösophagusnaher kardialer Strukturen und Gefäße aus. Insbesondere für die Darstellung der genauen Aortenklappenmorphologie und die Messung des Aortenannulusdiameter wurde diese Methode verwendet (siehe Abbildung 10). Periprozedural wurde die Transösophageale Echokardiographie (TEE) angewandt, um die Funktion der Klappenprothese unmittelbar nach der Implantation zu kontrollieren und eventuelle Insuffizienzen/Leckagen zu lokalisieren sowie deren Schwere beurteilen zu können (siehe Abbildung 11).

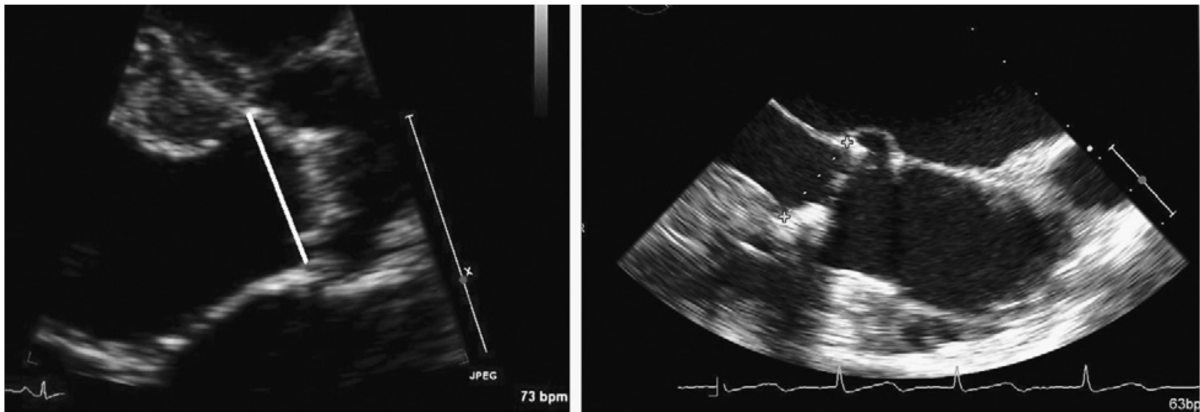


Abbildung 10: Messung der Aortenannulusdiameter im zweidimensionalen TTE (links) und TEE (rechts); Modifiziert nach (Zamorano et al., 2011)

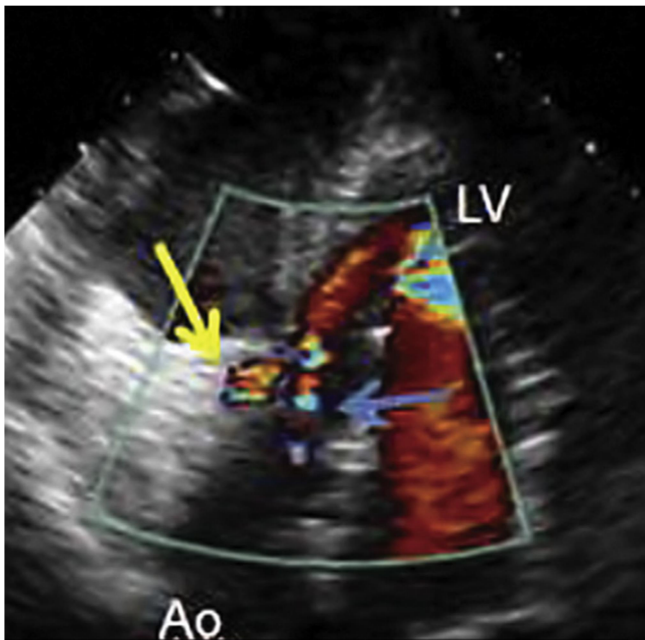


Abbildung 11: Paravalvuläre Leckage (gelber Pfeil) und valvuläre Leckage (blauer Pfeil) sichtbar im TEE einer implantierten Edwards SAPIEN Klappe, Ao: Aorta, LV: linker Ventrikel; Modifiziert nach (Zamorano et al., 2011)

4.6.8 Koronarangiographie

Ziel der Untersuchung war die Evaluation von Koronarstenosen. Die Klassifizierung in eine Hauptstammstenose bzw. Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung ist definiert durch die Beteiligung der Herzkranzgefäße LCA, RCA, RCX und RIVA.

4.7 Koronarintervention

Die Koronarintervention fand bei unserem Patientenkollektiv entweder innerhalb von 30 Tagen präinterventionell oder kombiniert mit der interventionellen Klappenimplantation unmittelbar vor dem TAVI-Eingriff statt (siehe Abbildung 12). Die Planung des Eingriffes in gestaffelter Form oder innerhalb desselben Eingriffs erfolgte dabei individuell anhand klinischer Parameter, z.B. der Komplexität der zu behandelnden KHK sowie der Nierenfunktion. Dabei erfolgte in allen Fällen eine PTCA mit anschließender Stent-Implantation eines oder mehreren BMS und/oder DES. Die Kontrastmittelmenge (ml), die Durchleuchtungszeit (min) sowie die Anzahl, Länge und Art (BMS/DES) der platzierten Stents wurden während des Eingriffs dokumentiert.

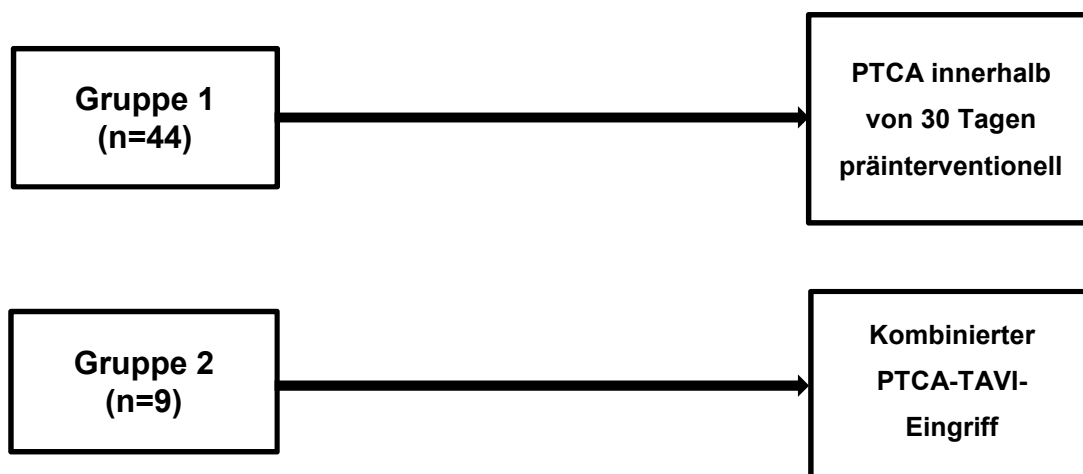


Abbildung 12: Grafische Darstellung der Gruppeneinteilung

4.8 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei verschiedene Klappensysteme verwendet: Die ballonexpandierbare *Edwards SAPIEN* und die selbstexpandierende *CoreValve*-Klappenprothese. Die *CoreValve*-Klappe wurde in den Größen 26 und 29 mm implantiert. Im Falle der *Edwards SAPIEN*-Klappe erfolgten einige Implantationen auch mit einer 23 mm-Klappe. Für die transfemorale Implantation standen die *Edwards SAPIEN*- und die *CoreValve*-Klappensysteme zur Verfügung. In Fällen, in denen die transfemorale Implantation aus anatomischen Gründen nicht durchführbar war, wur-

de der transapikale Weg gewählt. Dafür wurde ausschließlich die *Edwards SAPIEN*-Klappenprothese verwendet. Präinterventionell erfolgte eine Plättchenaggregationshemmung mittels Clopidogrel und Acetylsalicylsäure. Intravenös wurde 80-100 U/kg Heparin verabreicht, um eine Blutgerinnungszeit von 250 s zu gewährleisten. Alle Eingriffe fanden in einem Hybrid-Operationssaal statt und wurden von einem Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen sowie einem Anästhesisten, vorgenommen. Zu der interventionellen Datenerhebung gehörten folgende Parameter: Dauer des Eingriffs (min), Durchleuchtungszeit (min), Menge des verabreichten Kontrastmittels (ml), Anzahl der notwendigen Ballon-Aortenklappenvalvuloplastien sowie Klappengröße und -art.

4.9 Statistik

Die Ergebnisse wurden entsprechend ihrer Skalierung deskriptiv ausgewertet und in Teilen graphisch dargestellt. Die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2 bei metrischen und normal verteilten Daten wurden anhand des t-Tests überprüft. Nominale Werte wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Als statistisch signifikant werden p-Werte $\leq 0,05$ bezeichnet.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der beiden Gruppen wurde mit der Kaplan-Meier-Analyse ermittelt. Die Ergebnisse wurden mithilfe des log-Rank-Tests miteinander verglichen. Zur Evaluation des mittelfristigen Überlebens ohne Betrachtung der unmittelbaren postprozeduralen Komplikationen erfolgte eine Landmark-Analyse ab dem 30. Tag nach der Prozedur.

Die Datenerfassung erfolgte mit *Microsoft Excel 2010* und für die Berechnungen wurde das *Softwarepaket SPSS 21* verwendet. Graphiken wurden mit *Microsoft Excel 2010* und *SPSS 21* erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Bei 44 Patienten erfolgte die PTCA im Intervall zur TAVI (Gruppe 1), während ein gleichzeitiges Vorgehen bei neun Patienten durchgeführt wurde (Gruppe 2). Die beiden Gruppen zeigten hinsichtlich des mittleren Alters und des Geschlechts vergleichbare Werte (siehe Tabelle 5). Der mittlere BMI war in Gruppe 1 ($24,8 \text{ kg/m}^2$) etwas niedriger als in Gruppe 2 (29 kg/m^2), es lag jedoch keine Signifikanz vor.

5.1.1 Begleiterkrankungen

Insgesamt zeigte sich hinsichtlich der Komorbiditäten ein heterogenes Bild zwischen

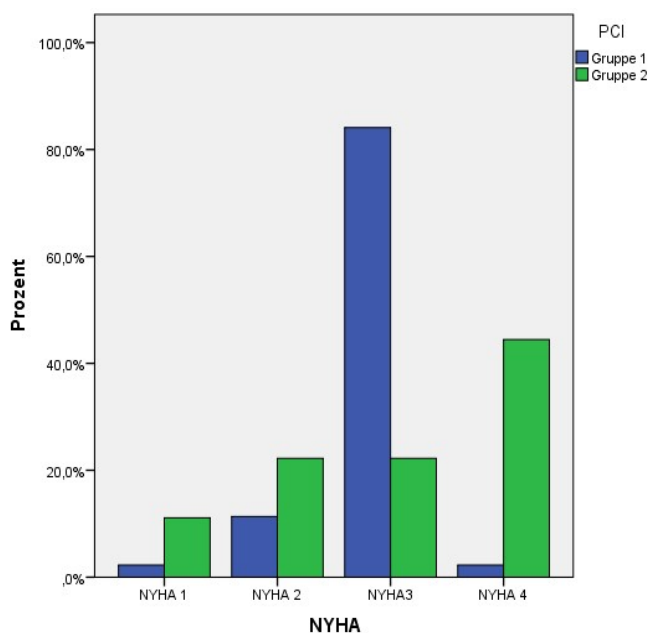


Abbildung 13: Graphische Darstellung der NYHA-Verteilung in Gruppe 1 und Gruppe 2

beiden Gruppen (siehe Tabelle 5).

Signifikante Unterschiede fielen bei der COPD auf, die in Gruppe 2 häufiger vorlag (55,6 % vs. 18,2 %). Insgesamt wiesen fünf Patienten (alle aus Gruppe 1, 11,4 %) eine schwere Niereninsuffizienz auf (Serum-Kreatinin $> 2,6 \text{ mg/dl}$), wobei das mittlere Serum-Kreatinin sich zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterschied (1,5 vs. 1,4 mg/dl). Die linksventrikuläre Auswurfraction lag in beiden Gruppen bei der Mehrzahl der Fälle

mit $> 55 \%$ im Normbereich. Maximale und mittlere transvalvuläre Gradienten sowie die Klappenöffnungsfläche waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich in der Verteilung der NYHA-Stadien (siehe Abbildung 13): Während in Gruppe 1 84,1 % der Patienten einen NYHA-Status von 3 aufwiesen, war dies nur bei 2 Patienten (22,2 %) aus

Gruppe 2 der Fall ($p < 0,001$). Dort zeigte sich hingegen eine erhöhte Anzahl von Patienten mit NYHA-Status 4 (44,4 %) ($p = 0,002$). Die durchschnittlichen *EuroSCORE-Werte* zeigten ein nicht signifikant höheres Risikoprofil für Gruppe 2 (23,4 % vs. 30,9 %), während die STS-PROM-Werte vergleichbar waren (10,1 % vs. 12,9 %).

5.1.2 Koronare Herzerkrankung

Mit 31,8 % bzw. 33,3 % war der Anteil der Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt in Gruppe 1 und 2 gleich verteilt. Allerdings zeigte sich bzgl. der vorangegangenen Koronarinterventionen ein signifikanter Unterschied: In 95,5 % der Fälle aus Gruppe 1 und nur in 33,3 % der Fälle aus Gruppe 2 wurde bereits mindestens einmal eine PTCA vorgenommen ($p < 0,001$). Hinsichtlich der chirurgischen Bypassoperation ergab sich innerhalb der Gruppen eine ähnliche Verteilung (13,6 % vs. 22,2 %). Insgesamt wiesen alle Patienten relevante Stenosen in den Koronargefäßen auf. Innerhalb der Gruppe 1 hatten 34,1 % der Patienten eine Ein-Gefäßerkrankung, 27,3 % eine Zwei-Gefäßerkrankung und 38,6 % eine Drei-Gefäßerkrankung. In der Gruppe 2 lag die Verteilung der Ein-, Zwei- und Drei-Gefäßerkrankungen bei 22,2 %, 22,2 % und 55,6 %. Genauere Auflistungen der Basisdaten finden sich in Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5: Patientenkollektiv Baseline

Variabel	Insgesamt (n=53)	Gruppe 1 (n=44)	Gruppe 2 (n=9)	P-Wert
Alter	82,8 ± 8,0	83,3 ± 8,2	80,5 ± 6,8	0,307
Geschlecht				
Männlich	24 (45,3 %)	20 (45,5 %)	4 (44,4 %)	0,965
Weiblich	29 (54,7 %)	24 (54,5 %)	5 (55,6 %)	
Arterielle Hypertonie	32 (60,0 %)	28 (63,6 %)	4 (44,4 %)	0,283
Diabetes mellitus	13 (24,5 %)	10 (22,7 %)	3 (33,3 %)	0,500
COPD	13 (24,5 %)	8 (18,2 %)	5 (55,6 %)	0,018
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1,5 ± 1,2	1,5 ± 1,3	1,4 ± 0,5	0,638
Renale Dysfunktion (Serum-Krea >2,26 mg/dl)	5 (9,4 %)	5 (11,4 %)	0	0,288
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	23 (43,4 %)	18 (40,9 %)	5 (55,6 %)	0,419
Pulmonale Hypertonie	9 (17,0 %)	8 (18,2 %)	1 (11,1 %)	0,659
Vorangegangene Myokardinfarkte	17 (32,1 %)	14 (31,8 %)	3 (33,3 %)	0,929
Schlaganfall/TIA	8 (15,1 %)	7 (15,9 %)	1 (11,1 %)	0,714
Koronare Herzkrankheit				
1-Gefäßkrankheit	17 (32,1 %)	15 (34,1 %)	2 (22,2 %)	0,701
2-Gefäßkrankheit	14 (26,4 %)	12 (27,3 %)	2 (22,2 %)	
3-Gefäßkrankheit	22 (41,5 %)	17 (38,6 %)	5 (55,6 %)	0,464
Frühere Interventionen/Operationen				
PTCA	45 (84,9 %)	42 (95,5 %)	3 (33,3 %)	0,0001
ACB	8 (15,1 %)	6 (13,6 %)	2 (22,2 %)	
Herzklappenoperationen	1 (1,9 %)	0	1 (11,1 %)	0,1698
Transvalvulärer Gradient, max. (mmHg)	66,1 ± 24,4	67,2 ± 24	60,8 ± 27,2	0,527
Transvalvulärer Gradient, mittel (mmHg)	38,3 ± 16,1	39,6 ± 16,3	23,2 ± 14,0	0,187
Klappenöffnungsfläche (cm)	0,71 ± 0,20	0,7 ± 0,20	0,76 ± 0,20	0,529
Annulusdiameter (mm)	22,7 ± 2	22,8 ± 1,8	22,1 ± 2,7	0,527
Diameter Femoralarterie	8,5 ± 1,9	8,6 ± 1,9	8,0 ± 2,1	0,477
Linksventrikuläre Auswurfraction				
>55%	28 (52,8 %)	23 (52,3 %)	5 (55,6 %)	1,000
45-54%	13 (24,5 %)	12 (27,3 %)	1 (11,1 %)	
30-44%	9 (17 %)	6 (13,6 %)	3 (33,3 %)	0,611
<30%	3 (5,7 %)	3 (6,8 %)	0	
Aortenklappeninsuffizienz				
≤ Grad 2	46 (86,8 %)	38 (86,4 %)	8 (88,9 %)	0,632
> Grad 2	7 (13,2 %)	6 (13,6 %)	1 (11,1 %)	
Mitralklappeninsuffizienz (MI)				
≤ Grad 2	44 (83,0 %)	37 (84,1 %)	7 (77,8 %)	0,640
> Grad 2	5 (9,4 %)	4 (9,1 %)	1 (11,1 %)	
Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI)				
≤ Grad 2	46 (86,8 %)	38 (86,4 %)	8 (88,9 %)	1,000
> Grad 2	1(1,9 %)	1 (2,3 %)	0	
NYHA				
1	2 (3,8 %)	1 (2,3 %)	1 (11,1 %)	0,314
2	7 (13,2 %)	5 (11,4 %)	2 (22,2 %)	
3	39 (73,6 %)	37 (84,1 %)	2 (22,2 %)	0,001
4	5 (9,4 %)	1 (2,3 %)	4 (44,4 %)	
Body-Maß-Index (kg/m²)	25,5 ± 4,2	24,8 ± 3,1	29 ± 6,6	0,101
Log EuroSCORE (%)	24,7 ± 15,9	23,4 ± 15,8	30,9 ± 16,1	0,224
STS-PROM (%)	10,8 ± 6,9	10,4 ± 6,5	12,9 ± 8,9	0,441

5.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

In 98,1 % der Fälle verlief die Operation erfolgreich (siehe Tabelle 6). Ein Patient (Gruppe 2) verstarb während des Eingriffs infolge einer Ventrikelruptur und der daraus entstandenen nicht stillbaren Blutung. In der Mehrheit der Fälle (90,6 %) wurde die *Edwards-Sapien*-Prothese implantiert, bei 31 Patienten (Gruppe 1: 27, Gruppe 2: 4) über den transapikalen Weg und bei den übrigen 17 Patienten (Gruppe 1: 13, Gruppe 2: 4) über den transfemorale Zugang. Fünf Patienten (9,4 %) (Gruppe 1: 4, Gruppe 2: 1) erhielten über den transfemorale Weg eine *CoreValve*-Prothese (siehe Abbildung 14).

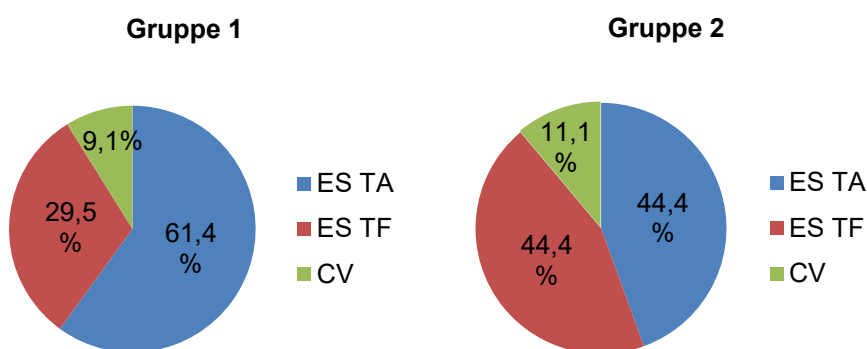


Abbildung 14: Graphische Darstellung der Verteilung des gewählten Implantationszugangs in Gruppe 1 (links) und Gruppe 2 (rechts)

Die Ergebnisse hinsichtlich der transvalvulären Gradienten und Klappenöffnungsfläche nach Implantation waren bei beiden Gruppen vergleichbar. In Gruppe 1 erfolgte bei zwei Patienten aufgrund einer relevanten paravalvulären Leckage eine Nachdilatation der implantierten Prothese mittels eines Ballons mit anschließend gutem Ergebnis.

Es zeigten sich in der Dauer des Eingriffs, dem Kontrastmittelverbrauch und der Durchleuchtungszeit Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Während die Prozedurzeit in Gruppe 2 nur insignifikant verlängert war ($140,6 \pm 84,8$ vs. $91,0 \pm 27,7$ Minuten) war der Kontrastmittelbedarf in Gruppe 2 signifikant höher ($166,9 \pm 57,0$ ml vs. $305,1 \pm 103,4$ ml, $p = 0,004$). Auch die mittlere Fluoreszenzzeit hob sich mit $11,0 \pm 8,1$ min (Gruppe 1) bzw. $28,2 \pm 15,5$ min (Gruppe 2) signifikant voneinander ab ($p = 0,01$). In Tabelle 6 sind die Interventionsdaten beider Gruppen zusammengestellt.

5.3 Perkutane Koronarintervention

Bei 44 Patienten (83 %) erfolgte der PTCA-Eingriff innerhalb von 30 Tagen präinterventionell (Gruppe 1). Zwischen TAVI und PTCA lagen durchschnittlich $12,6 \pm 9,7$ Tage. In neun Fällen (17 %) erfolgten PTCA und TAVI in einem kombinierten Eingriff (Gruppe 2). Die Zielgefäße waren in Gruppe 1 der linkskoronare Hauptstamm (3,8 %), RIVA (38,5 %), RCX (26,9 %) und die rechten Koronararterie (30,8 %). In Gruppe 2 erfolgten sie zwei Mal (22,2 %) am linkskoronaren Hauptstamm, bei vier Patienten (44,4 %) am RIVA und bei Dreien (33,3 %) an der RCA. Patienten aus Gruppe 1 erhielten im Durchschnitt mehr Stents pro Patient ($1,8 \pm 1,2$, zwischen 1-6/Patient) als die Patienten der Gruppe 2 ($1,33 \pm 0,71$, zwischen 1-3/Patient). Dies spiegelte sich entsprechend in der Gesamtlänge der Stents pro Patient wieder: $26,0 \pm 19,1$ mm in Gruppe 1 und $17,0 \pm 8,4$ mm in Gruppe 2, jedoch in beiden Fällen ohne das Vorliegen einer Signifikanz. Innerhalb der Gruppe 1 wurden pro Patient $1,39 \pm 1,21$ BMS (0 bis 5) und $0,39 \pm 1,02$ DES (0 bis 6) eingesetzt. In der Gruppe 2 waren es $0,78 \pm 0,97$ BMS (0 bis 3) und $0,56 \pm 0,73$ DES (0 bis 2) pro Patient. Kumulativ wurden für Koronarintervention und TAVI vergleichbare Mengen an Kontrastmittel ($305,1 \pm 103,4$ ml) und Durchleuchtungszeiten ($28,21 \pm 15,47$ Minuten) benötigt.

Eine Übersicht der PTCA-Daten findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Interventionsdaten PTCA und TAVI

Variabel	Insgesamt (n=53)	Gruppe 1 (n=44)	Gruppe 2 (n=9)	P-Wert
Zugang (%)				
ES TA	31 (58,5 %)	27 (61,4 %)	4 (44,4 %)	0,464
ES TF	17 (32,1 %)	13 (29,5 %)	4 (44,4 %)	0,445
CV TF	5 (9,4 %)	4 (9,1 %)	1 (11,1 %)	1,000
Größe der Aortenklappenprothese				
23 mm	22 (41,5 %)	18 (40,9 %)	4 (44,4 %)	1,000
26 mm	23 (43,4 %)	19 (43,2 %)	4 (44,4 %)	1,000
29 mm	8 (15,1 %)	7 (15,9 %)	1 (11,1 %)	1,000
Erfolgreiche Implantation	52 (98,1 %)	44 (100 %)	8 (88,9 %)	0,170
Ventrikeldruptur	1 (1,9 %)	0	1 (11,1 %)	0,170
Dauer des Eingriffs (min)	99,4 ± 44,8	91 ± 27,7	140,6 ± 84,8	0,119
Maximaler Druckgradient (mmHg)	11,8 ± 4,9	11,5 ± 5,0	12,9 ± 4,4	0,462
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	5,6 ± 2,4	5,3 ± 2,3	6,6 ± 2,5	0,211
Klappenöffnungsfläche (cm²)	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	1,9 ± 0,4	0,805
Aortenklappeninsuffizienz (paravalvulär)				
Keine	21 (39,6 %)	16 (35,4 %)	5 (55,6 %)	0,456
Leichtgradig (Grad 1,2)	32 (60,4 %)	28 (63,6 %)	4 (44,4 %)	0,456
Mittelgradig (Grad 3)	0	0	0	
Hochgradig (Grad 4)	0	0	0	
Tage zwischen PTCA und TAVI		12,61 ± 9,7		
Zielgefäß PTCA*				
LM	4 (6,6 %)	2 (3,8 %)	2 (22,2 %)	0,100
RIVA	24 (39,3 %)	20 (38,5 %)	4 (44,4 %)	0,753
RCX	14 (23 %)	14 (26,9 %)	0	0,102
RCA	19 (31,1 %)	16 (30,8 %)	3 (33,3 %)	1,000
Stents pro Patient, (min-max)	1,7 ± 1,2 (1-6)	1,8 ± 1,2 (1-6)	1,3 ± 0,7 (1-3)	0,138
BMS/Patient, (min-max)	1,3 ± 1,2 (0-5)	1,4 ± 1,2 (0-5)	0,8 ± 1,0 (0-3)	0,124
DES/Patient, (min-max)	0,4 ± 1,0 (0-6)	0,4 ± 1,0 (0-6)	0,6 ± 0,7 (0-2)	0,564
Gesamtlänge der Stents pro Patient (mm)	24,7 ± 18,2	26,0 ± 19,1	17,0 ± 8,4	0,054
Kontrastmittel kumulativ (ml)	308,2 ± 98,8	308,9 ± 99,1	305,1 ± 103,4	0,922
PTCA		145,7 ± 80,8		
TAVI		166,9 ± 57,0		
Fluoreszenzzeit kumulativ (min)	28,8 ± 23,3	28,9 ± 25,0	28,2 ± 15,5	0,916
PTCA		13,8 ± 8,4		
TAVI		11,0 ± 8,1		

* Insgesamt (n=61), Gruppe 1 (n=52), Gruppe 2 (n=9)

5.4 Postinterventionelle Daten

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltslänge sowie Tage auf Intensivstation unterschieden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander: Der postinterventionelle maximale Serum-Kreatinin-Wert innerhalb von 72 Stunden war mit $1,8 \pm 1,3$ mg/dl in Gruppe 1 unwesentlich höher als der in Gruppe 2 ($1,5 \pm 1$ mg/dl). Zum Zeitpunkt der Entlassung lagen die Werte bei $1,5 \pm 1,4$ und $1,5 \pm 0,7$ mg/dl. Hinsichtlich der Funktion der implantierten Herzklappenprothese zeigten sich zum Zeitpunkt der Entlassung keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der überwiegende Teil der Patienten in beiden Gruppen (63,3 und 62,5 %) konnte mit einem Sinusrhythmus entlassen werden.

Die Daten zum Entlassungszeitpunkt aus der Klinik sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Postinterventionelle Daten

Variabel	Insgesamt (n=52)*	Gruppe 1 (n=44)	Gruppe 2 (n=8)	P-Wert
Tage auf Intensivstation	$2,3 \pm 2,2$	$2,2 \pm 2,3$	$2,6 \pm 1,5$	0,623
Tage bis zur Entlassung	$11,4 \pm 8,8$	$11,4 \pm 9,4$	$11,9 \pm 4,1$	0,812
Serum-Kreatinin bei Entlassung	$1,5 \pm 1,3$	$1,5 \pm 1,4$	$1,5 \pm 0,7$	0,909
Serum-Kreatinin Maximalwert innerhalb von 72 Stunden)	$1,7 \pm 1,2$	$1,8 \pm 1,3$	$1,5 \pm 1$	0,600
Delta Kreatinin **	$0,3 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,7$	0,395
Serum-Kreatinin Maximalwert relativ zur Baseline	$1,2 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,7$	0,598
EKG				
Sinusrhythmus	31 (61,5 %)	27 (63,6 %)	5 (62,5 %)	1,000
Vorhofflimmern	8 (17,3 %)	6 (13,6 %)	2 (25,0 %)	0,593
Schrittmacherstimulation	11 (21,2 %)	10 (22,7 %)	1 (12,5 %)	0,665
Maximaler Druckgradient (mmHg)	$17,8 \pm 7,3$	$17,2 \pm 7,3$	$21,5 \pm 6,7$	0,192
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	$8,6 \pm 3,5$	$8,4 \pm 3,4$	$10,2 \pm 4,1$	0,345
Klappenöffnungsfläche	$1,5 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,1$	0,981
Linksventrikuläre Auswurfraction				
>55 %	31 (59,6 %)	27 (61,4 %)	4 (62,5 %)	0,252
45-54 %	17 (32,7 %)	15 (34,1 %)	2 (25 %)	1,000
30-44 %	3 (5,8 %)	2 (4,5 %)	0	1,000
< 30 %	2 (3,8 %)	1 (2,3 %)	1 (12,5 %)	0,287

* Es liegen Entlassungsdaten von 52 Patienten vor; es fehlen die Daten von dem im Operationssaal verstorbenen Patient.

** Delta-Kreatinin entspricht der Serum-Kreatinin-Differenz des 72-Stunden-Maximalwertes und des präinterventionellen Basiswertes.

5.5 Primärer Endpunkt: 30-Tage-Mortalität

In beiden Gruppen verstarben in den ersten 30 Tagen nach TAVI jeweils 2 Patienten. Daraus ergibt sich eine 30-Tage-Mortalität von 7,5 % (Gruppe 1: 4,5 % vs. Gruppe 2: 22,2 %, $p = 0,129$). Genauere Informationen sind der Tabelle 8 zu entnehmen

Tabelle 8: 30-Tage-Mortalität

Gruppe/Zugang	Tag	Alter	Geschlecht	Euro-SCORE	Postoperativer Verlauf und Todesursache	VARC-Ereignisse
2/TA	5	89,2	m	56,2	Multiorganversagen (MOV)	Renale Dysfunktion (Stadium 1)
2/TA	0	78,9	w	14,0	Dislokation der Aortenklappenprothese, Ventrikelruptur	Zugangswegkomplikationen, Lebensbedrohliche Blutungen
1/TF	24	85,6	m	20,5	Linksherz-Dekompensation mit schwerer Herzinsuffizienz (<i>low cardiac output</i>) und MOV	
1/TA	17	81,7	m	40,6	Postoperatives Kammerflimmern, beatmungsassoziierte Pneumonie, MOV, hypoxischer Hirnschaden	Renale Dysfunktion (Stadium 2), Major-Schlaganfall

5.6 Sekundärer Endpunkt: 30-Tage-Komplikationen nach Definition des VARC

Insgesamt erfüllten 29 Patienten (54,7 %) innerhalb von 30 Tagen postoperativ einen der definierten VARC-Endpunkte hinsichtlich einer Komplikation. Die Verteilung innerhalb der beiden Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf: 23 Patienten gehörten der Gruppe 1 (52,3 %) an und sechs Patienten der Gruppe 2 (66,7 %).

Eine Zusammenfassung der VARC-Endpunkte findet sich in Tabelle 11.

5.6.1 Myokardinfarkt

In keiner der beiden Gruppen konnte postoperativ ein Myokardinfarkt nachgewiesen werden.

5.6.2 Schlaganfall/TIA

Insgesamt erlitten zwei Patienten (3,8 %) postoperativ einen Major-Schlaganfall, wobei es sich bei dem einen Patienten um einen thrombembolischen Schlaganfall und bei dem zweiten Patienten um einen hypoxischen Hirnschaden im Rahmen einer verlängerten Reanimation handelte, der im Weiteren im frühpostoperativen Verlauf verstarb. Beide betroffenen Patienten gehörten der Gruppe 1 an, was innerhalb dieser Population einen prozentualen Anteil von 4,5 % ausmacht. In Gruppe 2 kam es zu keinem Ereignis dieser Art.

5.6.3 Zugangskomplikationen

Die Quote der Zugangskomplikationen lag in Gruppe 1 bei 6,8 %, in Gruppe 2 war sie mit 11,1 % nicht signifikant höher. Der Komplikationsschweregrad und dessen Verteilung innerhalb der Gruppen sahen wie folgt aus: Ein Patient aus Gruppe 1 wies eine Minor-Komplikation auf und zwei Patienten erlitten eine Major-Komplikation. Ein weiterer Patient (Gruppe 2) erlitt ebenfalls eine Major-Komplikation. Detailliertere Ausführungen sind der nachfolgenden Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Minor- und Majorkomplikationen

	Gruppe 1	Gruppe 2
Minor-Komplikation	1) Aneurysma spurium in linker Leiste	
Major-Komplikation	1) Starke Blutung aus der Operationswunde während des Eingriffs mit notwendiger Reintervention 2) Nicht zu stillende thorakale Blutung mit Revision der Thorakotomiewunde	1) Dislokation der Aortenklappe in die Aorta descendens mit anschließender Ventrikelruptur und starker Blutung

5.6.4 Nierendysfunktionen

Auch hier sind im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Insgesamt konnte bei 19 Patienten (35,8 %) nach dem Eingriff eine

renale Dysfunktion nachgewiesen werden. Elf Patienten aus Gruppe 1 (25,0 %) und drei Patienten der Gruppe 2 (33,3 %) hatten eine Dysfunktion ersten Grades, drei Patienten (6,8 %, Gruppe 1) eine Dysfunktion zweiten Grades und jeweils in einem Fall aus Gruppe 1 (2,3 %) und 2 (11,1 %) konnte eine vorübergehende Niereninsuffizienz dritten Grades nachgewiesen werden. Zwei der 19 Patienten verstarben, wenn auch nicht an den direkten Folgen der Nierendysfunktion, im weiteren 30-Tage-Verlauf. Der Verlauf des durchschnittlichen Serum-Kreatinin-Wertes vom präinterventionellen bis zum Entlassungszeitpunkt wies Signifikanzen innerhalb der Gruppe 1 auf. So war ein signifikanter Anstieg des mittleren Serum-Kreatinin-Wertes von Basiszeitpunkt zum 72-Std-Maximal-Wert zu verzeichnen ($p=0,001$). Zwischen dem Basiswert und dem Entlassungswert gab es jedoch kaum einen Unterschied. Dieser Verlauf ist auch anhand der Graphik in Abbildung 15 ablesbar, wo in Gruppe 1 ein signifikanter Ausschlag nach oben innerhalb der 72 Stunden postinterventionell zu verzeichnen ist. In Gruppe 2 stieg der Wert innerhalb des beschriebenen Zeitraums ebenfalls an, ohne allerdings eine statistische Signifikanz zu erreichen ($p=0,112$; $p=0,205$) (siehe Tabelle 10, Abbildung 15).

Tabelle 10: Vergleich der mittleren Serum-Kreatinin-Werte mithilfe des T-Tests verbundener Stichproben

	Baseline	72-Std-Max	P-Wert	Baseline	Entlassung	P-Wert
Gruppe 1	1,49	1,73	0,001	1,49	1,51	0,624
Gruppe 2	1,25	1,70	0,112	1,25	1,33	0,475

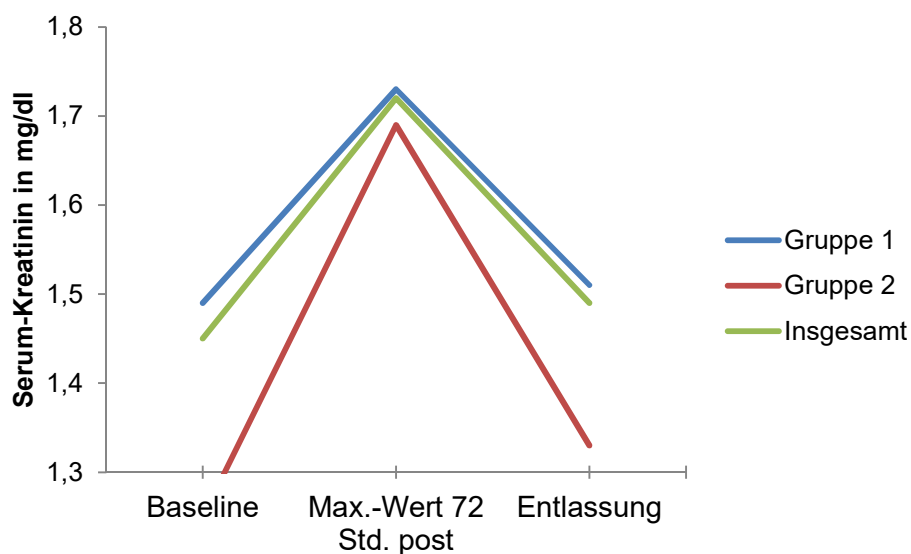


Abbildung 15: Graphische Darstellung des Serum-Kreatinin-Verlaufs vom Baseline Zeitpunkt bis zur Entlassung

5.6.5 Blutungen

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Auswertung der Blutungsereignisse. Insgesamt kam es bei vier Patienten (7,5 %) innerhalb von 24 Stunden postoperativ zu Blutungen. In Gruppe 1 handelte es sich in 4,5 % der Fälle und in Gruppe 2 in 11,1 % der Fälle um lebensbedrohliche Blutungen. Hierbei sei angemerkt, dass drei dieser Vorfälle bereits unter dem Punkt „Major-Zugangskomplikationen“ beschrieben worden sind. Im vierten Fall (Gruppe 1) kam es im Sinne einer Minor-Blutung zu einem von der Norm abweichenden Hämatom an der Zugangsseite, jedoch zu keinen weiteren Komplikationen. Gruppe 2 wies in keinem Fall eine Minor-Blutung auf.

5.6.6 Schrittmacherimplantation

Aus Gruppe 1 wurden 7 Patienten (15,9 %) im postinterventionellen Verlauf ein Schrittmacher eingesetzt. In Gruppe 2 betraf dies zwei Patienten (22,2 %). Die Gründe hierfür waren wie folgt: In Gruppe 1 entwickelten jeweils zwei Patienten nach dem Eingriff einen AV-Block 3. Grades, einen Linksschenkelblock und Vorhofflimmern. Ein weiterer Patient entwickelte einen bifaszikulären Block. In Gruppe 2 wies ein Patient einen Linksschenkelblock und ein weiterer Patient das Sick-Sinus-Syndrom auf.

Die Verteilung der Ereignisse auf die Gruppen wies keine signifikanten Unterschiede auf.

5.6.7 Angestrebter Erfolg (Device success)

In 92 % der Fälle konnte der vordefinierte prozedurale Erfolg erreicht werden. Bei 8% der Patienten konnte dieser Endpunkt nicht erreicht werden. Von den betroffenen Patienten gehörten drei Patienten der Gruppe 1 (4,5 %) und ein Patient der Gruppe 2 (11,1 %) an. Ursache für das Nicht-Erreichen war in drei Fällen ein geringfügig erhöhter postinterventioneller Gradient (> 20 mmHg) und in einem Fall das Verrutschen der Aortenklappe mit dadurch ausgelöster Ventrikelruptur.

5.6.8 Kombinierter 30-Tage Sicherheitsendpunkt

Neben der Gesamtmortalität zählten jegliche Major-Komplikationen zu dem 30-Tage-Sicherheitsendpunkt. Dies betraf 13 % der Patienten, wobei zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede bestanden ($p = 0,086$).

Alle VARC-Ereignisse sind der Tabelle 11 zu entnehmen.

Tabelle 11: VARC Endpunkte

VARC	Insgesamt (n=53)	Gruppe 1 (n=44)	Gruppe 2 (n=9)	P-Wert
30-Tage-Mortalität	4 (7,5 %)	2 (4,5 %)	2 (22,2 %)	0,129
Myokardinfarkt	0	0	0	1,000
Schlaganfall/TIA				
TIA	0	0	0	1,000
Schlaganfall (minor)	0	0	0	1,000
Schlaganfall (major)	2 (3,8 %)	2 (4,5 %)	0	1,000
Zugangskomplikation				
Minor	1 (1,9 %)	1 (2,3 %)	0	1,000
Major	3 (5,7 %)	2 (4,5 %)	1 (11,1 %)	0,435
Nierendysfunktion				
Grad 1	14 (26,4 %)	11 (25,0 %)	3 (33,3 %)	0,684
Grad 2	3 (5,7 %)	3 (6,8 %)	0	1,000
Grad 3	2 (3,8 %)	1 (2,3 %)	1 (11,1 %)	0,314
Blutung	4 (7,5 %)	3 (6,8 %)	1 (11,1 %)	0,536
Minor < 24 h	1 (1,9 %)	1 (2,3 %)	0	1,000
Lebensbedrohliche Blutung < 24 h	3 (5,7 %)	2 (4,5 %)	1 (11,1 %)	0,435
Schrittmacherimplantation	9 (17,0 %)	7 (15,9 %)	2 (22,2 %)	0,640
Technischer Erfolg (Device Success)	49 (92,0 %)	41 (93,2 %)	8 (88,9 %)	0,536
Kombinierter 30-Tage-Sicherheitsendpunkt	7 (13,0 %)	4 (9,1 %)	3 (33,3 %)	0,086

5.7 Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve gibt das kumulative Überleben bis zu zwei Jahre nach dem Eingriff wieder (mittlere Nachbeobachtungszeit $508,8 \pm 42,4$ Tage). Es zeichnete sich kein signifikanter Unterschied im Überleben beider Gruppen ab ($p = 0,134$). Zwei Jahre postoperativ lag die Überlebenswahrscheinlichkeit in Gruppe 1 bei 61,7 % (siehe Abbildung 16) und in Gruppe 2 bei 46,7 % (siehe Abbildung 17). Die Überlebenswahrscheinlichkeit beider Gruppen zusammen lag für zwei Jahre bei 58,9 % (siehe Abbildung 18). Beim Erstellen einer Landmarkanalyse mit Beginn des Analysezeitraums zum Zeitpunkt 30 Tage postoperativ näherten sich die Überlebenskurven weiter an und das kumulative 2-Jahres-Überleben lag bei 64,7 % (Gruppe 1) und 60 % (Gruppe 2, siehe Abbildungen 19 und 20).

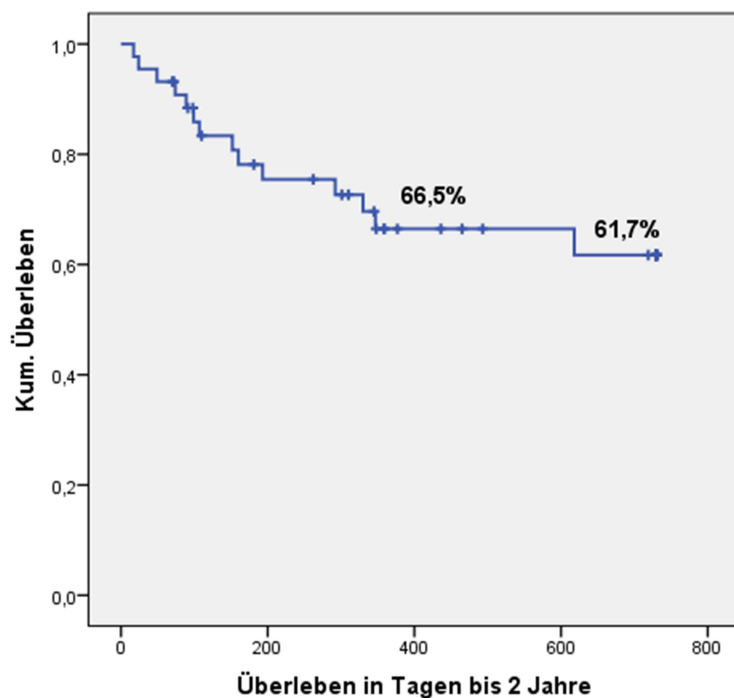


Abbildung 16: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 1 nach Kaplan-Meier

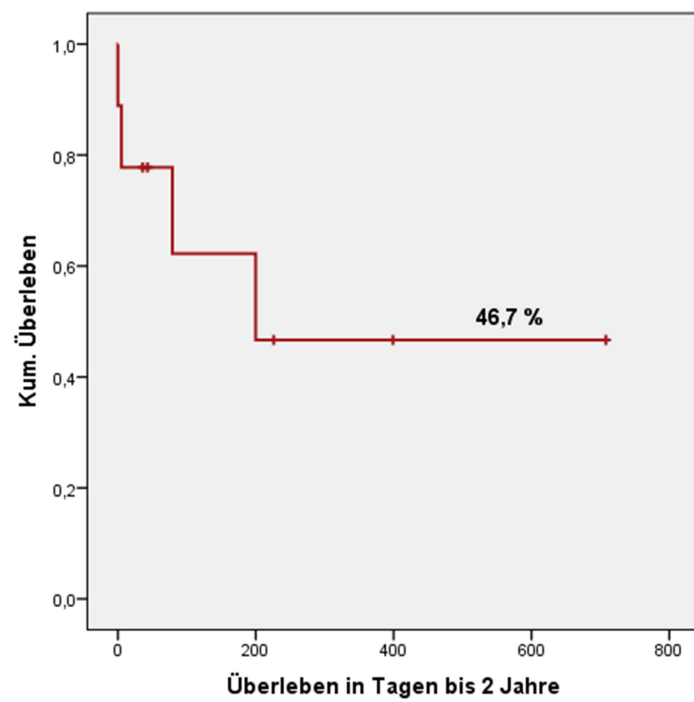


Abbildung 17: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 2 nach Kaplan-Meier

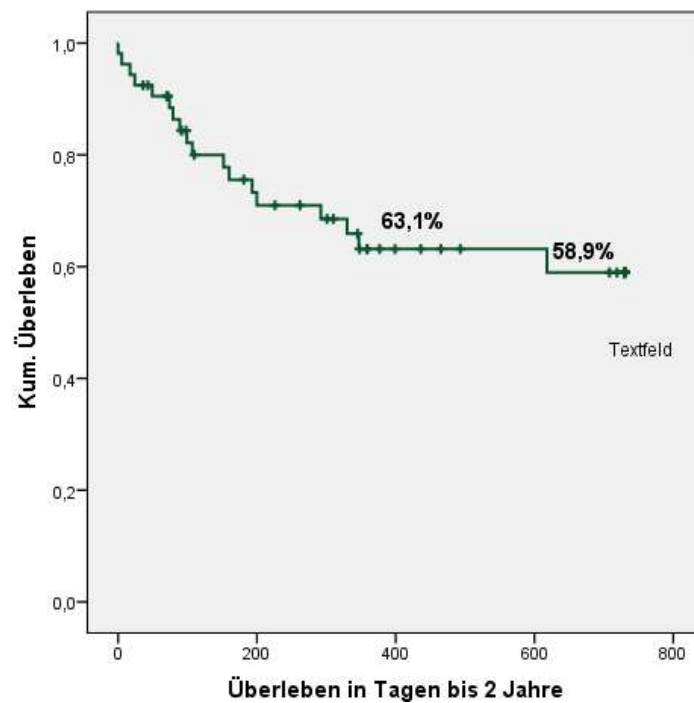


Abbildung 18: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 1+2 nach Kaplan-Meier

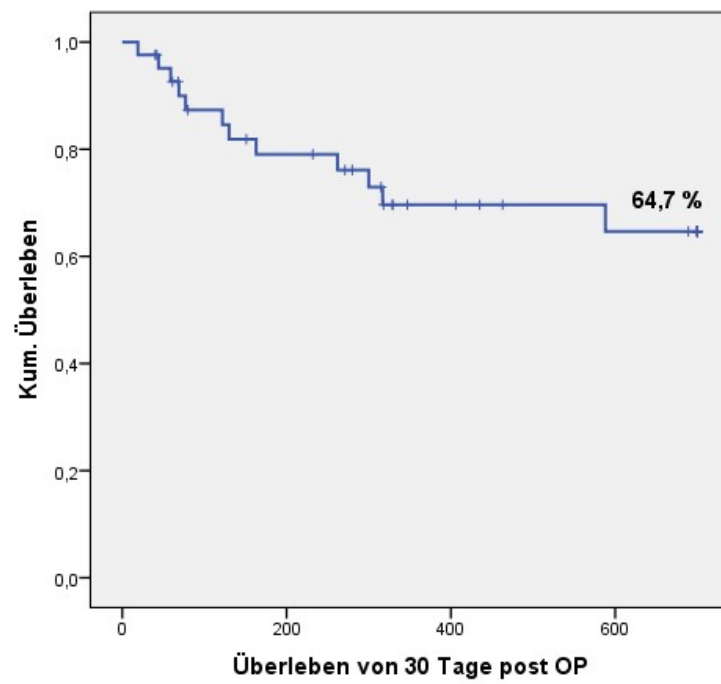


Abbildung 19: Landmarkanalyse ab 30 Tage postoperativ, Gruppe 1

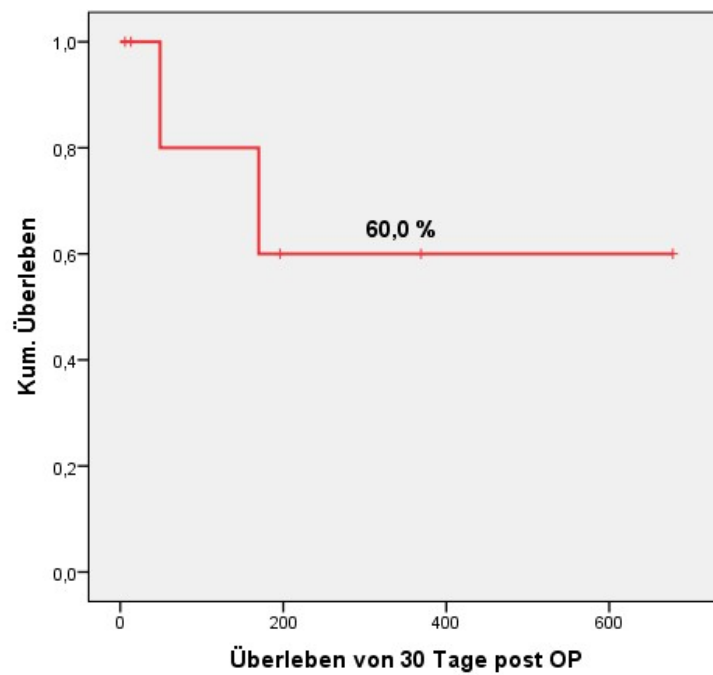


Abbildung 20: Landmarkanalyse ab 30 Tage postoperativ, Gruppe 2

6 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse nach kombinierter interventioneller Therapie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und relevanter koronarer Herzerkrankung mit unterschiedlichem Zeitpunkt einer Koronarintervention anhand definierter Endpunkte miteinander verglichen.

Insgesamt zeigte sich ein sehr gutes Sofortergebnis nach der TAVI. Lediglich bei zwei Patienten musste wegen paravalvulärer Leckagen nachdilatiert werden, ein Patient aus Gruppe 2 verstarb im Verlauf des Eingriffs. Keiner der 53 Patienten musste aufgrund von Komplikationen in ein chirurgisches Verfahren übergeleitet werden. Die Dauer des Eingriffs war in Gruppe 2 signifikant länger und auch der Kontrastmittelverbrauch war signifikant höher. Kumulativ gesehen zeigten sich hinsichtlich Kontrastmittelverbrauch und Durchleuchtungszeit keine Unterschiede zwischen gleichzeitigem oder gestaffeltem Vorgehen hinsichtlich der Koronarintervention.

Patienten aus Gruppe 1 erhielten durchschnittlich mehr Stents ($1,8 \pm 1,2$ zu $1,3 \pm 0,7$) mit einer größeren Gesamtlänge ($26,0 \pm 19,1$ mm zu $17,0 \pm 8,4$ mm) als die Patienten aus Gruppe 2. Zu erklären ist diese Differenz vermutlich damit, dass Patienten mit komplexeren Koronarstenosen bevorzugt in einer zweizeitigen Prozedur behandelt werden, während weniger aufwendige Koronareingriffe in kombinierter Therapie versorgt werden können. Dies spiegelte sich auch in den Basisdaten wieder, wonach signifikant ($p=0,001$) mehr Patienten aus Gruppe 1 bereits vorangegangene PTCA vorzuweisen hatten. Ähnliches beschrieben Wenaweser et al. in ihrer Studie zur kombinierten interventionellen Therapie, in der ebenfalls zwei Patientenpopulationen mit unterschiedlichem Revaskularisationszeitpunkt miteinander verglichen wurden (Wenaweser et al., 2011).

6.1 Primärer Endpunkt: 30-Tage-Mortalität

Die 30-Tage-Mortalität des gesamten vorliegenden Kollektivs lag bei 7,5 %. Hinsichtlich des Patientenrisikoprofils und den vorhergesagten 24,7 % (EuroSCORE) bzw. 10,0 % (STS Mortalität), aber auch im Vergleich mit anderen Studien wie der von

Wenaweser et al. (8,7 %, PTCA+TAVI gestaffelt; 11,1 % PTCA+TAVI kombiniert), die im Aufbau und in der Auswertung der vorliegenden Arbeit sehr ähnlich ist stellte dies ein zufriedenstellendes und vergleichbares Ergebnis dar. Andere Autoren berichteten z.T. von niedrigeren Mortalitätsraten (2-4,3 %) (Abdel-Wahab et al. 2012, Pasic et al. 2012). Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass ein direkter Vergleich aufgrund unterschiedlicher Risikoprofile der Kollektive und nicht identischer Studienabläufe (Zeitpunkt, Art der PTCA etc.) kaum möglich ist. So fand die PTCA bei Abdel-Wahab et al. beispielsweise bis zu 3 Monate präinterventionell statt.

Die höhere Mortalitätsrate in Gruppe 2 (22,2 %) verglichen mit Gruppe 1 (4,5 %) war in der vorliegenden Arbeit auf die besonders geringe Patientenpopulation und das frühe Versterben zweier Patienten zurückzuführen, wovon einer mit fast 90 Jahren und einem *EuroSCORE* von 56,2 % ein extrem hohes Risikoprofil aufwies. Beim zweiten Patient aus Gruppe 2 war eine Ventrikelruptur im Rahmen der transapikalen Prozedur und weniger die gleichzeitige Durchführung der Versorgung ursächlich für das Versterben des Patienten. Dies scheint das Ergebnis zu verzerren. Drei der vier verstorbenen Patienten erhielten eine TAVI über den transapikalen Weg. Dies spiegelt vermutlich am ehesten das höhere Risikoprofil des transapikalen Patientenkollektivs wider, wie bereits mehrfach dokumentiert (Seiffert et al. 2012).

Die Ergebnisse der kombinierten chirurgischen Therapie (operative Myokardrevaskularisation und AKE) bei Hochrisiko-Patienten sind insgesamt vergleichbar mit den hier vorgestellten interventionellen Ergebnissen. Während Kolh et al. eine Mortalitätsrate von 26,5 %, dokumentierten, berichteten andere Studien von Mortalitätsraten zwischen 6,2 und 15,2 % (Alexander et al., 2000; Dell'Amore et al., 2012; Gulbins, Malkoc, & Ennker, 2008; Kobayashi et al., 2007; Kolh et al., 2001; Krane et al., 2011; Likosky et al., 2009; Vicchio et al., 2012; Wendt et al., 2012). Wendt et al. erzielten in der Gegenüberstellung von chirurgischem Gold Standard und interventionellen Verfahren nahezu identische Mortalitätsraten (AKE+ACB 12,5 %, PTCA+TAVI 11,9 %). Jedoch zeigte sich hier ein deutlich erhöhtes Risikoprofil der PTCA+TAVI Patienten (Durchschnittsalter 75 ± 6 vs. 80 ± 6 , *EuroSCORE* 27,5 vs. 18,1, STS Score 16,7 vs. 13,1). Angemerkt sei, dass die PTCA im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit bis zu zwölf Monate präinterventionell (durchschnittlich 82 ± 93 Tage) stattfand und daher

auch hier der Vergleich sowohl hinsichtlich der Mortalitätsrate und weiteren Ergebnisse differenziert betrachtet werden muss.

6.2 Sekundärer Endpunkt: 30-Tage-Komplikationen nach Definition des VARC

6.2.1 Myokardinfarkt

Da die Gefahr einer myokardialen Ischämie und damit eines Myokardinfarkts bei vorhandener KHK und gleichzeitiger Anwendung der Ventrikelstimulation im Rahmen der TAVI steigt, wird die Revaskularisation im Vorfeld befürwortet (Dewey et al., 2010). Dieses Vorgehen wurde auch in der vorgestellten Arbeit befolgt. In unserem Kollektiv erlitt keiner der 53 Patienten im periprozeduralen Verlauf einen Myokardinfarkt. Dieses Ergebnis deckt sich mit denen der bereits erwähnten Kollektive von Wenaweser et al. und Abdel-Wahab et al. und bestärkte die These einer Risikominimierung hinsichtlich eines Myokardinfarktes bei Revaskularisation vor dem TAVI-Eingriff, womöglich sogar unabhängig vom Zeitpunkt der Revaskularisation, wenngleich dies weiter untersucht werden muss. In den Studien zum kombiniert chirurgischen Verfahren wurden nur in den Arbeiten von Alexander et al. und Dell'Amore et al. Zahlen zur Myokardinfarktrate angegeben, welche 3,0 und 5,2 % betrugten (Alexander et al., 2000; Dell'Amore et al., 2012). Ein direkter Vergleich ist aufgrund der limitierten publizierten Daten schwierig.

6.2.2 Schlaganfall/TIA

Das Schlaganfallrisiko nach oder während einer Transkatheter-Implantation ist erhöht (Eggerbrecht et al., 2012; Kahlert et al., 2010; Omran et al., 2003). Gründe für einen Schlaganfall oder eine TIA können Kalkablösungen der Aortenklappe während der BAV und Klappeneröffnung, Atheromablösungen sowie mögliche Luftembolisationen sein. Auch die PARTNER-Studie wies anhand ihrer Ergebnisse eine erhöhte Schlaganfall-/TIA-Quote nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz (5,5 vs. 2,4 %) auf (Smith et al., 2011). Bezüglich der kombinierten Therapie aus TAVI und PTCA, stellt Letzteres zumindest als Einzeltherapie nur ein geringes Risiko (0,44 %) hinsichtlich des Schlaganfalls bzw. der TIA (Dukkipati et al., 2004) dar.

In der vorliegenden Patientenpopulation erlitten zwei Patienten aus Gruppe 1 (4,5 %) einen Major-Schlaganfall; in Gruppe 2 war kein Patient betroffen. Die naheliegende Vermutung eines erhöhten Schlaganfallrisikos nach kombiniert interventioneller Therapie aufgrund des komplexeren sowie längeren Eingriffs konnten wir anhand unserer Daten nicht nachvollziehen,

Die Inzidenz von 3,8 % war im Vergleich zu anderen Studien mit kombiniert interventioneller Therapie etwas erhöht: Wendt et al. berichtete von 1,7 % und Abdel-Wahab et al. von 2 %. Aus den Kollektiven von Wenaweser et al. ergaben sich Quoten von 0 (gestaffelter PTCA-TAVI-Eingriff) und 5,6 % (kombinierter Eingriff). In den Arbeiten zur chirurgischen Therapie wurden ähnliche Ergebnisse (2,1 - 4,9 %) beschrieben (Alexander et al., 2000; Gulbins et al., 2008; Krane et al., 2011; Wendt et al., 2012). Lediglich Kobayashi et al. berichtete von höheren Schlaganfallraten (13,3 %).

Das peri- und postoperative Schlaganfall-/TIA-Risiko bleibt demnach ein großer Risikoaspekt des kathetergestützten Klappenimplantationsverfahrens. Dabei scheint jedoch der PTCA-Zeitpunkt keine Auswirkungen zu haben. Durch die Weiterentwicklung des Verfahrens ist auch hier mit einer stetigen Reduzierung des Risikos zu rechnen.

6.2.3 Zugangskomplikationen

Die Zugangskomplikationsrate lag in beiden Gruppen mit 6,8 % und 11,1 % ähnlich hoch (insgesamt 7,5 %). In drei Fällen (5,8 %) handelte es sich um schwerwiegendere Komplikationen. Darunter verstarb ein Patient (Gruppe 2) an den Folgen dieses Zwischenfalls. Wie bereits in der Literatur beschrieben, kommt es bei der interventionellen Therapie vielfach (bis zu 32 %) zu kleineren und größeren Gefäß- oder Zugangsverletzungen, verursacht durch die benötigten Einführungsschleusen und Katheter sowie durch bestehende atherosklerotische Gefäßveränderungen bei älteren Patienten, insbesondere derer mit Koronarerkrankungen (Kahlert et al., 2009). Letztere Punkte treffen vor allem auf die Patientenkollektive der TAVI-Studien zu, die in der Regel ein höheres Durchschnittsalter und ein ausgeprägtes Risikoprofil aufweisen.

In den Vergleichsstudien wurden Major-Komplikationsraten von etwa 6 % beschrieben (Abdel-Wahab et al., 2012; Wenaweser et al., 2011), während zugangsassoziierte Komplikationen beim chirurgischen Vorgehen mit 1,6 % deutlich niedriger lagen (Gulbins et al., 2008). Die PARTNER-Studie bestätigte dieses Ergebnis mit 11 - 16 % zugangsassoziierten Komplikationen bei interventionellen Vorgehen im Gegensatz zu 1,1 - 3,2 % bei chirurgischem Klappenersatz (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011).

Der Revaskularisationszeitpunkt scheint hierbei eine untergeordnete Rolle zu spielen, vielmehr dürfte der Zugangsweg (TA oder TF) relevant sein. Auch die Annahme einer geringeren Komplikationsrate im einzeitigen Verfahren aufgrund des nur einmal benötigten arteriellen Zugangs im Gegensatz zur zweizeitigen Prozedur, fand aufgrund der hier vorgestellten Ergebnisse keine Bekräftigung. Durch die Weiterentwicklung der Systeme, insbesondere die Miniaturisierung ist ein Rückgang von Zwischenfällen dieser Art zu erwarten.

6.2.4 Nierendysfunktion

35,8 % des Gesamtkollektivs entwickelten im frühen postoperativen Verlauf eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Allerdings handelte es sich dabei überwiegend (73,7 %) um die leichteste Form einer Dysfunktion (Stadium 1 der modifizierten RILFE-Klassifikation). Innerhalb der unterschiedlichen Gruppen lag die Quote derer mit vorübergehenden Funktionseinschränkungen bei 34,1 % (Gruppe 1) bzw. 44,4 % (Gruppe 2) und somit insignifikant erhöht nach gemeinsamer Koronarintervention und TAVI gegenüber dem gestaffelten Vorgehen. Innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ stieg der durchschnittliche Serum-Kreatinin-Maximalwert der Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 stärker an (Gruppe 1 $p=0,001$, Gruppe 2 $p=0,112$). Dies erscheint allerdings am ehesten in der höheren Prävalenz einer relevanten Einschränkung der Nierenfunktion zum Ausgangszeitpunkt in Gruppe 1 begründet. Hier hat sehr wahrscheinlich eine Allokation der Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung zum gestaffelten Verfahren stattgefunden, um eine größere Kontrastmittelexposition im Rahmen eines einzeitigen Vorgehens zu vermeiden. Ein möglicher protektiver Effekt eines gestaffelten gegenüber einem einzeitigen Vorgehen könnte

somit durch die Unterschiede in den Ausgangsvariablen aufgehoben werden. Die Frage einer besseren Nephroprotektion durch ein gestaffeltes gegenüber einem einzeitigen Vorgehen könnte nur im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie beantwortet werden.

Im Vergleich zu vorangegangenen Studien erschien das Vorkommen einer Nierenschädigung in der vorliegenden Studie höher: Die Inzidenz für das Entstehen einer Nierendysfunktion nach isolierter TAVI wurde mit 11,7 - 19,6 % beschrieben (Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011). Auch in der Vergleichsliteratur zur kombinierten interventionellen Therapie fanden sich z.T. erheblich geringere Raten zur renalen Dysfunktion (0 bzw. 2,8 % bei Wenaweser et al.), ebenso wie beim chirurgischen Vorgehen mit 12,1 - 18,2 % (Alexander et al., 2000; Krane et al., 2011). Zurückzuführen sind die stark divergierenden Ergebnisse allerdings zum Großteil auf unterschiedliche Definitionen für die Evaluation der Nierendysfunktion, die bislang kaum nach den sehr strikten VARC-Endpunkten definiert wurden. Größere Differenzen diesbezüglich finden sich vor allem hinsichtlich der Nierenfunktion: So gehen bei Kobayashi et al. (konventionelle Therapie) und Abdel-Wahab et al. (interventionelle Therapie) beispielsweise nur dialysepflichtige Patienten in die Quote der postoperativen Nierendysfunktion ein. Auch in der Arbeit von Krane et al. unterliegt die Bewertung der Nierendysfunktion einer eigenen Definition. Somit werden Vergleiche hier erst prospektiv gezogen werden können.

Als Prädiktor bzw. Risikofaktor für eine eingeschränkte Nierenfunktion nach TAVI wurden der präinterventionelle Serum-Kreatinin-Wert sowie das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus oder einer COPD identifiziert (Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011). Diese Erkenntnisse lassen sich aufgrund der limitierten Daten in der vorliegenden Arbeit nicht ausreichend nachvollziehen. Allerdings zeigt sich auch hier eine erhöhte 30-Tages-Sterblichkeit bei Patienten mit Nierendysfunktion (10,5 % im Vergleich zu 5,8 % unter den übrigen Patienten), welche zum bereits beschriebenen möglichen Zusammenhang zwischen Mortalität und Nierenschädigung passt (Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011; Seiffert et al., 2012).

6.2.5 Blutungen

Nach Transkatheter-Aortenklappenimplantationen kam es laut Metaanalyse von 3.519 Patienten aus 16 Studien in 27 – 77 % der Fälle zu postoperativen Blutungen, meist ausgelöst durch zugangsassoziierte Komplikationen (Généreux et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Ergebnisse zwischen den Gruppen nicht signifikant. Es kam bei drei Patienten (5,6 %) postoperativ (< 24 Std.) zu lebensbedrohlichen Blutungen (Gruppe 1: 4,5 %, Gruppe 2: 11 %). In allen Fällen wurde über den transapikalen Weg implantiert. Zusätzlich wurde in einem Fall (2,3 %) eine Minor-Blutung festgestellt (Gruppe 1, TF-AVI). Dies ist mit insgesamt 7,5 % ein sehr positives Ergebnis, insbesondere vor dem Hintergrund, dass TAVI und PTCA bereits als isoliertes Verfahren ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko mit sich bringen (Doyle, Rihal, Gastineau, & Holmes, 2009; Kinnaird et al., 2003; Tchetché et al., 2012). Ob ein Zusammenhang zwischen erhöhten Blutungsraten und der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (Aspirin und Clopidogrel) im Falle einer gestaffelten PTCA-TAVI Prozedur besteht, wie bereits im Vorwege von Wenaweser et al. beschrieben, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht analysieren. Wenaweser et al. beschrieben eine Inzidenz lebensbedrohlicher Blutungen von 5,6 % bei einzeitigen und 13 % bei gestaffeltem Vorgehen (Wenaweser et al., 2011). In den Vergleichsstudien zum interventionellen Eingriff wurde eine Blutungshäufigkeit von 0 % und 2,2 % beschrieben (Pasic et al., 2012; Wendt et al., 2012). Die Blutungshäufigkeit war nach der konventionellen chirurgischen Kombinationstherapie etwas niedriger (5,4 % nach Krane et al., 2,2 % nach Wendt et al.).

6.2.6 Schrittmacherimplantation

In den PARTNER-Studien lag der Anteil der Patienten, die nach TAVI einen Herzschrittmacher benötigten, bei 3,4 - 3,8 %. Der chirurgische Eingriff erforderte mit 3,6 - 5,0 % ähnliche Raten (Leon et al., 2010; Smith et al., 2011). Studien zu kombinierten Eingriffen lieferten weniger einheitliche Ergebnisse: Innerhalb dieses Arbeitskollektivs wurde bei 17 % der Patienten nach dem Eingriff eine Schrittmacherimplantation durchgeführt (Gruppe 1: 22 %, Gruppe 2: 16 %). Diese erhöhte Rate erklärt sich in Teilen durch die Anzahl der implantierten CoreValve Prothesen mit konsekutiv erhöh-

ten Raten an Konduktionsstörungen (Erkapic et al., 2012; Khawaja et al., 2011) sowie in der z.T. weiteren Indikationsstellung zur Implantation unter Berücksichtigung auch relativer Indikationen. So variiert auch in der Literatur die Implantationsrate in Abhängigkeit der verwendeten Prothesen-Systeme (Abdel-Wahab et al.: 29 %, Pasic et al.: 2,2 %). Die therapievergleichende Studie von Wendt et al. legte eine Quote von 4,4 % nach chirurgischer Therapie und 6,8 % nach interventioneller Therapie dar (Wendt et al., 2012).

6.3 Kaplan-Meier-Überlebenskurve

Die Überlebensrate zeigte einen deutlichen – wenn auch nicht statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Patienten, die in einer Sitzung mit Koronarintervention und TAVI versorgt wurden. Allerdings erscheint dies am ehesten in der kleinen Gruppengröße bedingt zu sein, bei der bereits wenige frühpostoperative Ereignisse zu deutlichen Unterschieden beitragen. Eine generelle Schlussfolgerung, primär zugunsten einer gestaffelten Intervention, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen, zumal der längerfristige Verlauf der Kaplan-Meier Kurven ein vergleichbares Langzeitergebnis nahelegt. Deutlich wird dies auch beim Betrachten der Landmarkanalyse, bei der die Todesfälle der ersten 30 Tage postoperativ nicht mit einbezogen wurden (siehe Abbildung 19 und 20). In diesem Fall ergaben sich in beiden Gruppen ähnliche Überlebenswahrscheinlichkeiten nach zwei Jahren.

6.4 Gestaffelt oder kombinierte Therapie?

Anhand der Ergebnisse dieser Arbeit konnte keine Tendenz bezüglich der Therapiewahl hinsichtlich des Revaskularisationszeitpunktes vor TAVI herausgestellt werden. Die Gruppen unterschieden sich in keinem der Endpunkte signifikant voneinander.

Vorteile des einzeitigen Vorgehens bestehen in der Notwendigkeit lediglich eines arteriellen Zugangs sowie der möglichen Reduktion von Blutungsereignissen aufgrund der nicht vorbestehenden dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Auf der anderen Seite liegt die Vermutung nahe, dass aus dem höheren Kontrastmittelverbrauch das Risiko eines späteren kontrastmittel-induzierten Nierenversagens

steigt. Dies lässt sich aus den Daten der vorliegenden Arbeit, möglicherweise jedoch auch durch Unterschiede in den Ausgangsvariablen, nicht nachvollziehen. Auch andere Autoren konnten keinen direkten Zusammenhang zeigen (Bagur et al., 2010; Elhmidi et al., 2011). Bis prospektiv randomisierte Daten vorliegen erscheint es dennoch sinnvoll, aufgrund der höheren Kontrastmittelgabe des einzeitigen Therapieverfahrens bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung ein zweizeitiges Vorgehen zu bevorzugen. Gleiches gilt für Patienten mit komplexen Koronareingriffen. Im Falle einer einzeitigen Therapie sollte die PTCA vor der TAVI durchgeführt werden, um die mögliche Gefahr einer Myokardischämie während der Ventrikelstimulation sowie einer Erschwerung des Koronarzugangs durch den Prothesen-Stent zu minimieren.

6.5 Limitationen der Untersuchung

Hinsichtlich der Interpretation dieser Ergebnisse müssen einige Limitationen berücksichtigt werden. Die größte Einschränkung stellen die sehr kleinen und inhomogen verteilten Patientengruppen dar. Zusätzlich sind die im Rahmen retrospektiver Analysen bestehenden Unterschiede in den Ausgangsvariablen als Limitation zu nennen, die mögliche Ergebnisse verzerrt haben können. Diese Untersuchung kann daher nur Hypothesen generieren, die im Rahmen größerer, prospektiv randomisierter Studien untersucht werden müssen. Der Vergleich mit anderen Studien wurde aufgrund der unterschiedlich definierten Endpunkte erschwert, die erst seit Veröffentlichung der VARC-Endpunkte eine relative Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien erlaubt.

7 Zusammenfassung

Nach wie vor stellt die kombinierte Therapie aus chirurgischem Aortenklappenersatz und koronarer Bypassoperation den therapeutischen Goldstandard zur Behandlung einer Aortenklappenstenose und gleichzeitig vorliegender relevanter koronarer Herzkrankung dar. Aufgrund erhöhter Risikokonstellationen durch ein sich änderndes Patientenprofil (steigendes Alter in Kombination mit Begleiterkrankungen) werden jedoch bis zu 30 % der therapiebedürftigen Patienten gar nicht erst zum chirurgischen Verfahren zugelassen. Durch die Weiterentwicklung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation in Kombination mit der perkutanen Koronarintervention stehen mittlerweile auch diesen Patienten erfolgsversprechende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden zwei Patientengruppen, die sich jeweils einer kombinierten Therapie aus TAVI und PTCA unterzogen haben hinsichtlich ihres Revaskularisationszeitpunktes miteinander verglichen. Ziel dieser Arbeit war es, bestehende Risiken sowie Vor- und Nachteile der interventionellen Therapie und des gestaffelten Eingriffs im Vergleich mit der kombinierten Prozedur herauszustellen.

In Gruppe 1 (n = 44) fand die PTCA bis zu 30 Tage vor der interventionellen Klappenimplantation statt, während sie in Gruppe 2 (n = 9) im kombinierten Verfahren unmittelbar vor dem TAVI-Eingriff erfolgte. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich beider Endpunkte (30-Tage-Mortalität und 30-Tage-Komplikationen) festgestellt werden. Die große Divergenz zwischen den beiden Mortalitätsraten (4,5 vs. 22,2 %, $p=0,129$) scheint am ehesten durch die geringe Population in Gruppe 2 bedingt zu sein, bei der bereits wenige frühe postoperative Ereignisse große Auswirkungen haben. Beim Vergleich der Gesamtquote von 7,5 % mit den Ergebnissen der konventionellen Therapie bei Hoch-Risikopatienten gibt es keine Unterlegenheit. Es kam bei keinem Patient zu einem Myokardinfarkt und nur zwei Patienten (3,8 %, Gruppe 1) erlitten im 30-Tage-Intervall einen Schlaganfall. In drei Fällen kam es zu Major-Zugangskomplikationen. Hier ist

allerdings weniger der Revaskularisationszeitpunkt, als vielmehr der gewählte Zugangsweg (TA oder TF) entscheidend. Dies spiegelte sich auch in den postoperativen Blutungsereignissen wieder, wo es in drei (5,7 %) von den insgesamt vier Fällen zu lebensbedrohlichen Blutungen im Verlauf einer transapikalen Implantation kam. Ein großer Anteil der Patienten wies eine postoperative Nierendysfunktion (35,8 %) auf. Jedoch handelte es sich überwiegend (73,7 %) nur um RIFLE-Klasse 1. Gruppe 1 wies erwartungsgemäß einen signifikant höheren Kontrastmittelverbrauch auf, was sich im 72-Std-Nachbeobachtungsintervall auch im signifikanten Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes ($p=0,001$) widerspiegelt. Allerdings kann diese Beobachtung ebenso in der höheren Prävalenz einer relevanten Einschränkung der Nierenfunktion zum Ausgangszeitpunkt begründet zu sein, als im zweizeitigen Verfahren.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, koronarer Herzerkrankung und hohem operativen Risiko die kathetergestützte Aortenklappenimplantation in Kombination mit einer perkutanen Koronarintervention eine Alternative zur chirurgischen Versorgung darstellen kann. Mit stetiger Weiterentwicklung und Verbesserung der Technologie ist damit zu rechnen, dass dieses Verfahren in Zukunft immer mehr Bedeutung auch für Nicht-Hochrisiko-Patienten erlangen wird. Eine Empfehlung hinsichtlich eines ein- oder zweizeitigen Vorgehens kann anhand der vorliegenden Daten bei vergleichbaren Ergebnissen nicht gegeben werden. Dies muss anhand prospektiv randomisierter Studien an größeren Kollektiven weiter untersucht werden.

8 Verzeichnisse

8.1 Literaturverzeichnis

- Abdel-Wahab, M., Mostafa, A. E., Geist, V., Stöcker, B., Gordian, K., Merten, C., ... Richardt, G. (2012). Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *The American Journal of Cardiology*, 109(4), 581–6.
- Adler, Y., Vaturi, M., Herz, I., Iakobishvili, Z., Toaf, J., Fink, N., ... Sagie, A. (2002). Nonobstructive aortic valve calcification: a window to significant coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 161(1), 193–7.
- Alexander, K. P., Anstrom, K. J., Muhlbaier, L. H., Grosswald, R. D., Smith, P. K., Jones, R. H., & Peterson, E. D. (2000). Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 731–8.
- Assmann, G., & Schulte, H. (1988). The Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *American Heart Journal*, 116(6), 1713–1724.
- Avery II, J. G., Ley, S. J., Hill, J. D., Hershon, J. J., & Dick, S. E. (2001). Cardiac surgery in the octogenarian: evaluation of risk, cost, and outcome. *The Annals of Thoracic Surgery*, 71(2), 591–596.
- Bagur, R., Webb, J. G., Nietlispach, F., Dumont, E., De Larocheilière, R., Doyle, D., ... Rodés-Cabau, J. (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), 865–74.
- Beckmann, A., Jana, A. F., Hekmat, K., Gummert, J. F., Wilhelm, F., Frie, M., & Schiller, W. (2014). Cardiac Surgery in Germany during 2012 : A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.
- Bonow, R. O., Carabello, B. a, Chatterjee, K., de Leon, A. C., Faxon, D. P., Freed, M. D., ... Shanewise, J. S. (2008). 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(13), e1–142.

- Bourassa, M. G., Lespérance, J., Eastwood, C., Schwartz, L., Côté, G., Kazim, F., & Hudon, G. (1991). Clinical, physiologic, anatomic and procedural factors predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(2), 368–76.
- Bundesamt Statistisches. (2013). *Statistisches Bundesamt Gesundheit Todesursachen in Deutschland*.
- Chang, S.-H., Chen, C.-C., Hsieh, M.-J., Wang, C.-Y., Lee, C.-H., & Hsieh, I.-C. (2013). Lesion length impacts long term outcomes of drug-eluting stents and bare metal stents differently. *PloS One*, 8(1), e53207.
- Conradi, L., Seiffert, M., Franzen, O., Baldus, S., Schirmer, J., Meinertz, T., ... Treede, H. (2011). First experience with transcatheter aortic valve implantation and concomitant percutaneous coronary intervention. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*, 100(4), 311–6.
- Cribier A, Savin T, Saoudii N, Rocha P, B. J. (1986). Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet*, 1(8472), 63–67.
- Cribier, A. (2002). Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description. *Circulation*, 106(24), 3006–3008.
- Culliford, a T., Galloway, a C., Colvin, S. B., Grossi, E. a, Baumann, F. G., Esposito, R., ... Spencer, F. C. (1991). Aortic valve replacement for aortic stenosis in persons aged 80 years and over. *The American Journal of Cardiology*, 67(15), 1256–60.
- Dell'Amore, A., Aquino, T. M., Pagliaro, M., Lamarra, M., & Zussa, C. (2012). Aortic valve replacement with and without combined coronary bypass grafts in very elderly patients: early and long-term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 41(3), 491–8.
- Dewey, T. M., Brown, D. L., Herbert, M. a, Culica, D., Smith, C. R., Leon, M. B., ... Mack, M. J. (2010). Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *The Annals of Thoracic Surgery*, 89(3), 758–67.
- Doyle, B. J., Rihal, C. S., Gastineau, D. a, & Holmes, D. R. (2009). Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(22), 2019–27.

- Dukkipati, S., O'Neill, W., Harjai, K., Sanders, W., Deo, D., Bours, J., ... Kahn, J. (2004). Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(7), 1161–1167.
- Edwards, F. H., Peterson, E. D., Coombs, L. P., DeLong, E. R., Jamieson, W. R., Shroyer ALW, & Grover, F. L. (2001). Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(3), 885–92.
- Eggerbrecht, H., Schmermund, A., Voigtlander, T., Kahlert, P., Erbel, R., & Mehta, R. (2012). Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 8, 129–138.
- Elezi, S., Kastrati, A., Neumann, F.-J., Hadamitzky, M., Dirschinger, J., & Schomig, A. (1998). Vessel Size and Long-Term Outcome After Coronary Stent Placement. *Circulation*, 98(18), 1875–1880.
- Elhmidi, Y., Bleiziffer, S., Piazza, N., Hutter, A., Opitz, A., Hettich, I., ... Lange, R. (2011). Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *American Heart Journal*, 161(4), 735–9.
- Erbel, R., Möhlenkamp, S., Jöckel, K.-H., Lehmann, N., Moebus, S., Hoffmann, B., ... Volbracht, L. (2008). Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(1-2), 1–8.
- Erkapic, D., De Rosa, S., Kelava, A., Lehmann, R., Fichtlscherer, S., & Hohnloser, S. H. (2012). Risk for permanent pacemaker after transcatheter aortic valve implantation: a comprehensive analysis of the literature. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23(4), 391–7.
- Exadactylos, N., Sugrue, D. D., & Oakley, C. M. (1984). Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *British Heart Journal*, 51(2), 121–4.
- Généreux, P., Head, S. J., Van Mieghem, N. M., Kodali, S., Kirtane, A. J., Xu, K., ... Leon, M. B. (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), 2317–26.
- Goel, S. S., Agarwal, S., Tuzcu, E. M., Ellis, S. G., Svensson, L. G., Zaman, T., ... Kapadia, S. R. (2012). Percutaneous coronary intervention in patients with

- severe aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve replacement. *Circulation*, 125(8), 1005–13.
- Goff, D. J., Lloyd-Jones, D., Bennett, G., O'Donnell, C., Coady, S., Robinson, J., ... Wilson, P. (2013). 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 13, S0735–1097.
- Grube, E., Laborde, J. C., Gerckens, U., Felderhoff, T., Sauren, B., Buellesfeld, L., ... Stone, G. W. (2006). Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation*, 114(15), 1616–24.
- Grube, E., Schuler, G., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Linke, A., Wenaweser, P., ... Bonan, R. (2007). Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*, 50(1), 69–76.
- Gulbins, H., Malkoc, A., & Ennker, J. (2008). Combined cardiac surgical procedures in octogenarians: operative outcome. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 97(3), 176–80.
- Hannan, E. L., Racz, M. J., Walford, G., Jones, R. H., Ryan, T. J., Bennett, E., ... Rose, E. a. (2005). Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *The New England Journal of Medicine*, 352(21), 2174–83.
- Hirshfeld, J. W., Sanford, F. J., Ralph, S. C. M. D., Ms, J., Savage, M. P., Bass, T. A., ... Darn, P. (1991). Restenosis After Coronary Angioplasty : A Multivariate Statistical Model to Relate Lesion and Procedure Variables to Restenosis Lesion-Related Data. *Journal of the American College of Cardiology*, 18(3), 647–56.
- Holmes, D. R., Mack, M. J., Kaul, S., Agnihotri, A., Alexander, K. P., Bailey, S. R., ... Thomas, J. D. (2012). 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(13), 1200–54.
- Hoppe, U. C., Böhm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., ... Erdmann, E. (2005). [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 94(8), 488–509.
- Iung, B. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, 24(13), 1231–1243.

- Kaden, J., Dempfle, C., Grobholz, R., Fischer, C., Vocke, D., Kiliç, R., ... Information, A. (2005). Inflammatory regulation of extracellular matrix remodeling in calcific aortic valve stenosis. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 14(2), 80–7.
- Kaden, J., Dempfle, C., Grobholz, R., Tran, H., Kiliç, R., Sarikoç, A., ... Borggrefe, M. (2003). Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis*, 170(2), 205–11.
- Kaden, J. J. (2006). Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. *Herz*, 31(7), 620–8.
- Kahlert, P., Al-Rashid, F., Weber, M., Wendt, D., Heine, T., Kottenberg, E., ... Eggebrecht, H. (2009). Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz*, 34(5), 398–408.
- Kahlert, P., Knipp, S. C., Schlamann, M., Thielmann, M., Al-Rashid, F., Weber, M., ... Eggebrecht, H. (2010). Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 121(7), 870–8.
- Kastrati, a, Elezi, S., Dirschinger, J., Hadamitzky, M., Neumann, F. J., & Schömig, A. (1999). Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *The American Journal of Cardiology*, 83(12), 1617–22.
- Khawaja, M. Z., Rajani, R., Cook, A., Khavandi, A., Moynagh, A., Chowdhary, S., ... Hildick-Smith, D. (2011). Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation*, 123(9), 951–60.
- Kinnaird, T. D., Stabile, E., Mintz, G. S., Lee, C. W., Canos, D. a, Gevorkian, N., ... Fuchs, S. (2003). Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *The American Journal of Cardiology*, 92(8), 930–935.
- Kobayashi, K. J., Williams, J. a, Nwakanma, L., Gott, V. L., Baumgartner, W. a, & Conte, J. V. (2007). Aortic valve replacement and concomitant coronary artery bypass: assessing the impact of multiple grafts. *The Annals of Thoracic Surgery*, 83(3), 969–78.
- Kolh, P., Kerzmann, A., Honore, C., Comte, L., & Limet, R. (2007). Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 31(4), 600–6.

- Kolh, P., Kerzmann, A., Lahaye, L., Gerard, P., & Limet, R. (2001). Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results. *European Heart Journal*, 22(14), 1235–43.
- Krane, M., Voss, B., Hiebinger, A., Deutsch, M. A., Wottke, M., Hapfelmeier, A., ... Lange, R. (2011). Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. *The Annals of Thoracic Surgery*, 91(2), 506–13.
- Kvidal, P., Bergström, R., Hörte, L. G., & Ståhle, E. (2000). Observed and relative survival after aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*, 35(3), 747–56.
- Langanay, T., Flécher, E., Fouquet, O., Ruggieri, V. G., Tour, B. D. La, Félix, C., ... Leguerrier, A. (2012). Aortic Valve Replacement in the Elderly: The Real Life. *The Annals of Thoracic Surgery*, 93(1), 70–7.
- Lenzen, M. J., Boersma, E., Bertrand, M. E., Maier, W., Moris, C., Piscione, F., ... Wijns, W. (2005). Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *European Heart Journal*, 26(12), 1169–79.
- Leon, M. B., Piazza, N., Nikolsky, E., Blackstone, E. H., Cutlip, D. E., Kappetein, A. P., ... Serruys, P. W. (2011). Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(3), 253–69.
- Leon, M. B., Smith, C. R., Mack, M., Miller, C., Moses, J. W., & Svensson, L. G. (2010). Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *The New England Journal of Medicine*, 363(17), 1597–1607.
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–74.
- Libby, P., & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25), 3481–8.
- Likosky, D. S., Sorensen, M. J., Dacey, L. J., Baribeau, Y. R., Leavitt, B. J., DiScipio, A. W., ... O'Connor, G. T. (2009). Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation*, 120(11 Suppl), S127–33.
- Lindroos, M., Kupari, M., Heikkilä, J., & Tilvis, R. (1993). Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*, 21(5), 1220–5.
- Mehilli, J., Kastrati, A., Dirschinger, J., Etzel, L., Bollwein, H., Pache, J., ... Schömig, A. (2004). Intracoronary stenting and angiographic results: Restenosis after

- direct stenting versus stenting with predilation in patients with symptomatic coronary artery disease (ISAR-DIRECT trial). *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 61(2), 190–5.
- Michel, P., Roques, F., & Nashef, S. a. . (2003). Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? ☆. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 23(5), 684–687.
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. a, Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 289(1), 76–9.
- Nashef, S. a, Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., & Salamon, R. (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery : Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 16(1), 9–13.
- Neumann, F.-J., Cremer, J., Falk, V., Reifart, N., Silber, S., & Thielmann, M. (2012). Kommentar zu den gemeinsamen „Guidelines on myocardial revascularization“ der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Der Kardiologe*, 6(2), 94–104.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*, 368(9540), 1005–11.
- Nowicki, E. R., Birkmeyer, N. J. O., Weintraub, R. W., Leavitt, B. J., Sanders, J. H., Dacey, L. J., ... O'Connor, G. T. (2004). Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. *The Annals of Thoracic Surgery*, 77(6), 1966–77.
- O'Brien, K., & Chait, A. (1994). The biology of the artery wall in atherogenesis. *The Medical Clinics of North America*, 78(1), 41–67.
- Omran, H., Schmidt, H., Hackenbroch, M., Illien, S., Bernhardt, P., von der Recke, G., ... Sommer, T. (2003). Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet*, 361(9365), 1241–6.
- Otto, C., Burwash, I., Legget, M., Munt, B., Fujioka, M., Healy, N., ... Schwaegler, R. (1997). Prospective Study of Asymptomatic Valvular Aortic Stenosis. *Circulation*, 95(9), 2262–70.

- Otto, C., Kuusisto, J., Reichenbach, D., Gown, A., & O'Brien, K. (1994). Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Online*, 844–853.
- Palta, S., Pai, A. M., Gill, K. S., & Pai, R. G. (2000). New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*, 101(21), 2497–2502.
- Pasic, M., Dreyse, S., Unbehaun, A., Buz, S., Drews, T., Klein, C., ... Hetzer, R. (2012). Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 14(4), 463–8.
- Robert-Koch-Institut. (2012). GEDA 2010 | Faktenblätter | Chronische Erkrankungen: Koronare Herzerkrankung 6.11, 2010–2013.
- Robicsek, F., & Thubrikar, M. J. (2001). Etiology of degenerative disease of the tri-leaflet aortic valve: a simple explanation for a complex problem. *Zeitschrift Für Kardiologie*, 90(18), VI35–VI38.
- Rodés-Cabau, J. (2012). Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nature Reviews. Cardiology*, 9(1), 15–29.
- Ronny Chobadi, Mordechai Wurzel, Igal Teplitsky, Hanoch Menkes, I. T. (1989). Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. *The American Journal of Cardiology*, 64(12), 811–812.
- Roques, F., Nashef, S. a, Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., ... Thulin, L. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 15(6), 816–22.
- Ross, J., & Braunwald, E. (1968). Aortic Stenosis. *Circulation*, 38(1 Suppl), 61–7.
- Seiffert, M., Schnabel, R., Conradi, L., Diemert, P., Schirmer, J., Koschyk, D., ... Treede, H. (2012). Predictors and outcomes after transcatheter aortic valve implantation using different approaches according to the valve academic research consortium definitions. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 82(4), 640–52.
- Serruys, P. W., Morice, M.-C., Kappetein, P. A., Colombo, A., Holmes, D. R., Mack, M. J., ... Mohr, F. W. (2009). Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. ... *England Journal of ...*, 360(10), 961–972.

- Shirakabe, A., Takano, H., Nakamura, S., Kikuchi, A., Sasaki, A., Yamamoto, E., ... others. (2007). Coronary perforation during percutaneous coronary intervention. *International Heart Journal*, 48(1), 1–9.
- Smith, C., Leon, M., Mack, M., Miller, C., Moses, J., Scensson, L., ... Pocock, S. J. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *England Journal of*, 364(23), 2187–2198.
- Stewart, B. F., Siscovick, D., Lind, B. K., Gardin, J. M., Gottdiener, J. S., Smith, V. E., ... Otto, C. M. (1997). Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(3), 630–4.
- Talano, J., & Melek, B. (2002). Aortic Stenosis. *E Med J*.
- Tchetche, D., Van der Boon, R. M. a, Dumonteil, N., Chieffo, A., Van Mieghem, N. M., Farah, B., ... Fajadet, J. (2012). Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *American Heart Journal*, 164(3), 402–9.
- Thomas, M., Schymik, G., Walther, T., Himbert, D., Lefèvre, T., Treede, H., ... Wendler, O. (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, 425–433.
- Thubrikar, M. J., Aouad, J., & Stanton, P. N. (1986). Patterns of Calcific Deposits in Operatively Excised Stenotic or Purely degurgitant Aortic Valves and Their Relation to Mechanical Stress. *The American Journal of Cardiology*, 58(3), 304–8.
- Traub, O., & Berk, B. C. (1998). Laminar Shear Stress : Mechanisms by Which Endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18(5), 677–685.
- Tsai, T., Nessim, S., Kass, R., Chaux, A., Gray, R., Khan, S., ... Matloff, J. (1991). Morbidity and mortality after coronary artery bypass in octogenarians. *The Annals of Thoracic Surgery*, 51(6), 983–6.
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Barón-Esquivias, G., Baumgartner, H., ... Zembala, M. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*, 33(19), 2451–96.
- Varadarajan, P., Kapoor, N., Bansal, R. C., & Pai, R. G. (2006). Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery*, 82(6), 2111–5.

- Viana-Tejedor, A., Domínguez, F., Moreno Yangüela, M., Moreno, R., López de Sá, E., Mesa, J., & López-Sendón, J. (2008). Cardiac surgery in octogenarian patients: evaluation of predictive factors of mortality, long-term outcome and quality of life. *Medicina Clínica*, 131(11), 412–5.
- Vicchio, M., Feo, M. De, Giordano, S., Provenzano, R., Cotrufo, M., & Nappi, G. (2012). Coronary artery bypass grafting associated to aortic valve replacement in the elderly: survival and quality of life. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 7(1), 13.
- Walther, T., Dewey, T., Borger, M. a, Kempfert, J., Linke, A., Becht, R., ... Mack, M. (2009). Transapical aortic valve implantation: step by step. *The Annals of Thoracic Surgery*, 87(1), 276–83.
- Webb, J. G., Chandavimol, M., Thompson, C. R., Ricci, D. R., Carere, R. G., Munt, B. I., ... Lichtenstein, S. (2006). Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*, 113(6), 842–50.
- Wenaweser, P., Pilgrim, T., Guerios, E., Stortecky, S., Huber, C., Khattab, A. a, ... Windecker, S. (2011). Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 7(5), 541–8.
- Wendt, D., Kahlert, P., Lenze, T., Neuhäuser, M., Price, V., Konorza, T., ... Thielmann, M. (2012). Management of High-Risk Patients With Aortic Stenosis and Coronary Artery Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 95(2), 599–605.
- Wijns, W., Kolh, P., Danchin, N., Di Mario, C., Falk, V., Folliguet, T., ... Zembala, M. (2010). Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 31(20), 2501–55.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364(9438), 937–52.
- Zamorano, J. L., Badano, L. P., Bruce, C., Chan, K.-L., Gonçalves, A., Hahn, R. T., ... Gillam, L. D. (2011). EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease. *Journal of the American Society of Echocardiography : Official Publication of the American Society of Echocardiography*, 24(9), 937–65.

- Zand, T., Majno, G., Nunnari, J. J., Hoffman, a H., Sivilonis, B. J., MacWilliams, B., & Joris, I. (1991). Lipid deposition and intimal stress and strain. A study in rats with aortic stenosis. *The American Journal of Pathology*, 139(1), 101–13.
- Zidi, M., Nallet, O., Esteve, J., Michaud, P., & Cattan, S. (2010). Extensive iatrogenic coronary dissection during coronary angioplasty: a series of 19 consecutive patients. *Annales de Cardiologie et D'angéiologie*, 59(5), 306–10.

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Indikationen zum chirurgischen Aortenklappenersatz
Tabelle 2:	Zugangswegkomplikationen unterteilt in Major- und Minor-Komplikationen (Leon et al., 2011)
Tabelle 3:	Tabelle 3: Modifizierte RIFLE-Klassifikation (Leon et al., 2011)
Tabelle 4:	NYHA-Klassifikationen (Hoppe et al., 2005).
Tabelle 5:	Patientenkollektiv Baseline
Tabelle 6:	Interventionsdaten TAVI
Tabelle 7:	Postinterventionelle Daten
Tabelle 8:	30-Tage-Mortalität
Tabelle 9:	Minor- und Major-Komplikationen
Tabelle 10:	Vergleich der mittleren Serum-Kreatinin-Werte mithilfe des T-Tests verbundener Stichproben
Tabelle 11:	VARC-Endpunkte

8.3 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Graphische Darstellung der KHK-Prävalenz ausgewählter Studienkollektive; modifiziert nach http://www.icimeeting.com/2012/images/stories/PDF/1846_Protopopov_Mon_J.pdf
- Abbildung 2: Transfemorale Zugang für die Aortenklappenimplantation; Modifiziert nach www.isarherzzentrum.de
- Abbildung 3: Transfemorale Positionierung der Aortenklappe unter fluoroskopischer Kontrolle. A) Klappenprothese in gefaltetem Zustand B) Partielle Dilatation C) Vollständige Dilatation; Modifiziert nach (Webb et al., 2006)
- Abbildung 4: Transapikale Implantation mithilfe einer Minithorakotomie, Modifiziert nach www.isarzentrum.de
- Abbildung 5: Transapikale Implantation: Ballonvalvuloplastie (Links), Positionierung der Edwards SAPIEN-Aortenklappe (Mitte), Dilatation der Klappenprothese (Rechts), modifiziert nach (Walther et al., 2009)
- Abbildung 6: Edwards SAPIEN Klappenprothese zusammengefaltet auf Ballonkatheter; Modifiziert nach (Walther et al., 2009)
- Abbildung 7: Edwards SAPIEN Klappenprothese zusammengefaltet auf Ballonkatheter; Modifiziert nach (Walther et al., 2009)
- Abbildung 8: Medtronic *CoreValve* (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) entfaltet. Modifiziert nach (Grube et al., 2007)
- Abbildung 9: Grafische Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Studie
- Abbildung 10: Messung der Aortenannulusdiameter im zweidimensionalen TTE (links) und TEE (rechts) modifiziert nach (Zamorano et al., 2011)
- Abbildung 11: Paravalvuläre Leckage (gelber Pfeil) und valvuläre Leckage (blauer Pfeil) sichtbar im TEE einer implantierten Edwards SAPIEN Klappe, Ao: Aorta, LV: linker Ventrikel; Modifiziert nach (Zamorano et al., 2011)
- Abbildung 12: Graphische Darstellung der Gruppeneinteilung
- Abbildung 13: Graphische Darstellung der NYHA-Verteilung in Gruppe 1 und Gruppe 2
- Abbildung 14: Graphische Darstellung der Verteilung des gewählten Implantationszugangs in Gruppe 1 (links und Gruppe 2 (rechts)
- Abbildung 15: Graphische Darstellung des Serum-Kreatinin-Verlaufs vom Baseline Zeitpunkt bis zur Entlassung

- Abbildung 16: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 1 nach Kaplan-Meier
- Abbildung 17: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 2 nach Kaplan-Meier
- Abbildung 18: 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von Gruppe 1+2 nach Kaplan-Meier
- Abbildung 19: Landmarkanalyse ab 30 Tage postoperativ, Gruppe 1
- Abbildung 20: Landmarkanalyse ab 30 Tage postoperativ, Gruppe 2

9 Anhang

Übersicht zur Literatur zur konventionellen Kombinationstherapie (AKE+ACB)

	(Krane et al., 2011)	(Likosky et al., 2009)	(Gulbins et al., 2008)	(Kolh et al., 2001)	(Alexander et al., 2000)	(Kobayashi et al., 2007)	(Wendt et al., 2012)	(Vicchio et al., 2012)	(Dell'Amore et al., 2012)
Kollektiv (n)	297	577	184	30	345	233	184	114	97
Alter	82,6	80-84	>80	≥80	≥80	73,6±10,6	75±6	74±3	82±2
Euro-SCORE (%)			10 (additiv), 19,4±10,8 (logistisch)				18,1±13,8	10,4±3,4	17,5±10,8
30-Tage Mortalität (%)	10,1	6,2	10	26,5	10,1 (i.m.)	9,4	12,5	15,2 (i.m.)	7,2 (i.m.)
Schlaganfall (%)	2,1*		3,3		4,9 **	13,3	3,2		4,1 (Schlaganfall) 3,1 (TIA)
Renale Dysfunktion (%)	18,2 ***				12,1	7,8 ****			16,5
Blutung (%)	5,4						2,2*****		
Zugangs-gangs-komplikationen (%)			1,6						
Myokardinfarkt (%)					3,0				5,2
Schrittmacherimplantationen (%)							4,4		5,2

i.m. *inhospital mortality*, in Krankenhaus verstorben

* CVA=zerebrovaskuläre Ereignisse

** TIA nicht mit eingeschlossen

*** definiert als renale Beeinträchtigung, wenn Differenz aus Serum-Kreatinin post-op max. minus perioperativen Serum-Kreatinin größer als 1 mg/dL

**** Dialysepflichtige Dysfunktionen

***** Reexploitation for Bleeding

Übersicht der Literatur zur interventionellen Kombinationstherapie (PTCA+TAVI)

	(Conradi et al., 2011)	(Wenaweser et al., 2011)		(Wendt et al., 2012)	(Abdel-Wahab et al., 2012)	(Pasic et al., 2012)
Zeitliche Einordnung PTCA/TAVI	PTCA 30 Tage präoperativ und kombinierter Eingriff	PTCA bis zu 50 Tage präoperativ	Kombinierter Eingriff	PTCA bis zu einem Jahr präoperativ	Gestaffelter Eingriff (bis zu 3 Monaten prä-op) und kombinierter Eingriff	Kombinierter Eingriff
Kollektiv (n)	28	23	36	59	55	46
Alter	80,1±6,9	83,6±4,8		80±6	81±7	81±9
EuroSCORE (%)	26,8±13,4	30,3±14,3	24,5±17,3	27,5±16,3	25,1±12,6	40,0±22,0
30-Tage-Mortalität (%)	7,1	8,7	11,1	11,9	2,0	4,3 %
Schlaganfall (%)	0	0	5,6	1,7	2,0	
Renale Dysfunktion (%)	7,1	0 (mod. RIFLE 3)	2,8 (mod. RIFLE 3)		0 (Dialyse)	
Blutung (%)	7,1	13	5,6	0*	7 (Minor) 11 (Major) 7 (Lebensbedrohlich)	2,2*
Zugangskomplikationen (%)		13,0	2,8		15,0 (Minor) 6,0 (Major)	
		6,8 (Major) 8,5 (Minor)				
Myokardinfarkt (%)	0	0	0		0	2,2
Schrittmacherimplantation (%)	7,1			6,8	29,0	2,2
Andere Komplikationen (%)						2,2 (Stentthrombose)
Anzahl der Stents/Person	1,6±1	1,9±1,2	1,3±0,3	2,1±1,1	2,0±1,4	1,6
BMS (%)	65,9	47,8	11,4	69,5	24	
DES (%)	34,1	52,2	88,6	30,5	71	
Kontrastmittel (ml)	136,1±68,1	244±94 (TAVI) 330±140 (PTCA)	343±126			173±108

* Reexploitation for Bleeding

10 Danksagung

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. med. Reichenspurner, Direktor des universitären Herzzentrums Hamburg, für die Möglichkeit diese Dissertationsschrift in seiner Klinik zu erstellen.

Herrn Prof. Dr. med. Hendrik Treede danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeiten dieses unter optimalen Bedingungen zu bearbeiten.

Ganz besonderen Dank schulde ich auch Herrn Dr. med. Moritz Seiffert für die intensive Betreuung während der gesamten Bearbeitungszeit. Er stand mir als Ansprechpartner stets mit gutem Rat und viel Geduld zur Verfügung und hatte immer ein offenes Ohr für jegliche Art von Fragen und Problemen.

Ebenso haben mich Arno Doebert und Carolin Raspé, wie in so vielen Lebenssituationen, auch beim Verfassen dieser Arbeit grundlegend unterstützt und auch nicht selten motiviert. Vielen Dank euch beiden dafür!

Nicht zuletzt verdienen meine Eltern, Ursula Mester-Paulsen und Werner Mester, großen Dank. Ohne sie wären weder das Studium noch diese Dissertation möglich gewesen. Auch das mehrfache Korrekturlesen wurde von Ihnen zusammen mit Rainer Franke übernommen. Ich danke euch für die unendliche Fürsorge und Großzügigkeit während der gesamten Studiums- und Dissertationszeit.

11 Eidesstattliche Erklärung

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.

Unterschrift: