

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Verhältnis von Nutzen und Risiko der
kathetergestützten
Aortenklappenimplantation (TAVI) in
verschiedenen Subgruppen
einer unizentrischen Kohorte mit
chirurgischen Hochrisikopatienten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Tanja Viel

aus

Rotenburg an der Fulda

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer.nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. W. Schillinger

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Theodoros Tirilomis

Drittreferent/in: Prof. Dr. Matthias Sigler

Datum der mündlichen Prüfung: 08.06.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Verhältnis von Nutzen und Risiko der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) in verschiedenen Subgruppen einer unizentrischen Kohorte mit chirurgischen Hochrisikopatienten“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 03.06.2016

Tanja Viel
(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	- 1 -
1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Spontanprognose und Diagnostik der Aortenklappenstenose	- 1 -
1.2 Therapiestrategie der Aortenklappenstenose nach aktueller Leitlinie	- 2 -
1.2.1 Konservative medikamentöse Therapie	- 2 -
1.2.2 Konventionelle Chirurgie	- 3 -
1.2.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation	- 3 -
1.3 Zielsetzung	- 5 -
2 Material und Methoden.....	- 6 -
2.1 Studiendesign	- 6 -
2.2 Indikationsstellung und Patientenkollektiv.....	- 8 -
2.2.1 Signifikante, degenerative Aortenklappenstenose	- 8 -
2.2.2 Weitere Voruntersuchungen.....	- 8 -
2.2.2.1 Labordiagnostik.....	- 8 -
2.2.2.2 TTE und TEE	- 8 -
2.2.2.3. Sonstige apparative Untersuchungen	- 9 -
2.2.3. Herzkonferenz.....	- 10 -
2.2.3.1 NYHA-Status.....	- 10 -
2.2.3.2 Ausschluss von Kontraindikationen.....	- 10 -

2.2.4	Abschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos anhand gängiger herzchirurgischer Risikomodelle.....	- 10 -
2.2.4.1	Logistischer EuroScore 1	- 11 -
2.2.4.2	STS-Score.....	- 11 -
2.2.5	Entscheidungskriterien für einen transfemorale versus transapikale Ersatz	- 12 -
2.2.5.1	Entscheidungskriterien für einen transfemorale Ersatz	- 12 -
2.2.5.2	Entscheidungskriterien für einen transapikale Ersatz.....	- 12 -
2.3	Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)	- 12 -
2.3.1	Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve	- 12 -
2.3.2	CoreValve Revalving-System.....	- 13 -
2.3.3	Implantationsverfahren.....	- 13 -
2.3.3.1	Gemeinsamkeiten der verschiedenen Implantationsverfahren.....	- 13 -
2.3.3.2	Spezielle Techniken bei den jeweiligen Zugangswegen	- 15 -
2.3.3.2.1	Retrograder transfemorale Ersatz mit dem Edwards SAPIEN-System	- 15 -
2.3.3.2.2	Antegrader transapikale Ersatz mit dem Edwards SAPIEN-System.....	- 16 -
2.3.3.2.3	CoreValve Revalving-System	- 17 -
2.3.4	Periprozedurales Management	- 17 -
2.4	Datenerhebung.....	- 17 -
2.4.1	Baseline	- 17 -
2.4.2	Periprozedurales Management	- 18 -

2.4.3	Periprozedurale Komplikationen und Todesfälle	- 18 -
2.4.4	Vor Entlassung	- 18 -
2.4.5	Follow-up	- 19 -
2.4.5.1	Follow-up für Patienten 1-50	- 19 -
2.4.5.2	Telefon-Follow-up mittels standardisiertem Fragebogen für Patienten 1-180	- 19 -
2.4.5.2.1	Klinische Symptome	- 19 -
2.4.5.2.2	Weitere Krankenhausaufenthalte	- 19 -
2.4.5.2.3	Sterblichkeit	- 20 -
2.5	Statistik	- 20 -
3	Ergebnisse	- 21 -
3.1	Patientencharakteristika	- 21 -
3.2	Prozedurale Daten	- 23 -
3.3	Erfolg des Eingriffs	- 24 -
3.4	Periprozedurale Komplikationen und Mortalität	- 24 -
3.5	Mortalität im Verlaufsbeobachtungszeitraum	- 28 -
3.5.1	Sterblichkeit nach Krankenhauserlassung, nach 6 und 12 Monaten	- 28 -
3.5.2	Sterblichkeit nach Krankenhauserlassung, nach 6 und 12 Monaten, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg	- 29 -
3.5.3	Sterblichkeit nach Krankenhauserlassung, nach 6 und 12 Monaten, separiert nach EuroScore	- 29 -
3.6	Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Verlaufsbeobachtungszeitraum	- 31 -

3.6.1	Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit.....	- 31 -
3.6.2	Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg	- 32 -
3.6.3	Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, separiert nach EuroScore.....	- 32 -
3.7	Der NYHA-Status über 12 Monate nach Aortenklappen-Implantation	- 33 -
3.8	Echokardiographie der Klappe.....	- 34 -
3.8.1	Echokardiographie der gesamten Kohorte	- 34 -
3.8.2	Echokardiographie der Follow-up-Gruppe.....	- 35 -
3.8.2.1	Baseline der Follow-up-Gruppe 1-50	- 35 -
3.8.2.2	Echokardiographie der Follow-up-Gruppe 1-50.....	- 35 -
4	Diskussion	- 38 -
4.1	Basischarakteristika.....	- 38 -
4.2	Prozedurale Daten.....	- 38 -
4.3	Sicherheitsresultate	- 39 -
4.3.1	Mortalität, Re- Hospitalisierung und Ereignisfreies Überleben	- 39 -
4.3.1.1	Gesamtkohorte.....	- 39 -
4.3.1.2	Transapikale versus transfemorale Gruppe	- 41 -
4.3.1.3	Stratifizierung nach EuroScore.....	- 42 -
4.3.2	Blutung und Gefäßkomplikation	- 45 -
4.3.3	Akute Nierenschädigung	- 45 -
4.3.4	Schlaganfall.....	- 47 -
4.3.5	Schrittmacherrate.....	- 48 -

4.3.6	Endokarditis	- 48 -
4.3.7	Koronarverschlüsse und Myokardinfarkt	- 49 -
4.3.8	Weitere Aspekte	- 49 -
4.4	Wirksamkeitsresultate	- 51 -
4.4.1	NYHA und Lebensqualität	- 51 -
4.4.2	Echokardiographische Daten	- 52 -
4.5	Ausblick	- 53 -
4.6	Studienlimitierung	- 54 -
4.7	Fazit	- 54 -
5	Zusammenfassung.....	- 55 -
6	Anhang	- 57 -
6.1	EuroScore	- 58 -
6.2	STS-Score.....	- 59 -
6.3	Evaluationsbogen	- 61 -
6.4	Kontrollbogen TAVI-Studie.....	- 62 -
6.5	Telefonbogen TAVI-Studie	- 64 -
7	Literaturverzeichnis.....	- 65 -

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	American College of Cardiology
ACT:	Activated clotting time
AHA:	American Heart Association
AI:	Aortenklappeninsuffizienz
AK:	Aortenklappe
AÖF:	Aortenklappenöffnungsfläche
AS:	Aortenklappenstenose
BMI:	Body-Mass-Index
CK:	Creatinkinase
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP:	C-reaktives Protein
CW-Doppler:	Continuous Wave-Doppler
DES:	Drug eluting stent
DRG:	Diagnosebezogene Fallgruppen
EF:	Ejektionsfraktion
ESC:	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
EuroScore:	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation Score
FD:	Farbdoppler
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HZV:	Herzzeitvolumen
INR:	International normalized ratio
IQR:	Interquartile range (Interquartilsabstand)
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KI:	Konfidenzintervall
LA:	Linkes Atrium
LAA:	Left atrial appendage
LV:	Linker Ventrikel
LVEDD:	Left ventricular end diastolic diameter (linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser)

LVEDV:	Left ventricular end diastolic volume (linksventrikuläres enddiastolisches Volumen)
LVEF:	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD:	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV:	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVOT:	Left ventricular outflow tract (Linksventrikulärer Ausflußtrakt)
MACCE:	Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events
MI:	Mitralklappeninsuffizienz
MK:	Mitralklappe
MW:	Mittelwert
NT-proBNP:	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
NYHA:	New York Heart Association
PAVK:	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAPSys:	Pulmonal-arterieller systolischer Druck
PTCA:	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PW-Doppler:	Gepulster Doppler
STS-Score:	Society of Thoracic Surgeons Score
TAVI:	Transcatheter Aortic Valve Implantation (kathetergestützte Aortenklappenimplantation)
TEE:	Transesophageal Echocardiography (Transösophageale Echokardiographie)
TI:	Trikuspidalinsuffizienz
TK:	Trikuspidalklappe
TSH:	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TTE:	Transthoracic Echocardiography (Transthorakale Echokardiographie)
VARC:	Valve Academic Research Consortium
VHF:	Vorhofflimmern
Vmax:	Maximale Flussgeschwindigkeit
Vmean:	Mittlere Flussgeschwindigkeit, berechnet als $V_{max}/2$

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie, Spontanprognose und Diagnostik der Aortenklappenstenose

Die degenerative Aortenstenose ist das häufigste degenerative Klappenvitium in Europa und Nordamerika, deren Prävalenz bei Patienten über 65 Jahre bei ca. 2-7% liegt (Vahanian et al. 2012; Otto et al. 1999; Soler-Soler und Galve 2000). Dies liegt neben dem steigenden Alter der Bevölkerung auch an einer verbesserten medizinischen Versorgung, denn mehr Menschen erreichen ein Altersstadium, in dem eine Degeneration des Herzens einsetzt (Buellesfeld und Windecker 2011).

Laut ESC-Leitlinie wird bei allen symptomatischen Patienten mit schwerer Aortenstenose ein früher Aortenklappenersatz empfohlen (Vahanian et al. 2012).

Die Ätiologie der Aortenklappenstenose (AS) ist meist degenerativ. Die AS kann objektiv (z.B. je nach Ursache oder je nach Grad) oder subjektiv eingeteilt werden (z.B. ob der Patient symptomatisch oder asymptomatisch ist). Der Grad der Stenose kann- laut ESC-Leitlinie- mithilfe des CW-Dopplers durch die Druckgradienten ermittelt werden (maximaler und mittlerer), zudem muss die Klappenöffnungsfläche der Aortenklappe (AÖF) berechnet werden. Die Stenosen werden eingeteilt in verschiedene Grade: leicht-, mittel- oder hochgradige Stenosen.

Die jährliche Sterblichkeitsrate ohne Intervention differiert zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten; bei symptomatischen Patienten veröffentlichten Horstkotte und Loogen, dass bei ihren 55 Patienten mit schwerer Aortenstenose und Symptomen die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei 23 Monaten lag (Horstkotte und Loogen 1988).

Die Standardtherapie der symptomatischen Aortenstenose ist der operative Klappenersatz mit Öffnung des Thorax und Operation am offenen Herzen.

Generell wird die perioperative Sterbequote nach konventionellem Aortenklappenersatz zwischen 4% und 7% in Veröffentlichungen angegeben (Astor et al. 2000; Kvidal et al. 2000). Die 30-Tage-Mortalität bei über 80-jährigen Patienten nach klassischer Operation kann bei bis zu 9% liegen (Mortasawi et al. 2000).

Es gibt eine ansteigende Anzahl an Patienten bei denen eine Operation aufgrund eines zu hohen OP-Risikos oder ihres fortgeschrittenen Alters abgelehnt wird oder weil die Patienten eine Operation ablehnen (lung et al. 2005; Webb et al. 2006). In dem Artikel von lung wurden mehr als 1/3 aller Aortenstenose-Patienten trotz

bestehender Indikation keiner Operation zugeführt. Hauptgründe gegen eine Operation waren danach neben einem hohen Patientenalter die Komorbiditäten und ein zu hohes Operationsrisiko, entstanden durch kardiale Voroperationen.

Um eine Behandlungsstrategie auch für als inoperabel geltende Patienten zu ermöglichen, wurde ein minimal-invasiver Aortenklappenersatz von Cribier und seiner Arbeitsgruppe in 2002 entwickelt (Cribier et al. 2002). Sie nahmen einen anterograden transvenös transseptalen Aortenklappenersatz vor, ohne Eröffnung des Brustkorbs.

Webb und Kollegen folgten in 2005 mit dem retrograd-transarteriell transfemoralem Ersatz (Webb et al. 2006). Sie führten eine TAVI bei Patienten mit zu hohem Risiko für einen konventionellen Aortenklappenersatz durch.

Bei beiden Gruppen wurde nur eine eng eingegrenzte Patientengruppe mit einem kathetergestützten Aortenklappenersatz, also einer TAVI, behandelt.

1.2 Therapiestrategie der Aortenklappenstenose nach aktueller Leitlinie

1.2.1 Konservative medikamentöse Therapie

Die Richtlinien geben vor, bei welchem Grad der Aortenklappenstenose eine konservative Therapie vorgenommen werden sollte unter Berücksichtigung von Grad, Ursache und Reversibilität der Stenose.

Dies gilt für alle asymptomatischen Patienten, alle Patienten mit einer leichten Aortenstenose und alle symptomatischen Patienten, die aufgrund ihres hohen Operationsrisikos oder aufgrund bestimmter Komorbiditäten als inoperabel eingestuft werden (Vahanian et al. 2012).

Normalerweise erfolgt eine Gesamtschau aller objektiven und subjektiven Parameter eines Patienten unter Berücksichtigung aller aktuellen Richtlinien. Je nach Klassifikation wird dem Patienten die für ihn beste Therapie vorgeschlagen.

Die Prognose für konservativ therapierte, symptomatische Patienten ist schlecht (Ross und Braunwald 1968; Vahanian et al. 2012).

Neben der konventionellen Chirurgie gibt es für Patienten in palliativen Lebensstadien die Möglichkeit, mittels einer perkutanen Ballonvalvuloplastie ihre Lebensqualität zu verbessern; nach zwei Studien lebten zwölf Monate nach dem Eingriff noch 25%-46% dieser Patienten (Lieberman et al. 1995; Otto et al. 1994). Ursache dieser geringen Überlebensraten kann eine Manipulation an einer

kalzifizierten Herzklappe sein, die zu Embolisationen führen kann. Dieses Verfahren ist nicht in der Lage, die Sterblichkeitsrate in großem Umfang zu senken.

1.2.2 Konventionelle Chirurgie

Laut Richtlinien sollen Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose, aufgrund der schlechten Spontanprognose, operiert werden (Vahanian et al. 2012).

Ausgenommen sind Patienten mit bestimmten Komorbiditäten oder einem hohen operativen Risiko, wie oben erwähnt (Vahanian et al. 2012).

Alle genannten chirurgischen Verfahren erfordern eine Thorakotomie sowie eine Kardioplegie mit extrakorporaler Zirkulation.

Die operative Mortalität beträgt 1-3% für Patienten unter 70 Jahren und 4-8% für Ältere (Iung et al. 2003).

1.2.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Cribier entwickelte als Erster einen minimal-invasiven Aortenklappenersatz, und zwar anterograd-transvenös (Cribier et al. 2002; Cribier et al. 2004), um diese hohe Sterblichkeitsrate zu senken.

Bei dieser Technik wird zuerst über die Vena femoralis ein Katheter eingebracht, danach erfolgt eine transseptale Punktion und eine Dilatation des interatrialen Septums, der Operationsweg ist damit risikoreich (Vahanian et al. 2007).

In der klinischen Anwendung sind heute Verfahren nach Webb: ein retrograd-transarterieller transfemoraler Aortenklappenersatz und ein anterograd transapikaler Ersatz (Webb et al. 2006).

Ein kathetergestützter Aortenklappenersatz ist auch über einen subklavikulären Zugang möglich (Grube et al. 2006; Grube et al. 2008).

Vorteile dieser kathetergestützten Verfahren sind, dass man am schlagenden Herzen behandelt, und dabei weder eine Herz-Lungen-Maschine noch eine Thorakotomie oder eine Kardioplegie benötigt.

Der Nachteil ist jedoch, dass eine Korrektur der Klappenposition mit den bislang verfügbaren Klappenmodellen nach ihrer Freisetzung nicht mehr möglich war. Sollte also nach dem ersten Einsatz eine zu hohe Insuffizienz der Klappe erhalten bleiben, findet eine 2. Ballondilatation statt. Ist diese ebenfalls erfolglos, erfolgt danach ein

Klappenersatz im Klappenersatz (*valve-in-valve*). Neuere Klappenmodelle sollen diese Probleme lösen, stehen aber erst seit kurzem zur Verfügung und wurden in der vorliegenden Studie nicht verwendet. Weitere Gefahren liegen in einer möglichen Embolisation, einer Gefäßverletzung und einer Ventrikelperforation und einem Verschluss der Koronargefäße.

Mittlerweile führen weltweit viele Kliniken diese Verfahren durch, und es gibt viele Publikationen zum kathetergestützten Aortenklappenersatz.

Die Vorteile des TAVI-Verfahrens werden u.a. durch die randomisierten PARTNER-A- und -B-Studien bestätigt (Leon et al. 2010; Smith et al. 2011).

Leon und Kollegen untersuchten in der PARTNER-B-Studie 358 als inoperabel eingestufte Patienten mit einer symptomatischen Aortenstenose und verglichen zwischen Patienten, die eine transfemorale TAVI erhielten und solchen, die konservativ sowie mittels Ballonvalvuloplastie therapiert wurden (Leon et al. 2010). Neben dem Überleben wurde nach symptomatischen Herzbeschwerden nach zwölf Monaten gefragt. Ebenso wurden schwere Komplikationen ermittelt wie Schlaganfall und schwere Gefäßkomplikationen nach 30 Tagen.

Dabei zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der mittels TAVI behandelten Patienten (Überlebensraten nach zwei Jahren 56,6% versus 32%, $p < 0,001$; Makkar et al. 2012) sowie eine geringere Anzahl an erneuten Krankenhauseinweisungen und symptomatischen Herzbeschwerden und eine Verbesserung der Hämodynamik. Allerdings traten bei den transfemorale TAVI-Patienten mehr Schlaganfälle und schwere Gefäßkomplikationen auf.

Smith und Kollegen verglichen in der PARTNER-A-Studie Hochrisiko-Patienten, die eine TAVI erhielten mit solchen, die einen herkömmlichen chirurgischen Klappenersatz erhielten. Es gab transfemorale und transapikal durchgeführte TAVI. Sie ermittelten die Überlebensrate nach einem Jahr, schwere Komplikationen (wie einen Schlaganfall, alle schweren Gefäßkomplikationen nach 30 Tagen), Komplikationen wie schwere Nachblutungen und neu aufgetretenes Vorhofflimmern. Es gab mehr periprozedurale Komplikationen bei den TAVI-Patienten als bei den herkömmlich operierten.

Nach zwölf Monaten gab es aber bei Smith et al. keinen signifikanten Unterschied der Gruppen mehr. Die 1-Jahres-Überlebensraten der beiden Gruppen waren letztlich ähnlich.

Hinsichtlich des Langzeitüberlebens konnte eine Nicht-Unterlegenheit der kathetergestützten Aortenklappenimplantation gegenüber der konventionellen Chirurgie gezeigt werden.

Kodali et al. berichteten 2012 über 2-Jahresüberlebensraten von 66,1% nach TAVI versus 65% nach klassischer chirurgischer OP ($p=0,78$). Beide Gruppen waren auch gleich gut bei der Reduzierung kardialer Symptome und bei der Verbesserung der Hämodynamik des Klappenersatzes. Es gab aber nach TAVI mehr Schlaganfälle als nach OP (4,6% versus 2,4%, $p=0,12$), und die paravalvuläre AI war signifikant größer als nach OP.

Zusammenfassend betrachtet ist TAVI der konservativen Therapie überlegen und zumindest bei Hochrisikopatienten der konventionellen Chirurgie ebenbürtig, so dass TAVI-Patienten etwa genauso lange überleben wie herkömmlich Operierte.

Die meisten bisherigen Publikationen beinhalten lediglich Überleben und Komplikationen (Smith et al. 2011; Zahn et al. 2011).

Für welche Patientengruppen der kathetergestützte Aortenklappenersatz den höchsten Nutzen bringt, war bisher wenig erforscht und sollte daher Ziel dieser Arbeit sein, was nötig ist, da die Eingriffe in Deutschland nun über eine DRG abgerechnet werden (www.trillium.de/fileadmin/pdf_archiv_2011/S016-027_1_2011_Medizin.pdf; 16-27).

1.3 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es nun, die Patientengruppen zu ermitteln, welche am meisten von einem kathetergestützten Aortenklappenersatz profitieren. Dafür haben wir die Patienten in unterschiedliche Gruppen eingeteilt und untersucht. Eine Einteilung erfolgte anhand der Risikostratifizierung nach dem präoperativen logistischen EuroScore, eine weitere anhand des Zugangsweges. Untersucht wurden langfristige Mortalität und Morbidität.

Zudem wurden Nutzen, Sicherheit und Langzeiteffektivität dieser Gruppen separat beurteilt, um den optimalen Nutzen für jeden einzelnen Patienten im Vergleich zum konventionellen Verfahren zu ermitteln.

Es wurde analysiert, ob sich der Zustand der Patienten nachhaltig verbesserte.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie untersuchte 180 Patienten, die zwischen August 2008 und Dezember 2010 im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation erhalten haben.

Ziel der retrospektiven Beobachtungsstudie war primär, Sicherheit und Langzeiteffektivität dieser Methode an einem Zentrum zu evaluieren, welches diese neu etablierte und die Patientengruppe mit dem höchsten Nutzen zu ermitteln. Eingeschlossen wurden die ersten 180 konsekutiven Patienten, die an unserem Zentrum aufgrund einer schweren Aortenklappenstenose mit Symptomen mittels TAVI behandelt wurden (entweder transfemoral oder transapikal). Sie wurden i. d. R. zwölf Monate beobachtet, und es wurden Evaluationsdaten mit den periprozeduralen Daten und den Behandlungsergebnissen verglichen.

Primär klinischer Endpunkt war die Gesamtmortalität im Verlaufsbeobachtungszeitraum; sekundärer Endpunkt war die erneute Hospitalisierung aus kardiovaskulärer Ursache. Beide Endpunkte wurden vom Valve Academic Research Consortium empfohlen (VARC, Leon et al. 2011). VARC definierte einheitliche Endpunkte für eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen TAVI-Studien. Diese Endpunkte ermittelten wir. Für die Follow-up-Gruppe wurden Komplikationen anhand der MACCE-Ereignisse (*major adverse cardiovascular* und *cerebrovascular events*) erhoben (jede Todesart, jeder Krankenhausaufenthalt, Apoplex, Myokardinfarkt und Klappen-assoziierte Komplikationen, worunter Endokarditis, Re-Intervention, Thrombose und Prothesenfehlfunktionen gehören) (Leon et al. 2011; Kappetein et al. 2012).

Damit die Prozedur als erfolgreich bewertet wurde, mussten folgenden Kriterien erfüllt sein: der Patient musste den Eingriff überleben und eine Klappenprothese erfolgreich implantiert worden sein, so dass eine Klappe in einer Klappe (*valve-in-valve*) als nicht erfolgreich gewertet wurde.

Die Patienten erhielten vor dem geplanten Eingriff zunächst ein Screening, um Evaluationsdaten zu gewinnen. Neben einer klinischen Untersuchung des jeweiligen Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese, die Bestimmung bestimmter Blutwerte (wie NT-proBNP) und ein TTE bzw. TEE. Berechnet wurden hier EuroScore und der STS-Score für das Mortalitäts- und Komplikations-Risiko des

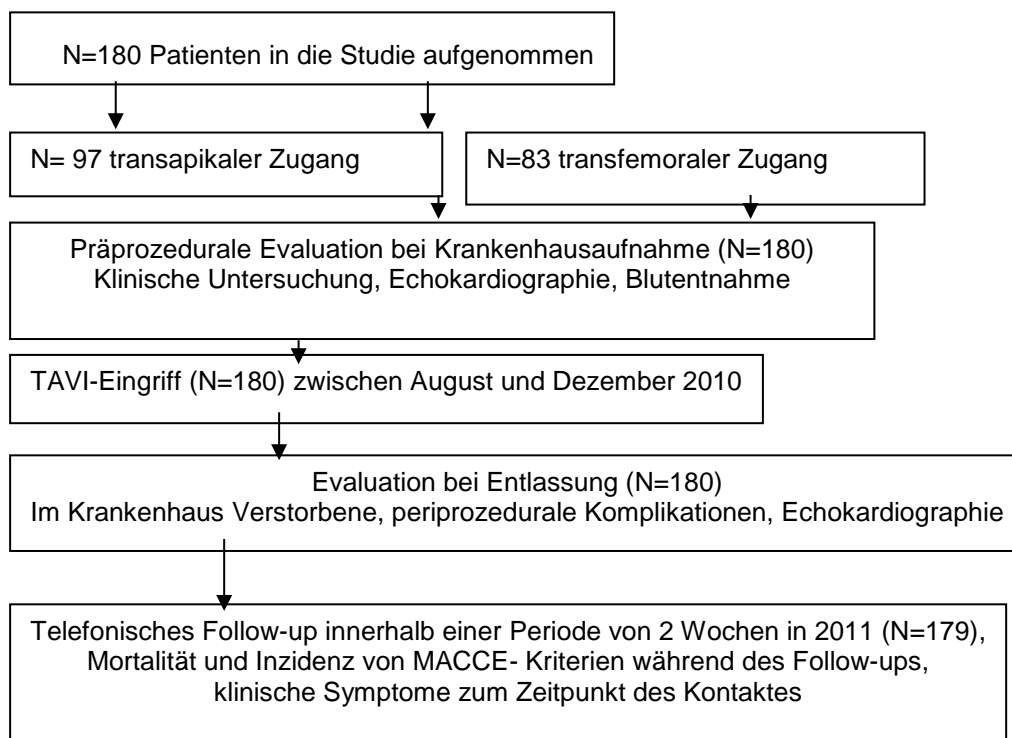
jeweiligen Patienten. Alle Patienten benötigten eine Koronarangiographie, um das Vorliegen einer KHK auszuschließen. Alle Daten der Patienten wurden in einem Evaluationsbogen vermerkt (siehe 7.2), welcher Entscheidungsgrundlage für die Herzkonferenz war. Für jeden einzelnen Patienten wurde in der Herzkonferenz besprochen, ob er die Kriterien für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erfüllen würde und ob der Eingriff für ihn am mutmaßlich Besten wäre.

Das periprozedurale Geschehen und die eingriffsbedingten Komplikationen wurden nach den VARC-Definitionen (Leon et al. 2011) erfasst und klassifiziert.

Zum Entlassungszeitpunkt wurde die Echokardiographie (TTE) erneut durchgeführt sowie periprozedurale Komplikationen und die Sterblichkeit im Krankenhaus erhoben.

Bei den ersten 50 Patienten wurde, sofern möglich, ein klinischer Follow-up nach zwölf Monaten gemacht. Dazu gehörte eine erneute klinische Untersuchung, ein weiteres TTE und eine erneute Bestimmung der vorgesehenen Blutwerte.

Tabelle 1: Studiendesign (Puls, Viel et al. 2012)



Alle Patienten wurden zudem regelmäßig telefonisch kontaktiert. Innerhalb einer Periode von zwei Wochen im Jahr 2011 wurden im Rahmen eines telefonischen Follow-ups anhand eines standardisierten Fragebogens ihre Symptome (einschließlich

des NYHA-Status), der aktuelle Gesundheitszustand sowie kardiovaskulär und zerebrovaskulär bedingte erneute Krankenhausaufenthalte und deren Ursachen abgefragt (MACCE, *major adverse cardiovascular and cerebrovascular events*). Ggf. wurden Informationen zu Todeszeitpunkt und Ursache bei Angehörigen, Hausärzten und betreuenden Kliniken eingeholt, inkl. der entsprechenden Arztbriefe.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt und die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten zur Studienteilnahme wurde eingeholt.

2.2 Indikationsstellung und Patientenkollektiv

2.2.1 Signifikante, degenerative Aortenklappenstenose

Jeder Patient musste eine signifikante, degenerative Aortenklappenstenose haben, was mittels Echokardiographie, u.a. anhand der American College of Cardiology/ American Heart Association's (ACC/AHA)-Klappen-Leitlinien, ermittelt wurde.

2.2.2 Weitere Voruntersuchungen

2.2.2.1 Labordiagnostik

Die Patienten erhielten eine Blutabnahme zur Bestimmung ihres Kreatinin-Wertes, es wurden die Gerinnungsparameter INR und Quick bestimmt, ein kleines Blutbild abgenommen, die Elektrolyte gemessen (Schwerpunkt Kalium und Calcium) sowie CK, CRP und TSH bestimmt und NT-pro-BNP.

Bei NT-pro BNP (*N-terminal prohormone of brain natriuretic peptid*) handelt es sich um einen Herzmarker, der sich bei zunehmender Herzinsuffizienz erhöht. Es ist ein Peptid, welches in den Myozyten der Vorhöfe physiologisch auf einen Dehnungsreiz hin synthetisiert wird. Je höher der Wert im Plasmaspiegel gemessen wird, desto schlechter ist i. d. R. die Prognose für den Patienten (Bhalla et al. 2004). Der Wert korreliert positiv mit dem NYHA-Stadium, dem LVEDV und dem LVESV und ist ein Marker für den Umfang des Remodelling des linken Ventrikels (Yusoff et al. 2006). Das NT-pro BNP wurde vor dem Eingriff und als Verlaufsparemeter bestimmt.

2.2.2.2 TTE und TEE

Für die Durchführung der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographien (TTE, TEE) wurden Echokardiographiegeräte der Hersteller Philipps (Sonos-5500) und GE (Vivid E 9) mit verschiedenen dazugehörigen

Schallköpfen verwendet. Die Analyse der Echobilder erfolgte mittels der Leitlinien der American Society of Echokardiography.

Die Ejektionsfraktion und die linksventrikulären Volumina wurden mit der biplanaren Methode nach Simpson bestimmt (Lang et al. 2005). Erhoben wurden die AÖF, der Grad der Aortenstenose, der Grad der AI, MI und TI, das LVEDV, LVESV, der LVEDD, LVESD und die EF, der PAPSys, der Vmax und Vmean.

Es wurde auch der AortenAnulus in einer parasternalen Langachse auf Höhe der Klappe gemessen. Die TEE wurden im B-Mode (2D) mit und ohne Farbdopplertechnik bestimmt (digital). Die Weite des Anulus wurde im sog. LVOT-Blick gemessen (110°-130°), mit maximaler Weite in der Systole. Sie wurde vom LVOT-Diameter unterschieden. LAA-Thromben mussten ausgeschlossen werden. Die TTE wurden ebenfalls in den Standardachsen in 2D und FD dargestellt und die AÖF wurde nach der Kontinuitätsgleichung berechnet.

Mittels des CW- und des PW-Dopplers wurde meist von apikal die Blutströmungsgeschwindigkeit der AK, MK und TK ermittelt, um die diastolische Funktion des linken Ventrikels zu beurteilen, Klappenstenosen zu quantifizieren und den Pulmonalarteriendruck zu bestimmen (Böhmeke und Doliva 2004).

2.2.2.3. Sonstige apparative Untersuchungen

EKGs wurden mit zwölf Ableitungen geschrieben. EKG und Dopplersonographie der Carotiden wurden lege artis durchgeführt.

Vor einer geplanten TAVI wurde zum Ausschluss relevanter Koronarstenosen bzw. ggf. als deren Therapie eine Koronarangiographie durchgeführt. Weiterhin wurden der Abstand der Koronargefäße zum AortenAnulus sowie die Weite des Anulus selbst bestimmt. Es wurde ermittelt, dass die Beckengefäße nicht verkalkt und ausreichend groß für das Durchschieben eines Katheters mit Klappenersatz waren. Zudem musste ein ausreichender Sicherheitsabstand zwischen Koronargefäßen und Aortenklappe vorliegen, die Koronargefäße sollten möglichst über 10 mm oberhalb der Aortenklappe liegen, damit die Koronargefäße nach Prothesenimplantation nicht verlegt werden konnten. Es wurde auch ermittelt, wie groß die Insuffizienz der Klappe war.

In gleicher Sitzung erfolgte eine Becken-Bein-Angiographie zur Beurteilung von Größe, Kalzifizierung und Stenosegrad.

2.2.3. Herzkonferenz

Für jeden einzelnen Patienten wurde in der Herzkonferenz besprochen, ob er die Kriterien für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erfüllen würde. Die Herzkonferenz ist multidisziplinär (Teilnehmer sind u.a. Kardiologen und Herzchirurgen des Herzzentrums Göttingen), wie empfohlen (Vahanian et al. 2008), und entscheidet für jeden Patienten entsprechend den aktuellen Leitlinien (Vahanian et al. 2012). Die Konferenz berücksichtigte neben dem operativen Risiko den voraussichtlichen Nutzen für jeden Patienten, und ob dessen Anatomie geeignet für den Eingriff war.

2.2.3.1 NYHA-Status

Jeder Patient musste mindestens ein NYHA-Stadium 2 oder größer haben. Der Status wurde mittels Befragung der Patienten zur Evaluation und postprozedural am Telefon erhoben; wie genau äußerten sich Beschwerden bei Belastung (wie viele Stockwerke konnten die Patienten steigen und wie viele Meter in der Ebene gehen?).

2.2.3.2 Ausschluss von Kontraindikationen

Ein AortenAnulus über 27 mm war i. d. R. ein Ausschlussgrund für diese Studie, weil wir nur eine Klappengröße von max. 29 mm verwenden konnten.

Ein Alter der Patienten unter 75 Jahre war i. d. R. ein Ausschlussgrund, da man bisher nur von ca. fünf Jahren Haltbarkeit der Klappe weiß (Toggweiler et al. 2013). Es sei denn die Lebenserwartung war aus anderen Gründen eingeschränkt.

Weitere absolute Ausschlussgründe waren: eine nicht ausreichende Kalzifikation der nativen Aortenklappe, damit die Klappenprothese genug Halt finden konnte und ein zu geringer Abstand der Koronargefäße zur Klappe, sonst bestand die Gefahr, dass die Prothese die Koronargefäße hätte verlegen können. Eine aktive Endokarditis war ebenfalls eine Kontraindikation.

2.2.4 Abschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos anhand gängiger herzchirurgischer Risikomodelle

Jeder für eine TAVI akzeptierte Patient musste ein hohes Operationsrisiko haben. Die Beurteilung, ob ein solches Risiko vorlag, erfolgte nach klinischer Einschätzung der Herzkonferenzteilnehmer unter Berücksichtigung des logistischen EuroScore und des STS-Scores sowie den Risiken und potentiellen Nutzen für den betroffenen

Patienten entsprechend den Empfehlungen der European Society of Cardiology (Vahanian et al. 2012).

Der berechnete EuroScore musste für die Patienten in der Regel mindestens bei 20% liegen, nach STS-Score mindestens bei 10%.

2.2.4.1 Logistischer EuroScore 1

Der logistische EuroScore ist eine Prozentangabe zur Abschätzung der perioperativen Mortalität von Patienten, die herzchirurgisch behandelt werden. Er beruht auf Empfehlung der ESC (Vahanian et al. 2012), wird anhand von 17 signifikanten Risikofaktoren berechnet (siehe Anhang 7.1) und gibt die geschätzte 30-Tage-Mortalität an (Nashef et al. 1999; Roques et al. 1999; Roques et al. 2003).

Der logistische EuroScore wurde zunächst für Bypassoperationen konzipiert und gilt von seiner Vorhersagekraft für das untersuchte Kollektiv von Patienten mit Aortenstenose als deutlich eingeschränkt. Im Rahmen einer TAVI war dies zum Zeitpunkt der Studie kaum untersucht.

Die Patienten wurden zur Untersuchung von Mortalität und Morbidität im Follow-up noch einmal nach präoperativen logistischen EuroScore unterteilt, um zu ermitteln, welche Gruppe am längsten nach der kathetergestützten Aortenklappenimplantation den Eingriff überlebte und am längsten ohne Komplikationen oder weitere Krankenhausaufenthalte war.

Die sog. *cut-offs* für das Follow-up erfolgten auf aktuellen Leitlinien basierend bei >40%, 20-40% oder <20% und über 80 Jahren (Vahanian et al. 2008).

2.2.4.2 STS-Score

Der STS-Score berechnet und schätzt ebenfalls das 30-Tage-Risiko für herzchirurgische Patienten ein. Er ist differenzierter als der EuroScore, indem er u.a. das Risiko zwischen verschiedenen Eingriffen unterscheidet, wofür er deutlich mehr Informationen als der EuroScore benötigt.

Mit ihm kann man unterschiedliche Risiken berechnen, nicht nur die Mortalität, sondern auch bestimmte Komplikationen wie Nierenversagen.

Für die ersten 50 Patienten wurde der STS-Score online mittels des STS-Rechners berechnet (<http://riskcalc.sts.org/STSTWebRiskCalc273>).

2.2.5 Entscheidungskriterien für einen transfemorale versus transapikale Ersatz

2.2.5.1 Entscheidungskriterien für einen transfemorale Ersatz

Einen transfemorale Ersatz erhielten die Patienten, wenn keine wesentliche periphere arterielle Verschlusskrankheit vorlag und der Gefäßdurchmesser im Zugangsweg ausreichend war. Bei einigen Patienten wurde der transfemorale Zugangsweg auch gewählt wegen der nicht unbedingt erforderlichen Intubationsnarkose, was weniger invasiv ist.

2.2.5.2 Entscheidungskriterien für einen transapikale Ersatz

Alle Patienten mit peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen (pAVK) oder mit einem zu geringen Gefäßdurchmesser im Zugangsweg, erhielten einen transapikale Ersatz. Auch wenn die Gefahr bestand, dass die Arteria femoralis aufgrund von Verkalkungen hätte einreißen können durch eine Manipulation mittels des Katheters, entschied man sich für einen transapikale Ersatz.

2.3 Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Im Rahmen der Studie wurden Patienten transapikal oder transfemorale mit den zum Zeitpunkt des Studiendesigns für Deutschland zugelassenen TAVI-Prothesen behandelt: Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, Kalifornien, USA) und CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA).

2.3.1 Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve

Ein Teil der Patienten erhielt eine Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve (Edwards Lifesciences Inc., Irvine, Kalifornien, USA).

Das Verfahren wurde von Webb et al. 2008 beschrieben, dabei handelt es sich um eine ballonexpandierende, biologische Klappe aus Rinderperikard in klappentragendem Stent.

Diese Klappe wurde sowohl transapikal als auch transfemorale verwendet. Ab Patient Nummer 115 wurde die Edwards SAPIEN XT, eine Weiterentwicklung der Klappen verwendet. Es wurden Edwards SAPIEN-Klappen mit einem Durchmesser von 23 mm oder 26 mm verwendet. Welche verwendet wurde, orientierte sich am Anulus der Aorta des Patienten.

2.3.2 CoreValve Revalving-System

Manche Patienten erhielten ein CoreValve Revalving-System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA), welches nur transfemoral verwendet wurde. Die Klappe ist eine selbstexpandierende, biologische Klappe aus Schweineperikard in einen Nitinolstent (Grube et al. 2006).

2.3.3 Implantationsverfahren

2.3.3.1 Gemeinsamkeiten der verschiedenen Implantationsverfahren

Die Durchführung der Eingriffe wurde häufig beschrieben (Grube et al. 2006; Lichtenstein et al. 2006; Buellesfeld und Windecker 2011; Webb et al. 2006) und dementsprechend auch bei uns im Hause umgesetzt. Es soll aber zur Veranschaulichung kurz beschrieben werden: Bei den Eingriffen waren immer ein Herzchirurg sowie ein Kardiologe, ein Kardioanästhesist und mehrere Fachpflegekräfte zugegen. Zu Anfang war auch ein Mitarbeiter der Firma Edwards bzw. Medtronic anwesend. Soweit erforderlich, wurden die Eingriffe unter Intubationsnarkose durchgeführt.

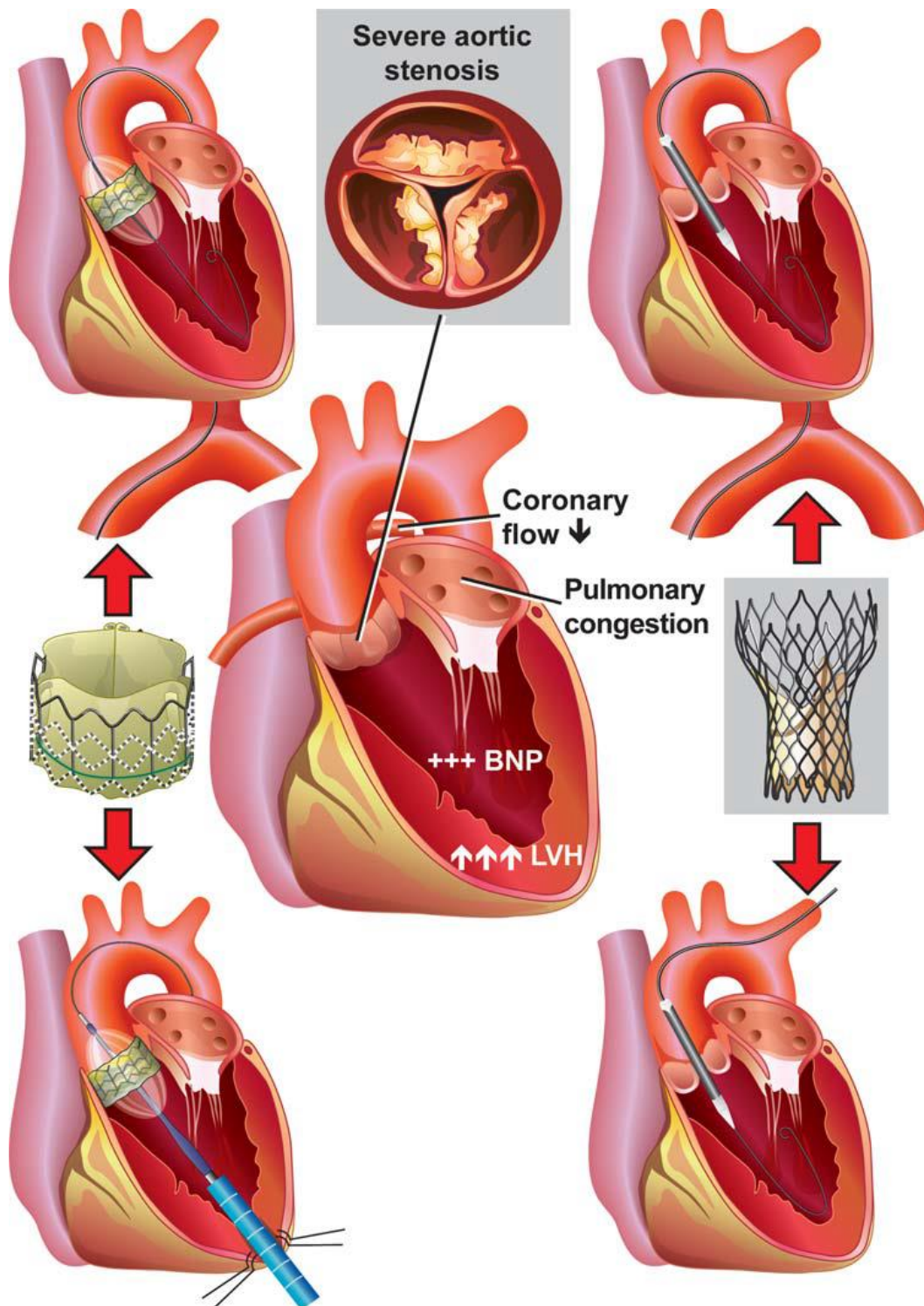
Die Haut und die Arteria femoralis wurden eröffnet, an der Eintrittsstelle der Arteria femoralis das Gefäß leicht geweitet, eine Schleuse in das Gefäß gelegt und ein Diagnostik-Katheter durch diese Schleuse durch die Haut durchgeschoben.

Die Klappenprothese wurde mittels eines speziell dafür vorgesehenen Gerätes auf den jeweiligen Führungskatheter gebracht; Retroflex3, NovaFlex und NovaFlex+ als Führungskatheter für transfemorale Eingriffe oder Ascendra2 für Transapikale. Danach wurde die zusammengefaltete Edwards-Klappe, mit Hilfe des Führungskatheters mittels eines Drahtes, durch die native Herzklappe durchgeschoben bis sie in der Mitte der Höhe der nativen Aortenklappe und deren Kalzifikation liegen blieb. Die Klappe wurde dafür zwischen die Marker des Führungsdrahtes geschoben. Eine Valvuloplastie unter *rapid pacing* erfolgte zur Minimierung des kardialen Auswurfs. Die Prothese verdrängte die native Klappe an den Rand und fand in der Kalzifikation der nativen Klappe Halt. Ob die Klappe richtig lag, wurde angiographisch und echokardiographisch kontrolliert. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Koronararterien nicht verschlossen wurden.

Alle transfemorale Eingriffe wurden im Hybrid-Katheterlabor des Herzzentrums der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

Abbildung 1: Schwere Aortenstenose und Zugangsverfahren (Buellesfeld und Windecker 2011: Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Oxford University Press Verlags.)

Links: Edwards SAPIEN-Klappe (oben transfemorale, unten transapikale). **Rechts:** Medtronic CoreValve-Klappe (oben transfemorale, unten über die A. subclavia).



2.3.3.2 Spezielle Techniken bei den jeweiligen Zugangswegen

2.3.3.2.1 Retrograder transfemoraler Ersatz mit dem Edwards SAPIEN-System

Der retrograde transfemorale Ersatz wurde von Webb et al. 2006 ausführlich beschrieben und wird zum Verständnis wiedergegeben.

Bis Mai 2010 wurde meistens der Retroflex3 Führungskatheter (22 oder 24 French) verwendet. Der Eingriff erfolgte unter Vollnarkose, da das Gefäß chirurgisch freigelegt werden musste. Ab Mai 2010 wurde der kleinere NovaFlex-Führungskatheter (18 oder 19 French) verwendet. Das zunächst verwendete NovaFlex wurde später durch NovaFlex+ ersetzt. Der Eingriff mit NovaFlex und NovaFlex+ erfolgte häufig unter Analgosedierung und als rein interventionelles Verfahren. 18 French wurde für die 23 mm Edwards-Klappe verwendet und 19 French für die 26 mm Edwards-Klappe. Bei diesem Verfahren wurde ein Ballon über den Führungsdraht vorgeschoben, um die native Aortenklappe zu dilatieren unter *rapid pacing*; es wurde zwischen 180 und 200 bpm stimuliert. Während des Vorgangs wurde die Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve und das Einführungssystem vorbereitet. Über den Führungskatheter schob der Kardiologe die Klappenprothese von der Leiste über den Aortenbogen in die Aorta ascendens.

Abbildung 2: Positionierung der Edwards SAPIEN-Klappe (Webb et al. 2006:

Die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Lippincott Williams & Wilkins Verlags.) Positionierung anhand der natürlichen Kalzifikation der Aortenklappe und anschließende Expansion der Klappe



Arterieller Zugang und Verschluss wurden bei dem Retroflex 3-Führungskatheter bis Mai 2010 von einem Herzchirurgen durchgeführt. Danach erfolgte der Verschluss bei

NovaFlex und NovaFlex+ mit dem Verschlusssystem Prostar XL (Abbott Vascular, Chicago, Illinois, USA).

2.3.3.2.2 Antegrader transapikaler Ersatz mit dem Edwards SAPIEN-System

Der antegrade transapikale Ersatz kann näher nachgelesen werden bei Lichtenstein et al. 2006.

Auf Höhe des 6. Interkostalraums links im Bereich der Herzspitze nahm der Herzchirurg einen ca. 6 cm großen Schnitt vor. Zwei Rippenspreitzer wurden in den Schnitt eingelegt, um diesen aufzudehnen und Zugang zum Perikard zu erhalten. Das Perikard wurde eröffnet und die Schnittränder mit Fäden an den Seiten fixiert. Danach wurde eine Elektrode ins Epikard eingebracht, die für das *rapid pacing* nötig war. Zwei konzentrische Tabaksbeutelnähte wurden im Myokard platziert, mit einer Nadel wurde innerhalb der Tabaksbeutelnähte eingestochen.

Es wurde ein beweglicher Führungsdraht in den Ventrikel eingebracht und bis in die aufsteigende Aorta vorgeschoben. Eine 7 French-Schleuse wurde über den Führungsdraht vorgeschoben und ein diagnostischer Katheter wurde eingebracht. Im Anschluss wurde ein beweglicher Führungsdraht über den diagnostischen Führungskatheter eingelegt. Die 7 French-Schleuse wurde dann gegen eine 14 French-Schleuse ausgetauscht. Über die größere Schleuse wurde nun ein Ballonkatheter vorgeschoben, den man benötigte um eine Ballondilatation im nativen Aortenklappenring durchzuführen. Dilatiert wurde die native Aortenklappe unter Kontrastmittelgabe und Röntgen; das Kontrastmittel wurde über einen in die Arteria femoralis eingebrachten Katheter gegeben. Danach wurden der Ballonkatheter entfernt und die 14 French-Schleuse und gegen die Ascendra-Einführungsschleuse ausgetauscht.

Während dieses Vorgangs wurde die Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve vorbereitet. Der Führungskatheter wurde in einen Lader gesteckt. Das Einbringsystem wurde von dem Herzchirurgen über den Führungsdraht eingebracht und der Lader verschlossen. Das System musste danach entlüftet werden.

Der Führungskatheter wurde über einen Handgriff bedient. Lag die Klappe richtig, wurde die Klappe vom Führungskatheter gelöst und dieser zurückgezogen.

Schleusen und Draht wurden entfernt und die Tabaksbeutelnähte wurden zusammengezogen und vernäht, die Fäden abgeschnitten. Das Perikard wurde

zugenäht, Thorax-Drainagen gelegt und die Rippenspreizer entfernt. Der Hautschnitt wurde subkutan vernäht und kutan getackert.

2.3.3.2.3 CoreValve Revalving-System

Das CoreValve Revalving-System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) ist in den Größen 26 mm und 29 mm verwendet worden, mit einem 18 French-Einführungskatheter. Das Verfahren wurde von Grube et al. in 2006 beschrieben, es ist nur zugelassen für den transarteriellen Gebrauch und wurde auch nur so verwendet. Die Klappe ist selbstexpandierend und der Eingriff- abgesehen von der Expansion- äquivalent zu dem der ballonexpandierenden Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve, wie zuvor beschrieben.

Der Nitinolstent entfaltete sich bei Rückzug der äußeren Applikationsschleuse selbst. Die Implantation erfolgte immer rein interventionell unter Analgosedierung.

2.3.4 Periprozedurales Management

Während des Implantationsvorgangs wurde Heparin verabreicht, um die *activated clotting time* (ACT) über 250 sec. anzuheben. Alle Patienten erhielten prozedural bis zwei Tage postprozedural 2 g Cefazolin als Endokarditisprophylaxe. Sie sollten nach Entlassung eine Antikoagulation bzw. Plättchenhemmung einnehmen.

Besaßen die Patienten keine Indikation zur oralen Antikoagulation, erhielten sie 100 mg ASS lebenslang und zusätzlich 75 mg Clopidogrel für sechs Monate (bzw. zwölf Monate bei Z.n. DES).

Bestand eine Indikation zur oralen Antikoagulation (z.B. bei Vorhofflimmern), erhielten sie Marcumar (INR 2.0 bis 2.5 sowie höher bei Mitralklappenersatz) und zusätzlich 100 mg ASS für sechs Monate. Eine Kombination der drei Präparate sollte nur in Ausnahmefällen erfolgen.

2.4 Datenerhebung

2.4.1 Baseline

Neben Alter, Geschlecht und BMI wurden Risikofaktoren, Echodaten und Komorbiditäten erhoben.

Zu den Komorbiditäten wurde die EF ermittelt und ob eine koronare Herzerkrankung vorlag. Es wurde ermittelt, ob zuvor eine PTCA, eine Bypassoperation, eine Aortenbioprothese oder eine andere Thorakotomie erfolgt war.

Weitere ermittelte Komorbiditäten waren: Porzellanaorta, periphere Verschlusskrankheit, vorheriger ischämischer Schlaganfall, chronische Lungenerkrankungen und Diabetes mellitus. Das NYHA-Stadium jedes Patienten und seine Nierenfunktion (anhand der GFR) wurden ermittelt und für jeden Patienten das Operationsrisiko nach logistischer EuroScore und STS-Score berechnet. Dokumentiert wurden auch Ödeme, Ergüsse, feuchte Rasselgeräusche und Synkopen.

2.4.2 Periprozedurales Management

Für das periprozedurale Management dokumentierten wir neben der Prozedurzeit, die Durchleuchtungszeit, die Kontrastmittelmenge und den Prothesentyp. Wir ermittelten die Tage bis zur Entlassung und ob eine Vollnarkose und eine Sedierung erfolgten.

Periprozedural wurde weiterhin dokumentiert, ob eine zweite Prothese in die erste implantiert werden musste (*valve-in-valve*) sowie alle entstandenen Komplikationen anhand der VARC-Kriterien ermittelt (Leon et al. 2011).

2.4.3 Periprozedurale Komplikationen und Todesfälle

Bei der Beurteilung von Komplikationen anhand der VARC-Kriterien (Leon et al. 2011) wurde periprozedural als Endpunkt ermittelt, ob ein Myokardinfarkt vorlag, ein Apoplex, eine TIA, ein Nierenversagen, Blutungskomplikationen (Hämatome und Nachblutungen), Komplikationen an den Gefäßen oder am Zugangsweg, eine Herzbeutelampnade, eine Re-Operation und deren Ursache und neues Auftreten von Herzrhythmusstörungen.

Zudem wurden die klappenassoziierten Komplikationen wie Prothesendysfunktion, Reizleitungsstörungen, Thrombose der Klappe, Endokarditis und Obstruktion der Koronargefäße ermittelt. Anhand des VARC wurden als therapiespezifische Endpunkte ermittelt: Wechsel zur chirurgischen Operation, ungeplante Benutzung der Herz-Lungen-Maschine, Ventrikelperforation, *valve-in-valve* und Re-Intervention. Außerdem wurde die 30-Tages-Mortalität ermittelt.

2.4.4 Vor Entlassung

Vor Entlassung erhielten die Patienten eine erneute transthorakale Echokardiographie zur Evaluation der Klappenprothesenfunktion.

2.4.5 Follow-up

2.4.5.1 Follow-up für Patienten 1-50

Die ersten 50 mit TAVI behandelten Patienten wurden zu einem klinischen Follow-up in die Universitätsmedizin Göttingen geladen.

Bei den erschienenen Patienten wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die neben veränderten Beschwerden, neuen Erkrankungen und der Feststellung der aktuellen Medikation, auch die Erfragung des aktuellen NYHA-Stadiums beinhaltete sowie Komplikationen, die nach dem Eingriff bei den Patienten aufgetreten waren. Die Patienten wurden nach dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse befragt, jede weitere angegebene Komplikation wurde miterfasst.

Alle Patienten wurden körperlich untersucht mit Schwerpunkt auf Herz- und Lungenuntersuchung sowie der Ermittlung von Ödemen.

Jeder dieser Patienten erhielt zur Kontrolle ein EKG und die Blutwerte, die bereits zur Evaluation erhoben worden waren (s. 2.2.2.1, Labordiagnostik, S. 8).

Als Abschluss erhielt jeder Patient eine transthorakale Echokardiographie von einem erfahrenen Kardiologen.

2.4.5.2 Telefon-Follow-up mittels standardisiertem Fragebogen für Patienten 1-180

2.4.5.2.1 Klinische Symptome

Alle Patienten wurden telefonisch kontaktiert und mittels eines standardisierten Fragebogens zu ihren aktuellen klinischen Symptomen und ihrem aktuellen Gesundheitszustand befragt (siehe Anhang 7.4).

Der Schwerpunkt der klinischen Symptome wurde auf kardiale Symptome wie Dyspnoe und Ödeme gelegt.

Für das Follow-up wurde die Mortalität ermittelt und als Endpunkte das Überleben nach 30 Tagen sowie nach sechs und zwölf Monaten dokumentiert. Danach wurde der Tod jedweder Ursache ermittelt und Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall und aufgrund der Prothese selbst erhoben.

2.4.5.2.2 Weitere Krankenhausaufenthalte

Die Patienten wurden zu allen weiteren Krankenhausaufenthalten seit dem Eingriff befragt. Dazu gehörte nicht nur die Anzahl der Krankenhausaufenthalte, sondern

auch die Angabe der Gründe und Ursachen und die Nennung des Krankenhauses, so dass Unterlagen von diesen Häusern angefordert wurden, um die MACCE zu ermitteln.

2.4.5.2.3 Sterblichkeit

Falls die Patienten während des Erhebungszeitraums verstorben waren, wurden Angehörige, Hausärzte und betreuende Kliniken dazu befragt, um Todeszeitpunkt, -ursache und -ort zu klären und die entsprechenden Arztbriefe bzw. Unterlagen anzufordern.

2.5 Statistik

Die statistische Datenanalyse und -auswertung wurde mit Unterstützung der Abteilung Medizinische Statistik der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt.

In dieser Arbeit wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Kategorische Variablen wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test verglichen und als absolute Zahlen oder Prozentangaben angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normal-Verteilung verwendet. Bei gegebener Normalverteilung wurden diese als Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

Median und Interquartilen-Abstand wurden verwendet, wenn keine Normalverteilung vorlag. Diese Variablen wurden verglichen zwischen Gruppen, für die der ungepaarte t-Test oder der Mann-Whitney-Test verwendet wurde.

Überlebenswahrscheinlichkeiten sowie 6- und 12- Monats-Überlebenskurven und ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode erstellt. Hierbei wurden die Daten zu dem Zeitpunkt verwendet, zu dem wir ermitteln konnten, dass die 180 Patienten zuletzt lebten.

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2010 gesammelt und ausgewertet.

Die statistische Analyse wurde mittels der Programme MedCalc Version 12.0.4.0 und graph pad prism Version 4.0 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In die vorliegende Studie eingeschlossen wurden die ersten 180 konsekutiven Patienten, die an unserer Klinik mittels TAVI behandelt wurden. Diese Ergebnisse wurden in der Zeitschrift *Clinical Research in Cardiology* in 2012 veröffentlicht und in Mannheim auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt (Puls, Viel et al. 2012; Puls, Viel, et al. Mannheim 2012). Das Durchschnittsalter der Gesamtkohorte lag bei $82,1 \pm 5,4$ Jahren (s. Tabelle 2 zu Patientencharakteristika). 83 Patienten wurden transfemoral, 97 über einen transapikalen Zugang behandelt. 30% waren männlich, 70% weiblich. Der durchschnittliche BMI lag bei $26,4 \pm 4,8\%$.

Vor dem Eingriff waren 73% der Patienten dem NYHA-Stadium III und 21% dem NYHA-Stadium IV zuzuordnen und somit schwer herzinsuffizient.

Die Indikation zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation gegenüber einem konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz wurde in der Mehrzahl der Fälle aufgrund eines unverträglich hoch geschätzten operativen Risikos gestellt; 65% der Patienten hatten sowohl eine hochgradige Aortenstenose als auch einen EuroScore über 20%. In den restlichen Fällen wurden die Patienten zur TAVI zugelassen, weil sie neben einer hochgradigen Aortenstenose eine Porzellan-Aorta oder eine reduzierte Lebenserwartung aufgrund eines Malignoms hatten. Weitere Einschlusskriterien waren: ein Endstadium einer Lungenerkrankung oder eine strikte Ablehnung der konventionellen Chirurgie durch den Patienten selbst aufgrund des eigenen hohen Lebensalters (>80 Jahre) trotz intensiver Aufklärung durch einen Herzchirurgen und einen Kardiologen.

Unterschiede zwischen basisdemographischen Charakteristika der transapikal und transfemoral behandelten Patienten sind in Tabelle 2 angeführt. Es gab signifikant mehr transapikale Patienten mit einer peripheren vaskulären Erkrankung (38%) als bei den Transfemorale (23%, $p=0,03$). Ein signifikanter Unterschied bestand auch bei der Inzidenz einer chronischen Lungenerkrankung: 40% der transapikalen Studienteilnehmer gegenüber 28% der Transfemorale ($p=0,008$).

Wichtig ist, dass bei den transapikalen Patienten der EuroScore im Durchschnitt bei $27,9 \pm 14,9\%$ lag, wohingegen er bei den transfemorale im Schnitt nur bei $25,6 \pm 13,0\%$ lag ($p=0,3$), was zwar tendenziell, aber nicht signifikant höher war.

Der Durchschnitt des logistischen EuroScores der Gesamtkohorte lag bei 26,8±14%. Damit handelt es sich um ein chirurgisches Hochrisikokollektiv. Zwei Drittel der Patienten litten unter einer koronaren Herzerkrankung, 61% unter einer eingeschränkten Nierenfunktion (bei 17% sogar eine GFR <30 ml/min/m²), 32% unter einer chronischen Lungenerkrankung, 31% unter einer pAVK und 18% hatten sich bereits zuvor einer Herzoperation unterziehen müssen (15% einer Bypassoperation).

Tabelle 2: Basisdemographische Charakteristika (Puls et al. 2012)

	Gesamte Kohorte (N=180)	Transapikal (N=97)	Transfemoral (N=83)	P
Alter, in Jahren	82,1±5,4	81,7±5,8	82,6±4,9	0,3
Geschlecht, männlich	54 (30%)	27 (28%)	27 (33%)	0,5
BMI, kg/m²	26,4±4,8	26,6±5,3	26,2±5,3	0,65
<u>Komorbiditäten:</u>				
EF <35%	26 (14%)	12 (12%)	14 (17%)	0,4
Koronare Herzerkrankung	120 (67%)	64 (66%)	56 (68%)	0,8
Vorherige PTCA	50 (28%)	26 (27%)	24 (29%)	0,8
Vorherige Bypassoperation	27 (15%)	18 (19%)	9 (11%)	0,09
Andere vorherige Thorakotomien	6 (3%)	2 (2%)	4 (5%)	0,3
Porzellanaorta	4 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	0,4
Vorherige Aortenbioprothese	4 (2%)	2 (2%)	2 (2%)	0,9
Periphere Verschlusskrankheit	56 (31%)	37 (38%)	19 (23%)	0,03*
Vorheriger ischämischer Schlaganfall	21 (12%)	12 (12%)	9 (11%)	0,8
Chronische Lungenerkrankungen	57 (32%)	39 (40%)	18 (28%)	0,008*
Diabetes mellitus	64 (36%)	32 (33%)	32 (39%)	0,4
GFR <60ml/min	110 (61%)	61 (63%)	49 (59%)	0,6
GFR <30ml/min	30 (17%)	20 (21%)	10 (12%)	0,12
Berechnetes Operationsrisiko (Logistischer EuroScore), %	26,8±14,0	27,9±14,9	25,6±13,0	0,3
<u>Klinische Eigenschaften:</u>				
NYHA-Stadium III	131 (73%)	71 (73%)	60 (72%)	0,9
NYHA-Stadium IV	38 (21%)	21 (22%)	17 (21%)	0,8
Ödeme	85 (47%)	46 (47%)	39 (47%)	1,0

	Gesamte Kohorte (N=180)	Transapikal (N=97)	Transfemorale (N=83)	P
Erguss	35 (19%)	24 (25%)	11 (13%)	0,05
Feuchte Raschelgeräusche	64 (36%)	37 (38%)	27 (33%)	0,4
Synkopen	46 (26%)	22 (23%)	24 (29%)	0,4

3.2 Prozedurale Daten

Die transapikale Gruppe bekam immer unter Vollnarkose den Klappenersatz.

Bei den transfemorale Prozeduren hingegen erfolgten 37% lediglich unter Analgosedierung, was zu einer im Median signifikant geringeren Beatmungszeit bei den transfemorale Prozeduren gegenüber den Transapikalen führte (2,8 Stunden versus 3,6 Stunden, $p < 0,0001$).

Die Zeit zwischen Eingriff und Entlassung zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Signifikant höher waren bei den transfemorale Eingriffen sowohl totale Prozedurzeit als auch Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelmenge im Vergleich zu den transapikale Prozeduren (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Prozedurale Daten aller 180 Studienteilnehmer, darunter z.T. die Daten der Follow-up-Gruppe (Patienten Nummer 1-50)

	Gesamte Kohorte	Transapikal N=97, N=32	Transfemorale N=83, N=18	P der gesamten Kohorte
Prozedurzeit, in Minuten • Patienten 1-180 • Follow-up-Gruppe	90,1±45,7 100±57	78,4±38,3 80±39	104,1±49,9 136±66	0,0002*
Durchleuchtungszeit, in Minuten • Patienten 1-180 • Follow-up-Gruppe	12,1±9,4 21,3±9,7	7,0±4,3 19,4±4,5	16,1±10,3 19±12	<0,0001*
Kontrastmittel, ml • Patienten 1-180 • Follow-up-Gruppe	116,1±71,1 122,8±87,1	85,4±30,7 93,4±41,2	152,3±87,2 175±119,4	<0,0001*
Tage bis zur Entlassung • Patienten 1-180 • Follow-up-Gruppe	13,9±10,7 22,3±11,1	13,2±8,9 22,3±11,8	14,8±12,5 22,2±10,6	0,31
Sedierung, N (%) • Patienten 1-180	31 (17,2%)	0	31 (37,3%)	<0,0001*

	Gesamte Kohorte	Transapikal N=97, N=32	Transfemorale N=83, N=18	P der gesamten Kohorte
Vollnarkose, N (%)				
• Patienten 1-180	149 (82,8%)	97 (100%)	52 (62,7%)	<0,0001*
• Follow-up-Gruppe	41 (82%)	24 (75%)	17 (94,4%)	
Klappentyp Edwards SAPIEN, N				
• Patienten 1-180	156	97	59	-
• Follow-up-Gruppe	48	32	16	-
Klappentyp CoreValve, N				
• Patienten 1-180	24	Keine	24	Keine
• Follow-up-Gruppe	2	Keine	2	Keine

3.3 Erfolg des Eingriffs

Von den 180 analysierten TAVI-Verfahren wurde 174 Fälle (96,7%) erfolgreich durchgeführt. Von den anderen sechs Fällen verstarben vier Patienten periprozedural (drei an einem kardiogenen Schock und ein weiterer an einer Aortendissektion).

Während eines Eingriffs wurde aufgrund einer schweren residualen Protheseninsuffizienz eine zweite Aortenklappenprothese in die Erste implantiert (*valve-in-valve*), was von Seipelt und Schillinger et al. in 2012 beschrieben wurde (Seipelt et al. 2012). Bei einem weiteren Patienten war aufgrund seiner Herzspitzenanatomie keine apikale Punktion möglich, so dass die Operation nicht erfolgreich beendet werden konnte. Fünf Patienten (2,8%) mussten aufgrund hämodynamischer Instabilität ungeplant vorübergehend an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen werden. Es gab keinen Fall einer Konvertierung zum herkömmlichen chirurgischen Verfahren.

3.4 Periprozedurale Komplikationen und Mortalität

Insgesamt hatten 80 Patienten (44,4%) Komplikationen und 100 Patienten keine. Blutungen waren ein häufiges Problem beider Verfahren. 48% aller TAVI-Patienten (N=87), benötigten deswegen postprozedural Erythrozytenkonzentrate (3,1±2,2 Konzentrate pro Transfusion). Als relevante Blutungskomplikation werteten wir sowohl lebensbedrohliche als auch schwere Blutungen, beide nach VARC-Definition. Insgesamt traten nach transfemorale Implantationen mit 24%, signifikant häufiger relevante Blutungen auf als nach transapikalen Eingriffen mit 11% (p=0,02). Die Ursache dafür bestand in der signifikant höheren Inzidenz schwerwiegender Zugangskomplikationen nach transfemorale Eingriffen (N=20, 24% transfemorale

versus 2% transapikale Prozeduren, $p < 0,0001$), wobei ein konsekutiver Todesfall aufgrund einer Aortendissektion auftrat. Trotzdem sahen wir auch bei zwei transapikalen Patienten relevante Zugangskomplikationen: In einem Fall gab es eine eiternde Wundinfektion mit der Indikation zur chirurgischen Revision. In einem zweiten Fall kam es zu einem primären Versagen des Wundverschlusses im Bereich des Apex mit folgender schwerer Blutung. Dies konnte zwar gestoppt werden, aber der Patient verstarb am 55. postprozeduralen Tag.

Obwohl bei transapikalen Eingriffen weniger Kontrastmittel verwendet wurde, sahen wir bei diesen dennoch häufiger eine Verschlechterung der Nierenfunktion.

Unterschieden sich beide Kohorten vom Wert ihres Baseline Serum-Kreatinins kaum voneinander, hatten transapikale Patienten aber einen signifikant höheren Maximalwert bis zu 72 Stunden nach Prozedur im Vergleich zu den transfemorale (2,0±1,3 versus 1,4±0,7 mg/dl, $p = 0,0001$). Letztlich führte dies bei den Transapikalen zu einem signifikant höheren Bedarf an Dialysen (22% versus 5%, $p = 0,001$).

Reizleitungsstörungen traten signifikant häufiger nach transfemorale Implantationen auf (neu aufgetretener Linksschenkelblock in 14,5% vs. 0%, $p < 0,0001$) und machten in 10% vs. 1% ($p = 0,008$) der Fälle die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig.

CoreValve-Patienten hatten mit 46% signifikant häufiger einen neu aufgetretenen Linksschenkelblock als Edwards-Klappenträger mit 2% ($p < 0,0001$) und benötigten mit 17% auch eher einen neuen permanenten Schrittmacher als Edwards-Patienten mit 7% ($p = 0,2$). Der Unterschied war nicht signifikant. Ein AV-Block III° wurde hingegen häufiger nach einer Edwards-Implantation beobachtet, als nach CoreValve (7% Edwards versus 0% CoreValve, $p = 0,2$), was ebenfalls nicht signifikant war.

Postprozedural trat bei drei Patienten (1,7%) ein Myokardinfarkt auf, und neun Patienten erlitten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz einen Apoplex. Von diesen neun verstarben fünf im weiteren Verlauf (zwei transfemorale Patienten und drei transapikale). Daher war der periprozedurale Apoplex eine der Hauptursachen der intrahospitalen Mortalität. Die Inzidenz eines Apoplex war bei transfemorale und transapikale Eingriffen vergleichbar und ohne Signifikanz (4% versus 6%, $p = 0,6$).

Vier Patienten von 180 (2,2%) starben periprozedural, d.h. innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff. Die Sterblichkeit im Krankenhaus betrug 10%.

Neben den vier periprozedural Verstorbenen waren die 14 intrahospitalen Todesfälle bedingt durch Apoplex (N=5), Pneumonie (N=3), kardiogenen Schock (N=2),

septisch-kardiogenen Schock (N=1), Aspiration (N=1), Mesenterial-Ischämie (N=1) oder plötzlichen Tod (N=1). Es starben mehr Patienten intrahospital nach transapikalen als transfemorale Prozeduren (12,4% versus 7,2%; p=0,25), was nicht signifikant ist. Nach transapikalen Prozeduren lag die 30-Tage-Mortalität höher als nach transfemorale (12,4% versus 4,8% (p=0,08)). Die beobachtete 30-Tage-Mortalität lag mit 8,9% unter dem berechneten logistischen EuroScore von 27%. Innerhalb der Edwards-Implantierten gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zugangswegen (12% von den transapikalen versus 5,1% von den transfemorale Implantierten (p=0,13). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Lernkurve bei der 30-Tage-Sterblichkeit zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der Implantierten (p=0,6). Bei den transapikal Implantierten lag der Unterschied bei p=0,6, bei den transfemorale bei p=1,0.

Tabelle 4: Periprozedurale Komplikationen (Puls et al. 2012)

	Gesamte Kohorte (N=180)	Transapikal (N=97)	Transfemorale (N=83)	p
Periprozedurale Komplikationen				
Erfolgreich beendete Eingriffe	174 (96,7%)	93 (95,6%)	81 (97,6%)	0,5
Konversion zum chirurgischen Aortenlappenersatz	0	0	0	1,0
Ungeplanter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine	5 (2,8%)	4 (4,1%)	1 (1,2%)	0,2
Ventrikelperforation	1 (0,6%)	0	1 (1,2%)	0,3
Valve-in-valve	1 (0,6%)	1 (1%)	0	0,4
Obstruktion eines Koronarostiums	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0,9
Re-Intervention	2 (1,1%)	0	2 (2,4%)	0,1
- Perkutan	2 (1,1%)	0	2 (2,4%)	0,1
- Operativ	0	0	0	-
Myokardinfarkt*	3 (1,7%)	3 (3,1%)	0	0,1
Schlaganfall*	9 (5%)	4 (4,1%)	5 (6,0%)	0,6
TIA*	2 (1,1%)	2 (2,1%)	0	0,1
Periinterventioneller Tod (<24h)	4 (2,2%)	2 (2,1%)	2 (2,4%)	0,9
30-Tage-Mortalität	16 (8,9%)	12 (12,4%)	4 (4,8%)	0,08
Intrahospitale Mortalität	18 (10,0%)	12 (12,4%)	6 (7,2%)	0,25
Blutungskomplikationen insgesamt	94 (52,2%)	44 (45,4%)	50 (60,2%)	0,046*
Lebensbedrohende Blutung	21 (11,7%)	8 (8,2%)	13 (15,7%)	0,1
Schwere Blutung	10 (5,6%)	3 (3,1%)	7 (8,4%)	0,1
Beide kombiniert	31 (17,2%)	11 (11,3%)	20 (24,1%)	0,02*
Leichte Blutung	63 (35,0%)	33 (34,0)	30 (36,1%)	0,8
Perikardtamponade	3 (1,7%)	2 (2,1%)	1 (1,2%)	0,7
Patienten mit Bluttransfusion	87 (48,3%)	42 (43,3%)	45 (54,2%)	0,1
Anzahl der Erythrozytenkonzentrate	3,1±2,2	2,9±2	3,3±2,4	0,5

	Gesamte Kohorte (N=180)	Transapikal (N=97)	Transfemorale (N=83)	p
Hb-Abfall nach OP, g/dL	2,9±1,3	2,9±1,2	2,8±1,4	0,4
Akute Nierenschädigung (modifizierte RIFLE Klassifikation nach VARC-Definition* (Leon et al. 2011))				
Stadium 1*	54 (30%)	24 (24,7%)	30 (36,1%)	0,1
Stadium 2*	41 (22,8%)	27 (27,8%)	14 (16,9%)	0,08
Stadium 3*	29 (16,1%)	24 (24,7%)	5 (6,0%)	0,001*
Patienten mit Dialyseindikation	25 (13,9%)	21 (21,6%)	4 (4,8%)	0,001*
Patienten, die dauerhaft dialysepflichtig wurden	2 (1,1%)	1 (1,0%)	1 (1,2%)	0,9
Kreatinin vor dem Eingriff, mg/dL	1,2±0,6	1,3±0,7	1,2±0,6	0,3
Max. Kreatinin innerhalb von 72 Stunden nach Eingriff, mg/dL	1,7±1,2	2,0±1,3	1,4±0,7	0,0001*
Zugangskomplikationen				
Schwere Zugangskomplikationen*	22 (12,2%)	2 (2,1%)	20 (24,1%)	<0,0001*
-Ungeplante chirurgische Interventionen	10 (5,6%)	1 (1,0%)	9 (10,8%)	0,004*
-Ungeplante perkutane Interventionen	6 (3,3%)	0	6 (7,2%)	0,007*
Aortendissektion	1 (0,6%)	0	1 (1,2%)	0,3
Leichte Zugangskomplikationen*	6 (3,3%)	2 (2,1%)	4 (4,8%)	0,3
Klappenprothesen- assoziierte Komplikationen				
Neu aufgetretene Überleitungsstörungen				
-Neu aufgetretener Linksschenkelblock	12 (6,7%)	0	12 (14,5%)	0,0001*
- AV-Block 3. Grades	5 (2,8%)	1 (1,0%)	4 (4,8%)	0,1
-Neuer permanenter Schrittmacher	9 (5,0%)	1 (1,0%)	8 (9,6%)	0,008*
-Supraventrikuläre Arrhythmie	29 (16,1%)	16 (16,5%)	13 (15,7%)	0,9
Klappenendokarditis	5 (2,8%)	3 (3,1%)	2 (2,4%)	0,7

Tabelle 5: Komplikationen aller Patienten (links), der Follow-up-Gruppe (rechts)

Komplikation	Aortenklappenersatz Patienten Nr. 1-180	in (%)	Aortenklappenersatz Patient Nr. 1-50	in (%)
Periinterventioneller Tod (<24h)	4	2,2	0	0
Apoplex	9	5	2	4
TIA	2	1,1	1	2
Akute Nierenschädigung mit Indikation zur Hämodialyse	25	13,9	12	24
Myokardinfarkt	3	1,7	1	2
Herzbeutelamponade	3	1,7	1	2

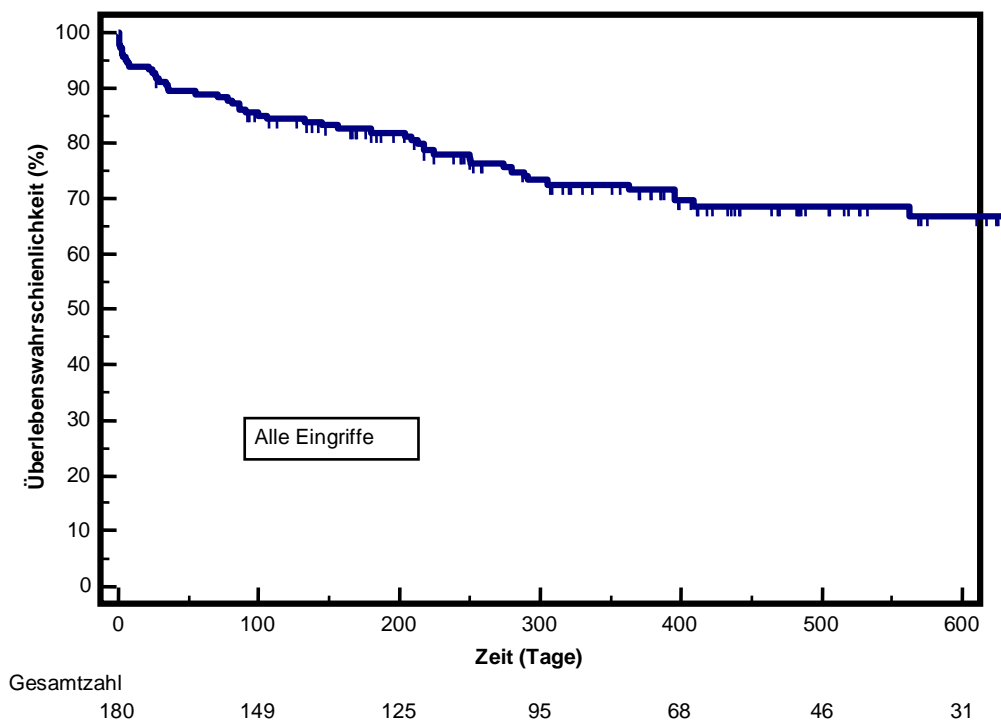
Komplikation	Aortenklappenersatz Patienten Nr. 1-180	in (%)	Aortenklappenersatz Patient Nr. 1-50	in (%)
Schrittmacher dauerhaft	9	5	4	8
Schrittmacher temporär	24	13,2	10	20
Herz-Lungen-Maschine	5	2,8	1	2
Re-Intervention				
□ Peripherer vaskulärer Eingriff	7	3,9	2	4
□ Vaskuläre Erkrankung	9	5	5	10
Moderate Blutung	84	46,7	36	72
schwere Blutung	8	4,4	1	2

3.5 Mortalität im Verlaufsbeobachtungszeitraum

3.5.1 Sterblichkeit nach Krankenhausentlassung, nach 6 und 12 Monaten

Das telefonische Follow-up war zu 99,4% vollständig, von denen nach sechs Monaten 82% der Patienten lebten, d.h. 18% verstorben waren. Nach 12 Monaten lebten 72% und 28% waren innerhalb dieses Zeitraums verstorben (Abbildung 3).

Abbildung 3: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach TAVI der gesamten Kohorte



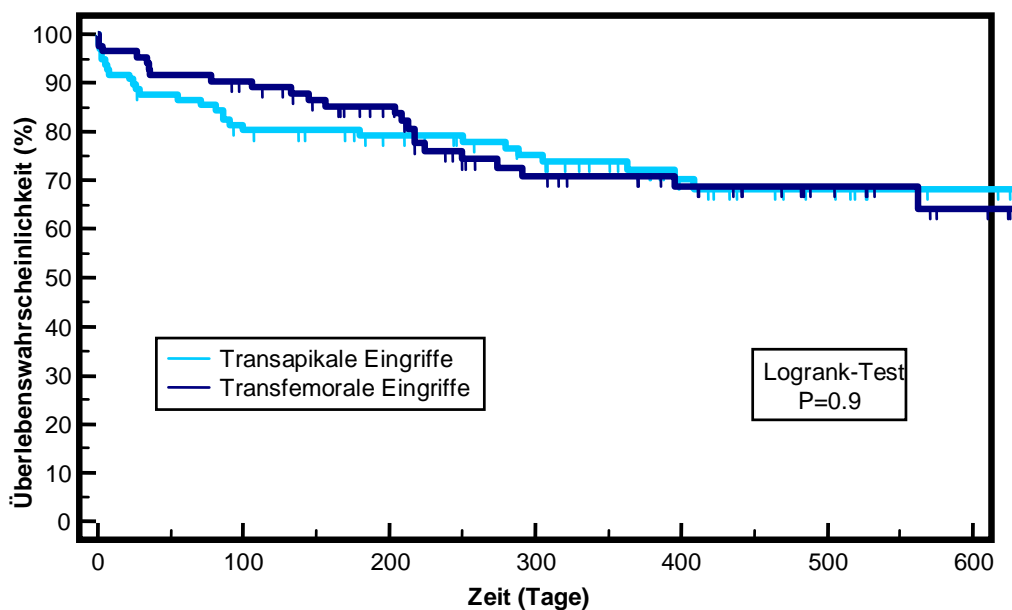
Von den 180 Studienteilnehmern waren in einem medianen Verlaufsbeobachtungszeitraum von 319 Tagen insgesamt 51 verstorben (28,3%).

Von den 33 Patienten, die nach primärer Krankenhausentlassung verstarben, verstarben acht an einem plötzlichen Herztod, weitere Todesursachen waren: dekompensierte Herzinsuffizienz (N=5), Pneumonie oder andere septische Ursachen (N=4), Prothesenendokarditis (N=2), Malignom (N=1) und Apoplex (N=1), Dünndarmileus (N=1), intraoperativ nach Schenkelhalsfraktur (N=1) und schlechter Allgemeinzustand bei hohem Lebensalter (N=10). Damit waren 48% (N=16) aller Todesursachen im Follow-up als kardiovaskulär bedingt anzusehen.

3.5.2 Sterblichkeit nach Krankenhausentlassung, nach 6 und 12 Monaten, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg

Separiert nach Zugangsart lebten nach 12 Monaten 72% aller Patienten mit einem transapikalen Zugang und 71% mit einem transfemoralem Zugang. Die Sterblichkeit war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (s. Abbildung 4, p= 0,8).

Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurve nach TAVI, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg



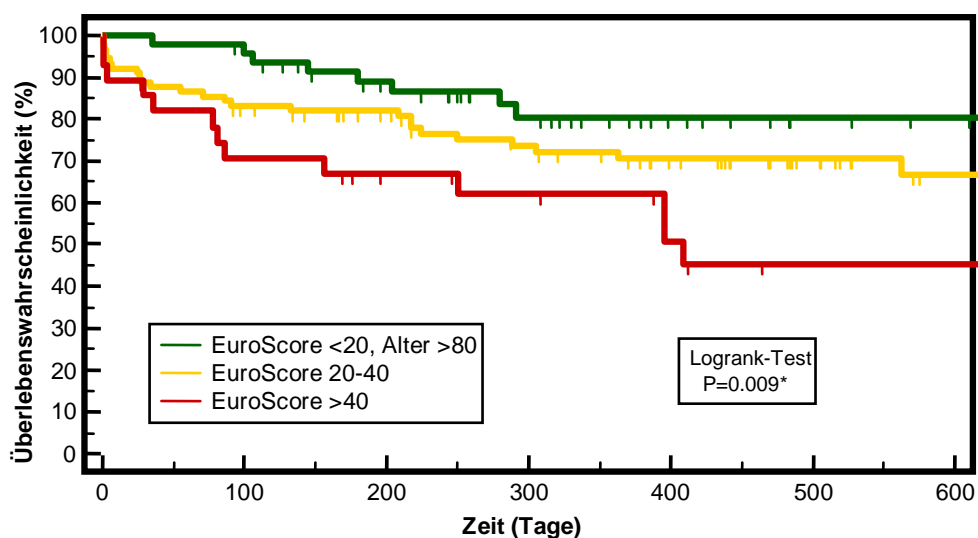
Gesamtzahl							
Transapikale Kohorte	97	76	67	55	35	25	19
Transfemorale Kohorte	83	73	58	40	33	21	12

3.5.3 Sterblichkeit nach Krankenhausentlassung, nach 6 und 12 Monaten, separiert nach EuroScore

Die Überlebensrate nach zwölf Monaten und einem Alter von >80 Jahren betrug für die Patientengruppe mit einem logistischen EuroScore <20% 80% (Abbildung 5).

Bei einem logistischen EuroScore von 20-40% lebten nach zwölf Monaten noch 71% und bei einem logistischen EuroScore von >40% noch 62%. Somit war die Überlebenswahrscheinlichkeit in den nach logistischem EuroScore stratifizierten Subgruppe signifikant unterschiedlich ($p=0,009$). Es fiel auf, dass die beobachtete 1-Jahresmortalität in den drei Gruppen gut mit dem logistischen EuroScore 1 übereinstimmt, der eigentlich der Abschätzung der 30-Tage-Mortalität dient. Es hatten 28 Patienten einen logistischen EuroScore >40%, 89 Patienten einen logistischen EuroScore zwischen 20% und 40% und 63 Patienten einen logistischen EuroScore <20%. Von diesen 63 Patienten waren 48% über 80 Jahre alt. Um eine Homogenität zu wahren, wurden die Patienten mit folgenden Erkrankungen nicht in die Unterteilung nach EuroScore aufgenommen: drei Patienten mit einer reduzierten Lebenserwartung durch ein Malignom (ein Patient mit einem Rektum-Karzinom, ein weiterer mit einem metastasiertem Kolon-Karzinom und einer mit einem MALT-T-Lymphom), zwei Patienten mit einer schweren Lungenerkrankung, 1 Patient mit Morbus Crohn, 1 Patient mit schwerer rheumatoider Arthritis, 1 Patient mit Sklerodermie und PCB und PAH sowie 1 Patient aufgrund einer Adipositas permagna mit einem BMI von 41. Es wurden drei Patienten, die eine konventionelle OP ausdrücklich ablehnten ausgenommen, ein Patient mit mnestischen Störungen und ein weiterer wegen schlechtem Allgemeinzustand und Gebrechlichkeit.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach TAVI, separiert nach EuroScore



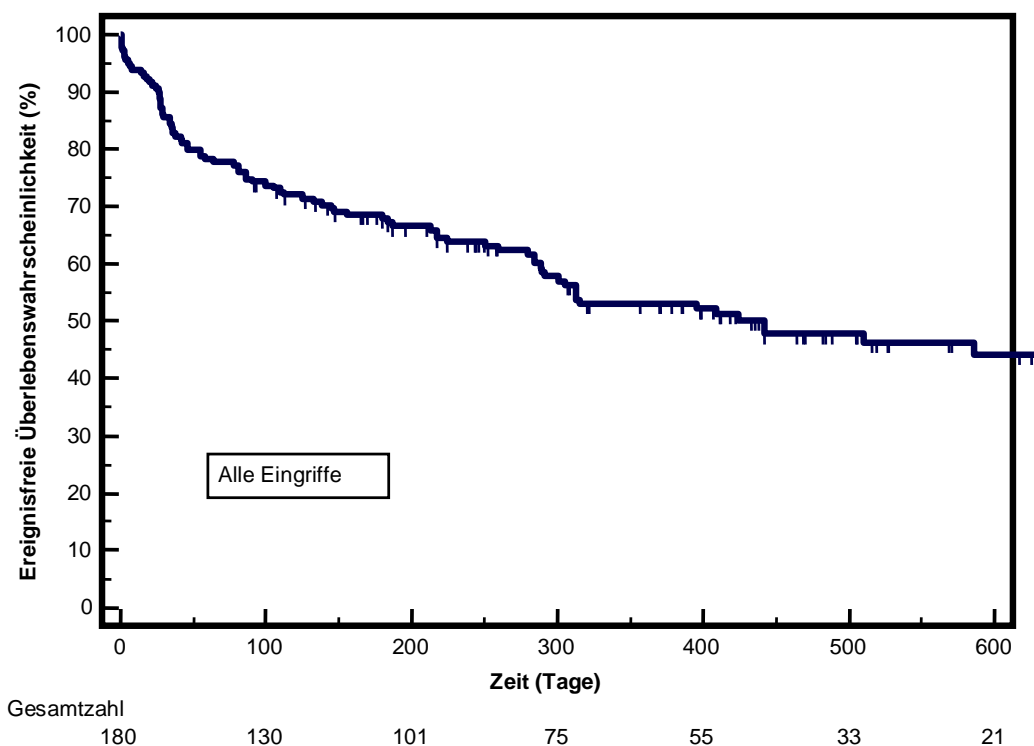
Gesamtzahl							
Gruppe: EuroScore <20, Alter >80							
48	45	36	26	16	10	8	
Gruppe: EuroScore 20-40							
89	72	63	51	39	27	15	
Gruppe: EuroScore >40							
28	19	15	13	9	6	6	

Der logistische EuroScore wurde für Bypassoperationen konzipiert und kann daher nicht absolut auf das untersuchte Patientenkollektiv übertragen werden. Er bietet aber einen guten Anhaltspunkt für das relative Risiko.

3.6 Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse im Verlaufsbeobachtungszeitraum

3.6.1 Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit

Abbildung 6: Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI der gesamten Kohorte

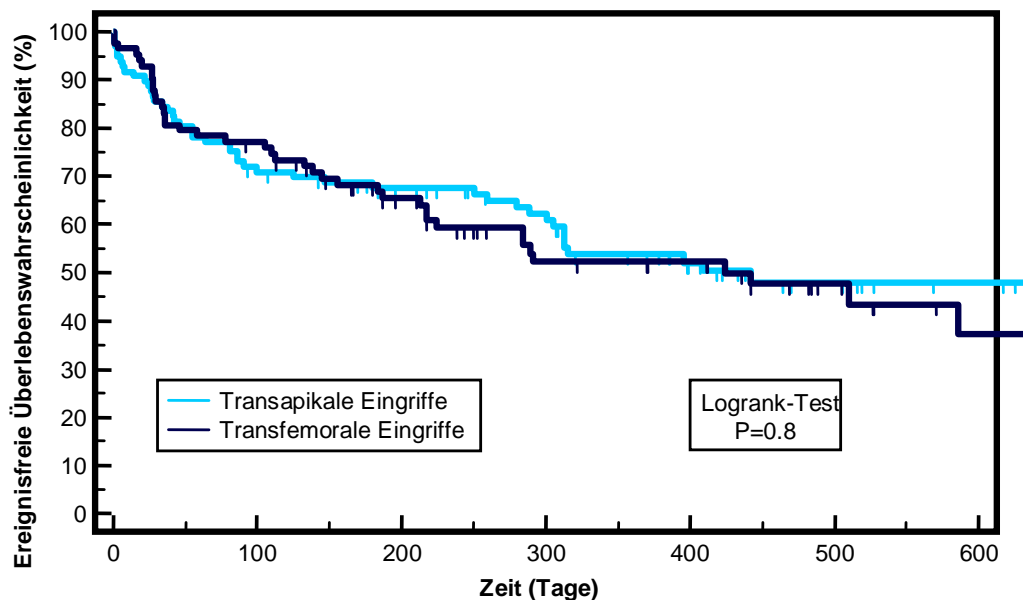


67% der Patienten hatten nach sechs Monaten weder einen erneuten Krankenhausaufenthalt noch waren sie verstorben. Nach zwölf Monaten war das noch bei 53% der Patienten der Fall (s. Abbildung 6). Folgende Gründe waren für weitere Krankenhausaufenthalte im Verlaufsbeobachtungszeitraum ermittelbar, wobei jeder Patient mehr als ein Ereignis haben konnte: N=26 mit Herzinsuffizienz, N=9 mit Apoplex, N=4 mit Myokardinfarkt, N=4 mit Zugangskomplikationen, die nach primärer Entlassung auftraten, N=3 mit Synkope mit Indikation zur Schrittmacherimplantation und N=7 mit prothesenassoziierten Ursachen: davon N=2 mit erneuten Interventionen und N=5 mit vermuteter Endokarditis.

3.6.2 Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg

Die Kaplan-Meier-Kurven für ereignisfreies Überleben sind in Abbildung 7 dargestellt und unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Zugangswegen. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit betrug 442 Tage für die transapikalen Patienten und 424 Tage für die transfemorale. Ein ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten lag bei 54% der transapikalen und 52% der transfemorale Studienteilnehmer vor (Abbildung 7).

Abbildung 7: Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI, separiert nach transapikalem und transfemoralem Zugangsweg

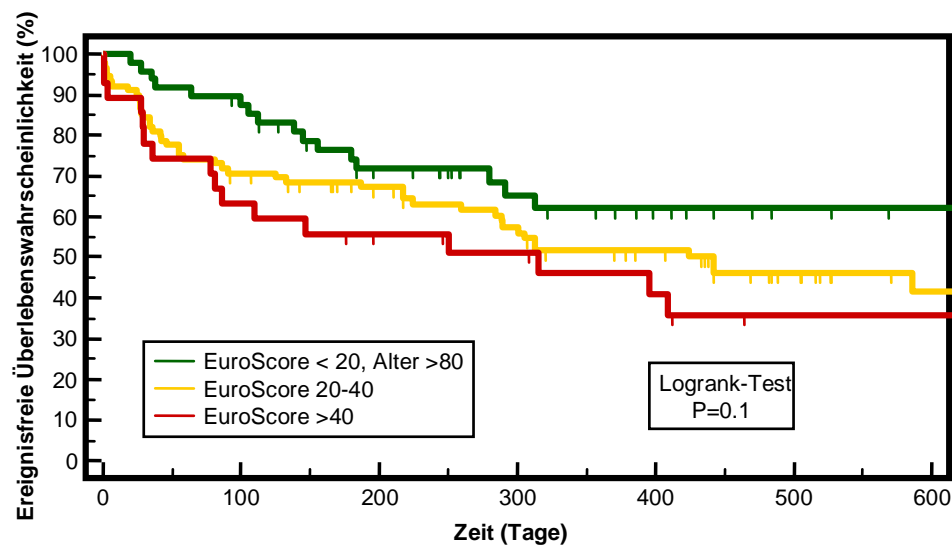


Gesamtzahl						
Gruppe: Transapikale Kohorte	97	67	57	46	29	20
Gruppe: Transfemorale Kohorte	83	63	44	29	26	13

3.6.3 Mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, separiert nach EuroScore

Unterteilt nach EuroScore fiel auf, dass Patienten mit einem EuroScore von <20 (die zu 48% über 80 Jahre waren) länger ereignisfrei Überleben als Patienten mit einem EuroScore von über 40. Ein ereignisfreies, d.h. eventfreies Überleben nach zwölf Monaten lag bei 62% der Patienten mit einem logistischen EuroScore von <20% (Abbildung 8).

Abbildung 8: Ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI, separiert nach EuroScore



Gesamtzahl						
Gruppe: EuroScore < 20, Alter >80						
48	41	29	20	14	9	7
Gruppe: EuroScore 20-40						
89	62	51	41	31	18	9
Gruppe: EuroScore >40						
28	17	13	11	8	5	5

In der Gruppe des logistischen EuroScore von 20-40% lag die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei 52% und in der Gruppe mit einem EuroScore >40% bei 46%. Die medianen ereignisfreien Überlebenszeiten lagen für Patienten mit einem logistischen EuroScore von <20% und im Alter von >80 Jahren bei 710 eventfreien Tagen, für Patienten mit einem EuroScore zwischen 20% und 40% bei 442 Tagen und für Patienten mit einem EuroScore von >40% bei 315 eventfreien Tagen. Die ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit nach 400 Tagen lag bei ca. 35% bei einem EuroScore von über 40 und bei über 60% bei einem EuroScore <20.

3.7 Der NYHA-Status über 12 Monate nach Aortenklappen-Implantation

Im Rahmen des telefonischen Follow-ups aller Patienten wurden die Patienten nach dem Auftreten von Belastungsdyspnoe befragt und daraus das NYHA-Stadium ermittelt und mit dem vor der TAVI verglichen. Vor der TAVI hatten 131 Patienten ein NYHA-Stadium III (73%) und 38 Patienten ein NYHA-Stadium IV (21%). Nur elf Patienten hatten ein NYHA-Stadium 2 oder kleiner.

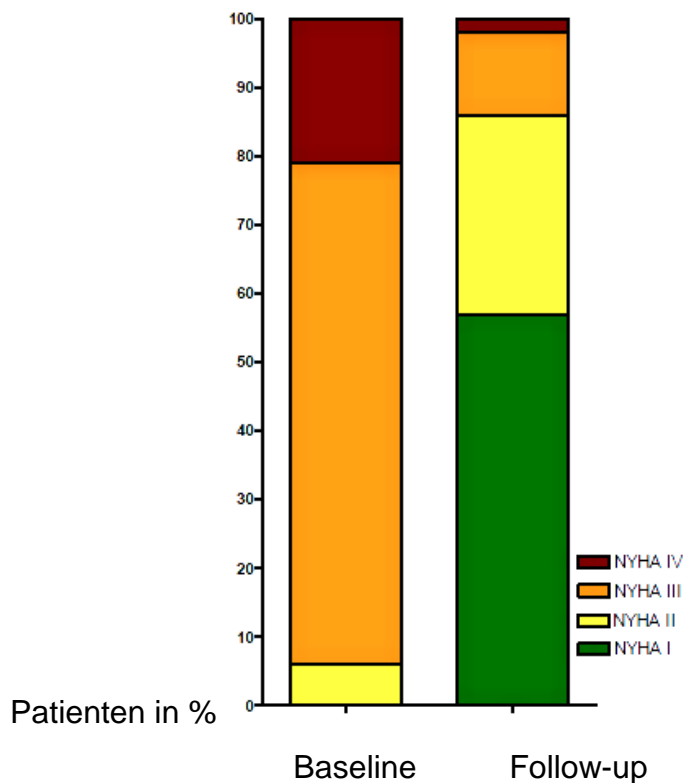
Es bestand diesbezüglich kein signifikanter Unterschied zwischen transapikalen und transfemorale Patienten. 73% der transapikalen Studienteilnehmer versus 72% der transfemorale hatten ein NYHA-Stadium III, was nicht signifikant war (p=0,9) und

22% der transapikalen versus 21% der transfemorale Studienteilnehmer hatten ein NYHA Stadium IV ($p=0,8$), was ebenfalls nicht signifikant war.

Unter den ersten 50 Patienten hatten 74% mindestens ein NYHA-Stadium III als Baseline (37 Patienten).

Im telefonischen Follow-up aller Patienten wurde festgestellt, dass die Patienten nach durchgeführter TAVI eine deutlich geringere Dyspnoesymptomatik angaben: 57% hatten keine Dyspnoe, 29% nur eine milde (NYHA-Stadium II) und 12% hatten ein schwere (NYHA-Stadium III). Ein NYHA-Stadium IV mit Ruhedyspnoe wurde nur noch von 2% der Patienten erreicht, anstelle von 21%.

Tabelle 6: NYHA-Status vor TAVI und zur Zeit des telefonischen Follow-ups



3.8 Echokardiographie der Klappe

3.8.1 Echokardiographie der gesamten Kohorte

Bei Entlassung konnte eine signifikante Verbesserung folgender Echoparameter dokumentiert werden (P jeweils $<0,0001$): Der mittlere Gradient reduzierte sich von $43,1 \pm 16,9$ mmHg auf $10,6 \pm 5,0$ mmHg, weiterhin reduzierte sich der PAPSys von $47,8 \pm 14,7$ auf $41,5 \pm 13,4$ mmHg, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich von $49,7 \pm 11,8\%$ auf $53,7 \pm 8,5\%$.

Bei fast der Hälfte aller Patienten (48%) blieb eine leichtgradige residuale Aorteninsuffizienz bestehen (in den meisten Fällen paravalvulär). Eine mittelgradige AI konnte bei 7% der Patienten beobachtet werden und eine schwere AI bei keinem der Patienten.

3.8.2 Echokardiographie der Follow-up-Gruppe

Ingesamt wurden in die Follow-up-Gruppe der Studie die ersten 50 Patienten aufgenommen.

3.8.2.1 Baseline der Follow-up-Gruppe 1-50

Bei den ersten 50 Patienten war der Anteil der Patientinnen mit 78% etwas höher als unter den ersten 180 Patienten (70%).

Es gab bei den ersten 50 Patienten ebenfalls mehr transapikale Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung und einer peripheren vaskulären Erkrankung, als bei den transfemorale.

Unter den ersten 50 Patienten ist im Gegensatz zu den ersten 180 Patienten der EuroScore der transapikalen Patienten höher als bei den transfemorale.

Die ersten 50 behandelten Patienten unterschieden sich hinsichtlich ihrer basisdemographischen Charakteristika im Wesentlichen nicht deutlich von der Gesamtkohorte. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe lag bei $82,7 \pm 5,3$ Jahren. 36 Patienten waren zudem über 80 Jahre (72%).

Der durchschnittliche BMI dieser Follow-up-Gruppe lag bei $26,8 \pm 5,3\%$.

Der durchschnittliche EuroScore der ersten 50 Patienten lag bei $27,8 \pm 12\%$, der STS-Score bei 43 von 50 Patienten bei $13,7\% \pm 9\%$.

20 Patienten (40%) hatten eine Lungenerkrankung, elf eine periphere vaskuläre Erkrankung (22%).

74% der Patienten waren NYHA III (37 Patienten) und noch einmal 24% NYHA IV (zwölf Patienten).

48 Patienten erhielten eine Edwards-Klappe.

Davon wurden 16 Patienten transfemorale und 32 transapikal behandelt. Zwei Patienten erhielten eine CoreValve. Elf Patienten waren männlich (22%), 39 weiblich (78%).

Es gab mehr als dreimal so viele transapikale Patienten mit einer peripheren vaskulären Erkrankung (N=9, 18%) als transfemorale (N=2, 4%).

Ein deutlicher Unterschied bestand auch bei der Inzidenz einer chronischen Lungenerkrankung: 30% bei der transapikalen Kohorte, gegenüber 10% bei der transfemorale.

Bei den transapikalen Patienten lag der EuroScore im Durchschnitt bei $32 \pm 13\%$, wohingegen er bei den transfemorale im Schnitt nur bei $18 \pm 10\%$ lag.

Der STS-Score lag für die Transapikale bei $25 \pm 10\%$ und für die Transfemorale bei $18 \pm 5\%$.

3.8.2.2 Echokardiographie der Follow-up-Gruppe 1-50

In der Follow-up-Gruppe wurden 33 Patienten zwölf Monate nach dem Eingriff mittels eines transthorakalen Echos untersucht.

Alle beobachteten Werte waren signifikant besser, die Ejektionsfraktionen der Patienten waren verbessert, die AÖF größer und der mittlere Gradient und die Vmax reduziert.

Das bestätigte die bereits bei Entlassung signifikante Verbesserung vieler Echoparameter.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei diesen Patienten zunehmend besser. Sie war vor dem Eingriff $50,2 \pm 11,5\%$ (bei Entlassung $52,8 \pm 8,8$) und $57,2 \pm 7,5\%$ zwölf Monate später ($p=0,003$).

Keine Aorteninsuffizienz wurde bei 15 Patienten festgestellt (45,5%). Bei der knapp anderen Hälfte aller Patienten verblieb eine milde Aorteninsuffizienz (in den meisten Fällen paravalvulär, 45,5% vs. 58%). Eine moderate AI konnte bei 9% der Patienten beobachtet werden ($N=3$); vor dem Eingriff waren dies noch 21% ($N=7$). Es gab keinen Patienten mehr mit einer schweren AI ($N=0$ vs. 2).

Der Status der Aorteninsuffizienz blieb zwischen Entlassung und Follow-up zahlenmäßig unverändert.

Wir sahen eine Reduktion des mittleren Gradienten von $48,8 \pm 15,4$ mmHg zu $11,1 \pm 6,0$ mmHg ($p < 0,0001$).

Der PAPSys reduzierte sich von $47,7 \pm 13,0$ auf $42,9 \pm 15,7$ mmHg.

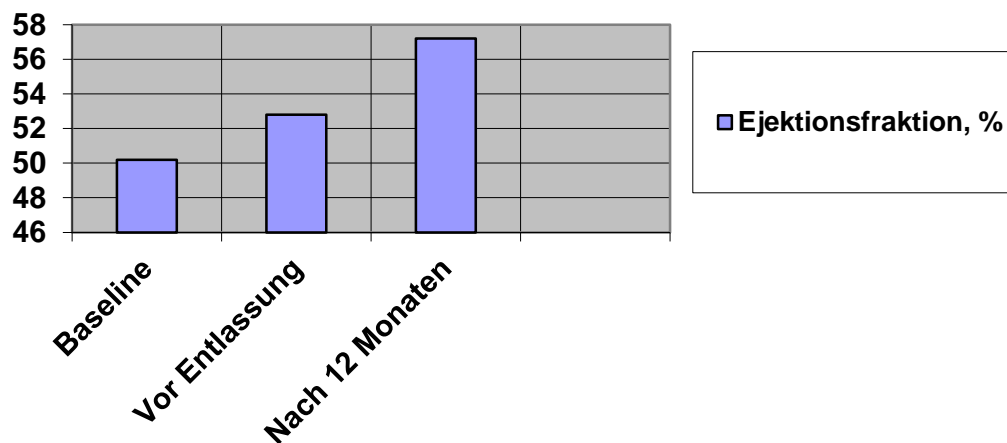
Der Vmax (m/s) lag nach zwölf Monaten bei $2,3 \pm 0,5$ m/s anstelle bei $4,5 \pm 0,7$ m/s und war damit signifikant besser als vor dem Eingriff ($< 0,0001$).

Bei keinem Patienten wurde eine signifikant strukturelle oder hämodynamische Veränderung des Klappenersatzes beobachtet.

Tabelle 7: Echokardiographische Daten der Follow-up-Gruppe (Patienten 1-50)

	Baseline Daten	Entlassung	P (Baseline verglichen mit Entlassung)	12 Monate	P (12 Mo. verglichen mit Baseline)
EF, %	50,2±11,5	52,8±8,8	0,03*	57,2±7,5	0,003*
Vmax, m/s	4,5±0,7	2,1±0,4	<0,0001*	2,3±0,5	<0,0001*
Mittlerer Gradient, mmHg	48,8±15,4	11,4±7,4	<0,0001*	11,1±6,0	<0,0001*
PAPSys, mmHg	47,7±13,0	36,3±15,0	0,02*	42,9±15,7	0,4
Aortenöffnungsfläche, cm ²	0,67±0,18	1,6±0,4	0,004*	1,5±0,4	<0,0001*
Keine AI, N (%)	5 (15%)	15 (45,5%)	0,008*	15 (45,5%)	0,008*
Milde AI, N (%)	19 (58%)	15 (45,5%)	0,3	15 (45,5%)	0,3
Moderate AI, N (%)	7 (21%)	3 (9%)	0,17	3 (9%)	
Schwere AI, N (%)	2 (6%)	0	0,15	0	0,15

Abbildung 9: Durchschnittliche Ejektionsfraktion in % für Baseline, vor Entlassung und nach 12 Monaten



4 Diskussion

4.1 Basischarakteristika

Unsere TAVI-Patienten sind als Gruppe mit einem Alter von $82,1 \pm 5,4$ Jahren, einem logistischem EuroScore von $26,8 \pm 14\%$ sowie hinsichtlich ihrer Komorbiditäten und anderen vergleichbaren Parametern mit denen diverser anderer Publikationen vergleichbar (Eltchaninoff et al., FRANCE registry 2011; Gurvitch et al. 2010; Himbert et al. 2009; Kodali et al. PARTNER 2012; Lefèvre et al., European PARTNER study 2011; Leon et al. VARC 2010; Makkar et al. PARTNER 2012; Smith et al. 2011; Thomas et al., SOURCE Registry 2010; Thomas et al., SOURCE Registry 2011; Zahn et al. 2011). Kodali berichtet, dass die PARTNER-A-Patienten $84,1 \pm 6,6$ Jahren alt waren und ein NYHA-Stadium III oder IV vor TAVI von 94,1% hatten (Kodali et al. 2011).

Vergleicht man unsere Patienten nach Zugangswegen (transapikal und transfemoral), unterschieden sie sich sowohl bei dem logistischen EuroScore als auch bei den meisten anderen Parametern nicht signifikant. In anderen Studien liegt eine deutlichere Differenz vor (Figulla et al. 2011; Eltchaninoff et al. 2011; Gurvitch et al. 2010; Himbert et al. 2009; Lefèvre, et al. 2011; Leon et al. 2010; Smith et al. 2011; Thomas et al. 2010; Thomas et al. 2011; Zahn et al. 2011).

Dieses Ergebnis mag an der oben beschriebenen Behandlungsstrategie der Universitätsmedizin liegen, wonach eine signifikante Anzahl an Hochrisiko-Patienten transfemoral behandelt wurde, um die Generalanästhesie zu vermeiden. Außerdem wurde in unserem Zentrum aus internen Gründen der transfemorale Zugang erst sechs Monate nach Durchführung der ersten transapikalen Zugänge eingeführt.

4.2 Prozedurale Daten

Generell kann man bezüglich der Prozedurdaten sagen, dass es eine Lernkurve bei den ersten 50 im Vergleich zu allen 180 Patienten gab. Das wird zum einen deutlich durch eine kürzere Prozedurzeit als zum anderen durch eine kürzere Durchleuchtungszeit aller 180 Patienten im Vergleich zu den ersten 50. Bei allen 180 Patienten betrug die Prozedurzeit durchschnittlich 90 Minuten, bei den ersten 50

Patienten durchschnittlich 100 Minuten. Ebenso war die durchschnittliche Durchleuchtungszeit mit 12,1 Minuten deutlich kürzer bei den ersten 180 Patienten, als bei den ersten 50 Patienten mit 21,3 Minuten. Eine Lernkurve kann man auch feststellen in der geringer werdenden Menge an Kontrastmittel.

Die durchschnittliche Verweildauer war mit 13,9 Tagen bei allen 180 Patienten deutlich länger als bei den ersten 50 Patienten mit 22,3 Tagen.

Allerdings wird hier eine der Studienschwächen deutlich, nämlich die geringe Patientenzahl, so dass durch einzelne Ausreißer unter den ersten 50 Patienten die Ergebnisse stark beeinflusst wurden.

4.3 Sicherheitsresultate

Der prozedurale Erfolg aller kathetergestützten Aortenklappenimplantationen in der Universitätsmedizin Göttingen war sehr hoch (96,7%).

Sowohl das Ergebnis der Eingriffe als auch die prozedurale Sicherheit in unserer Klinik waren vergleichbar gut mit anderen veröffentlichten Studien (Figulla et al. 2011; Eltchaninoff et al. 2011; Gurvitch et al. 2010; Himbert et al. 2009; Lefèvre, et al. 2011; Leon et al. 2010; Smith et al. 2011; Thomas et al. 2010; Thomas et al. 2011; Zahn et al. 2011).

4.3.1 Mortalität, Re- Hospitalisierung und Ereignisfreies Überleben

4.3.1.1 Gesamtkohorte

Die untersuchte Patientengruppe erreichte eine 12-Monats-Überlebensrate von 72%.

Diese Prozentzahl entspricht relativ genau den Daten anderer Studien zu TAVI-Patienten (Bleiziffer et al. 2012; Gurvitch et al. 2010; Gurvitch et al. 2011; Himbert et al. 2009; Leon et al. 2010; Moat et al. 2011; Smith et al. 2011; Ussia et al. 2012; Webb et al. 2009). Die 12-Monats-Überlebensraten lagen in etwa zwischen 69% (Leon et al. 2010) und 80,1% (Zahn et al. 2013). Die SOURCE Registry (Thomas et al. 2011) vermerkte 12-Monats-Überlebensquoten von 76,5% für die dokumentierten 1506 Patienten. Die in den U.K. aufgelegte TAVI Registry vermeldete eine 12-Monats-Überlebensrate von 78,6%. Die PARTNER-Studien besagen, dass zwei Jahre nach TAVI bei diesen Patienten nur 20,8% bzw. 31,0% der Todesursachen

kardial bedingt waren; insgesamt waren 33,9% bzw. 43,3% der Patienten verstorben (Kodali et al. 2012 mit $p < 0,001$; Makkar et al. 2012 mit $p = 0,5$).

Kodali et al. gaben als Gründe für eine reduzierte Lebenserwartung der TAVI-Patienten folgende Gründe an: dies liege vor allem an Komplikationen wie Schlaganfällen, schweren Blutungen und schweren vaskulären Komplikationen.

Die 30-Tage-Mortalität ist insgesamt mit 8,9% ($p = 0,08$) vergleichbar mit anderen Studien, die diese Sterblichkeit zwischen 5,2% und 12,4% angaben (Smith et al. 2011; Zahn et al. 2011), wobei die Tendenz aufgrund der neueren Klappenmodelle und der jeweiligen Lernkurven mittlerweile eher bei 5% liegt (Gurvitch et al. 2011; Leon et al. 2010; Smith et al. 2011; Tamburino et al. 2011; Thomas et al. 2010).

Descoutures et al. berichten über 241 Patienten, die als Hochrisikopatienten eingestuft wurden, dass die 30-Tage-Sterblichkeit bei 0,42% lag (Descoutures et al. 2011). Latib et al. berichten, dass es nach 30 Tagen weder Tote noch neurologische Komplikationen gab, obwohl der EuroScore bei $37,4 \pm 20,8\%$ und der STS-Score bei $8,2 \pm 5,2\%$ lagen, und dass die Sterblichkeit bei ihren 18 Patienten nach elf Monaten bei 5,6% lag (Latib et al. 2012). Eggebrecht et al. berichten 2011 von ihren 47 Studienteilnehmern (EuroScore $35,0\% \pm 18,5\%$), dass die 30-Tage-Sterblichkeit bei 17% lag, was zumeist auf septische Komplikationen zurückzuführen war. Aufgrund der insgesamt relativ geringen Patientenzahl bleibt abzuwarten, ob sich diese Zahlen auch bei größeren Patientenkohorten bestätigen lassen.

Es gab in unserer eigenen Kohorte keinen signifikanten Unterschied in der Lernkurve bei der 30-Tage-Sterblichkeit zwischen der ersten und der zweiten Hälfte der Implantierten ($p = 0,6$). Bei den transapikal Implantierten lag der Unterschied bei $p = 0,6$, bei den transfemorale bei $p = 1,0$.

In der vorliegenden Studie erreichten 53% aller eingeschlossenen Patienten ein eventtfreies Überlebensintervall von zwölf Monaten. Unsere Daten sind vergleichbar mit denen der Arbeitsgruppe von Leon. Diese veröffentlichten in 2010, dass 42,5% ihrer Patienten entweder den Endpunkt des „erneuten Krankenhausaufenthaltes innerhalb eines Jahres aus irgendeinem Grund“ oder des „Todes aus irgendeinem Grund“ erreichten. Zusammengefasst heißt dies, dass aufgrund der signifikanten Komorbiditäten das ereignisfreie Überleben von älteren Patienten insgesamt relativ kurz ist. Litzler gab an, dass nach vier Jahren nur noch 41,0% der untersuchten

Patienten am Leben waren (Litzler et al. 2012), hier handelt es sich nur um eine kleine Studienteilnehmeranzahl. Genauer ist die Anzahl der Patienten der U.K. registry, danach lebten 45,5% der Patienten nach fünf Jahren (Duncan et al. 2015).

Hauptgrund eines weiteren Krankenhausaufenthaltes war bei den untersuchten Patienten eine anhaltende dekompensierte Herzinsuffizienz (16%), was 3% der Todesursachen während des Follow-ups ausmachte. Als Ursache der kardialen Dekompensation kann man für diese Patienten entweder eine schwere Mitralklappeninsuffizienz, eine ischämische Herzkrankheit oder eine nach dem Klappenersatz anhaltende ventrikuläre Hypertrophie festmachen, welche zu einer schweren diastolischen Dysfunktion führte. Bei zwei transfemorale Patienten kam es wegen eines schweren paravalvulären Lecks zu einer so schweren Dysfunktion der Klappenprothese, so dass eine erneute Intervention nötig wurde. Letztlich stellten wir fest, dass die Morbidität in erster Linie von kardialen Komorbiditäten abhing.

4.3.1.2 Transapikale versus transfemorale Gruppe

Vergleicht man die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit nach den beiden Zugangswegen, kann man keinen signifikanten Unterschied bei der 1-Jahres-Überlebensquote feststellen, es lebten 71% der transfemorale und 72% der transapikale Patienten ($p=0,9$). Diese Zahlen stimmen im Wesentlichen mit anderen Veröffentlichungen überein. Im Rahmen des Source Registry betrug die 1-Jahres-Überlebensquote 81,1% für Transfemorale und 72,1% für Transapikale (Thomas et al. 2011). Bei Himbert und Kollegen lebten nach einem Jahr $81 \pm 7\%$ der transfemorale Patienten und $74 \pm 9\%$ der transapikale (Himbert et al. 2009). Bei der EU-PARTNER-Studie lässt sich das 1-Jahres-Überleben der transfemorale Patienten mit 78,7% vergleichen, bei den transapikale waren es hingegen nur 49,3% (Lefèvre et al. 2011), allerdings hatten Himbert und Lefèvre nur kleine Patientenzahlen, dem ist daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft beizumessen.

Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass die Mortalität während des Follow-ups nicht unwesentlich von kardialen Komorbiditäten abhängig zu sein scheint.

Zwischen den beiden Zugangswegen gab es bei der 30-Tages-Mortalität einen Trend, aber keinen statistisch signifikanten Unterschied, es verstarben 12,4% der transapikale und 4,8% der transfemorale Patienten ($p=0,08$) innerhalb der ersten

30 Tage nach Eingriff. Signifikant dasselbe ermittelten Panchal und Kollegen (Panchal et al. 2014) in ihrer Meta-Analyse.

Innerhalb der Edwards-Implantierten kann man zwischen den einzelnen Zugangswegen auch keinen signifikanten Unterschied ausmachen (12% von den transapikalen versus 5,1% von den transfemoral Implantierten ($p=0,13$)).

4.3.1.3 Stratifizierung nach EuroScore

Die Überlebenskurven der drei definierten Follow-up-Gruppen unterscheiden sich sehr voneinander ($p=0,009$, Abbildung 8). Während die 12-Monats-Überlebensquote bei Patienten mit einem EuroScore $<20\%$ bei 80% lag, war sie bei Patienten mit einem präoperativen EuroScore von $>40\%$ nur bei 62%. Für diese zuletzt genannte Gruppe wurde ein mittleres Überleben von 409 Tagen dokumentiert. In der Follow-up-Gruppe der Untersuchten mit einem EuroScore von 20-40% lebten 71% zwölf Monate nach dem Eingriff.

Im Ergebnis konnten wir aufgrund der Einteilung mit dem präoperativen logistischen EuroScore die 12-Monats-Überlebensprognose in unserer Kohorte relativ gut vorhersagen, obwohl er für die 30-Tage-Sterblichkeit konzipiert wurde, wohingegen die Einteilung nach Lernkurve oder Zugangsweg keine genaue Vorhersage ermöglichte.

In Europa ist der logistische EuroScore sowohl bei Herzchirurgen als auch Kardiologen weit verbreitet, um das relative peri-operative Risiko zu ermitteln, obwohl das tatsächliche Risiko mit diesem Modell stark überschätzt wird (Bode und Kelm 2009).

Andere TAVI-Studien beinhalteten bis zu 60% Patienten mit einem logistischen EuroScore $<20\%$ (Zahn et al. 2011), während unsere eigene Kohorte, entsprechend der SOURCE Registry (Thomas et al. 2010), mit bis zu einem Drittel solcher Patienten einen deutlich höheren EuroScore beinhaltet.

Das Problem des logistischen EuroScores ist, dass er die Im-Krankenhaus-Sterblichkeit überschätzt und weniger gut differenziert die Überlebensprognose für

die TAVI angibt als für Patienten mit isoliertem koronarem Bypass (Grossi et al. 2008; Gummert et al. 2009; Wendt et al. 2009).

Darum ermittelten wir den Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score, der bei uns bei 13,7+/-9% für die berechneten Patienten lag, obwohl der Score ursprünglich nicht für TAVI vorgesehen ist. Kodali und Kollegen gaben den STS-Score für die PARTNER-Studie mit 11,8+/-3,4% an, so dass unsere Patienten mit dem höheren STS-Score auch als die Kränkeren einzustufen sind. Den STS-Score nutzten u.a. auch die Arbeitsgruppen von Wendt und Dewey, welche den STS-Score, als den Score mit der genauesten Prognose nach Risikoermittlung für die perioperative Sterblichkeit und das Langzeitüberleben für Hochrisiko-Patienten ermittelten (Dewey et al. 2008; Wendt et al. 2009).

Ein Vorteil des STS-Scores ist, dass er umfangreicher und damit genauer ist als der logistische EuroScore. Der Aufwand zu seiner Ermittlung ist jedoch umständlicher im täglichen Klinikalltag umzusetzen. Nach Kodali et al. ist der STS-Score in der Lage signifikant die Prognose für das 2-Jahres-Überleben der Patienten anzugeben (Kodali et al. 2012). Auch Makkar et al. assoziierten das Ergebnis der TAVI mit dem STS-Score; je höher der STS-Score war, umso geringer war der Benefit der TAVI (Makkar et al. 2012).

Die Validität beider Scores wurde für TAVI-Kohorten in Frage gestellt, weshalb nach neuen signifikanten Prädiktoren für die 12-Monate-Mortalität gesucht wurde (Zahn et al. 2013). Wir glauben jedoch, dass in Kenntnis und unter Berücksichtigung der vorab diskutierten Schwächen beide Scores geeignet sind, im klinischen Alltag mit den in der Anamnese des Patienten vorhandenen Informationen und seiner klinischen Präsentation, eine Einschätzung des individuellen Risikos vornehmen zu können. Das wird untermauert von Makkar und Kollegen, die als prädiktive Werte für die Prognose des 2-Jahres-Überlebens u.a. den STS-Score feststellten.

Untermauert wird dies auch von der Arbeitsgruppe von Leontyev, die herausfanden, dass die Einteilung der Patienten, die eine klassisch chirurgische Operation durchlaufen, nach logistischem EuroScore keinen signifikanten Unterschied im perioperativen Ergebnis zeigten (Leontyev et al. 2009). Sie bewiesen jedoch zugleich im Follow-up, dass das differenzierte mittelfristige Überleben gut prognostizierbar ist.

Das individuelle Patientenrisiko lässt sich durch keinen bislang verfügbaren Score zuverlässig vorhersagen. Bis zur Entwicklung und Validierung eines TAVI-spezifischen Risiko-Scores kann daher keiner der verfügbaren chirurgischen Scores das klinische Urteilsvermögen ersetzen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das ereignisfreie Überleben und die Sterblichkeit weniger abhängig sind vom Zugangsweg als vielmehr von der Inzidenz der Komorbiditäten.

Alle Studienteilnehmer wurden zur Einteilung der Todesursachen sowie Event-Freiheit in drei Follow-up-Gruppen aufgeteilt: nach dem präoperativ bestimmten logistischen EuroScore, >40% (N=28), 20-40% (N=89), und <20%. Die benutzten Gruppierungen basieren auf empfohlenen Indikationen für TAVI (Vahanian et al. 2008).

Die letzte Gruppe mit einem logistischen EuroScore <20% beinhaltet 48 Patienten mit einem sehr fortgeschrittenen Alter, >80 Jahre. Dieses Alter war der Hauptgrund, warum das Herzteam bei diesen Patienten eine TAVI einer klassischen chirurgischen Operation vorzog.

Um eine konsistente Follow-up-Gruppe herzustellen, wurden alle verbliebenen 15 Patienten mit einem EuroScore <20% nicht in die folgende Analyse aufgenommen (mit vier Todesfällen), was jedoch die statistischen Ergebnisse nicht verändert hätte. In diesen Fällen rechtfertigt sich eine Therapie mit TAVI aufgrund ihrer sehr heterogenen Komorbiditäten.

„Ereignisfreies Überleben“ war ein Untersuchungskriterium und ein Indikator für ein Versterben. Je nach Höhe des logistischen EuroScores ergab sich eine gegenläufige Prozentangabe bei dem 12-Monate-Event-freien-Überleben. In der Gruppe der Patienten mit einem logistischen EuroScore von >40% waren 46% der Patienten ohne ein Ereignis. Diese Zahlen sind ansteigend für die zweite Gruppe mit 52% und 62% für die dritte Gruppe (Abbildung 8). Für dieses Kriterium stellten wir kein statistisch signifikantes Ergebnis fest ($p=0,1$).

Das von uns festgestellte mediane, ereignisfreie Überleben lag dementsprechend für die Patienten mit dem höchsten EuroScore bei 315 Tagen, für die zweite Gruppe bei 442 Tagen und für die Patienten mit dem niedrigsten Score bei 710 Tagen.

4.3.2 Blutung und Gefäßkomplikation

Zugangskomplikationen verursachen viele Todesfälle nach Studienlage und sind folglich ein großes Problem der TAVI. Di Mario et al. gaben für 4571 untersuchte Patienten 3,1% Todesfälle aufgrund größerer vaskulärer Komplikationen an, also 142 Todesfälle.

In der hier untersuchten Kohorte traten schwerere Gefäßkomplikationen in 24% der transfemorale Eingriffe auf. Da bis auf einen Patient alle unsere Patienten diese potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen überstanden, kann man davon ausgehen, dass unser Team die potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen gut händelte. Besagter Patient verstarb an einer thorakalen Aortendissektion.

Das signifikante Abfallen der schwere Gefäßkomplikationen (von 37% zu 14%, $p=0,04$) ist auf zwei Hauptursachen zurückzuführen. Neben der wachsenden Erfahrung und noch besseren Koordination des Teams, liegt dies hauptsächlich daran, dass nach den ersten 30 Edwards-Eingriffen von insgesamt 59 transfemorale Implantierten, der Novaflex Katheter eingeführt wurde, der deutlich kleiner ist als sein Vorgänger und damit Verletzungsmöglichkeiten reduzierte.

Andere Publikationen, die die VARC-Kriterien benutzen oder vergleichbare Definitionen (Kappetein et al. VARC 2 2012), dokumentieren für den transfemorale Eingriff etwas weniger schwere Gefäßkomplikationen (15,7% bei Kodali et al. 2012; 16,2% bis 16,4% bei Himbert et al. 2009 und Lefèvre et al. 2011). Diese Zahlen wurden im Laufe des Lernerfolgs in unserer Studie mit 14% etwas unterboten und stimmen daher insgesamt weitestgehend mit diesen Studienergebnissen überein.

4.3.3 Akute Nierenschädigung

Eine akute Nierenschädigung im Stadium III hatten 16% aller Studienteilnehmer postprozedural. Diese Komplikation hatten 25% aller transapikale Patienten gegenüber 6% der Transfemorale.

Letztendlich benötigten 13,9% aller TAVI-Patienten postprozedural eine Dialyse. Auch hier trat diese Komplikation häufiger bei den transapikale Patienten mit 22%

gegenüber 5% bei den transfemorale auf ($p=0,001$) und das, obwohl beide Gruppen vergleichbarer Werte des Baseline-Serum-Kreatinins hatten.

Es traten also häufiger schwere Stadien des akuten Nierenschadens in der transapikalen Kohorte auf.

Betrachtet man nun die Werte der transapikalen Kohorte genauer, fällt auf, dass die Personen mit einer akuten Nierenschädigung nach TAVI einen signifikant niedrigeren Minimum-Hämoglobin-Wert hatten und dadurch signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten als die mit einem niedrigeren Stadium der Nierenschädigung.

Die 24 Patienten mit einer akuten Nierenschädigung im Stadium III hatten ein Minimum-Hämoglobin von $8,2\pm 1,0\text{g/dl}$ ($p=0,0004$) und bekamen $3,0\pm 2,9$ Erythrozyten-Konzentrate. Im Vergleich dazu hatten 22 Patienten keine akute Nierenschädigung, sie hatten ein Minimum-Hämoglobin von $9,3\pm 1,1\text{g/dl}$ und sie benötigten $0,3\pm 0,7$ Erythrozytenkonzentrate. Die nierenkranken Patienten benötigten also signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate als die nierengesunden ($p<0,0001$).

Da ein ähnlich signifikanter Zusammenhang nicht bei den transfemorale Patienten auftrat, vermuten wir, dass- zumindest in transapikalen Prozeduren- die Schwere der akuten Niereninsuffizienz vom Ausmaß der post-operativen Anämie abhängig ist.

In diesem Zusammenhang stellten wir auch fest, dass nicht nur die schwere Anämie häufiger in der transapikalen Kohorte auftrat, sondern dass sie auch signifikant häufiger eine periphere vaskuläre Erkrankung hatten. In der Zusammenschau könnte beides dafür verantwortlich sein, dass ein umfangreicherer Nierenschaden nach der transapikalen TAVI auftrat. Es kann auch spekuliert werden, dass die transapikale Kohorte die Patienten mit einem generell schlechteren Gesundheitszustand hatte, allerdings wurden spezielle Risikomodelle oder Scores zur Abschätzung der Gebrechlichkeit in der vorliegenden Studie nicht verwendet.

Die Rate der Patienten, bei denen eine Dialyse nötig wurde, lag bei uns bei 13,9% der ersten 180 Patienten. Da die Anzahl der Patienten unter den ersten 50 Patienten mit 24% noch deutlich höher lag, kann man festhalten, dass diese Komplikation möglicherweise durch die Lernkurve beeinflusst wurde und somit insbesondere mit der längeren Prozedurdauer und dem höheren Kontrastmittelverbrauch in

Zusammenhang stehen könnte. Eine Optimierung von bildgebenden Verfahren, wie beispielsweise die ergänzende Verwendung der 3D-Echokardiographie oder Überlagerung von 3D-Rekonstruktion aus kardialen Computertomographien während der Implantation, führt zur Einsparung von Kontrastmittel und kann die Prozedur verkürzen (Janosi et al. 2014). Sie führen durch richtige anatomische Wiedergabe der ellipsoiden Aortenklappe zu genauerer Positionierung und daher weniger AI und Anulusrupturen (Janosi et al. 2014).

4.3.4 Schlaganfall

Von unseren Patienten bekamen 5% innerhalb von 30 Tagen nach TAVI einen Schlaganfall und 1,1% eine TIA (zusammen 6,1%). Unsere Zahlen sind mit denen der PARTNER-A-Studie, die Kodali et al. 2012 veröffentlichten, vergleichbar. Innerhalb der ersten 30 Tage bekamen dort 4,6% der Patienten einen Schlaganfall und innerhalb von zwei Jahren bekamen 11,2% einen Schlaganfall oder eine TIA.

Makkar und Kollegen veröffentlichten 2012 für die PARTNER-B-Studie, dass 11,2% nach zwölf Monaten und 13,8% nach zwei Jahren einen Schlaganfall hatten. Als Ursachen der Schlaganfälle führten Makkar und Kollegen Umstände an, die nicht klappenassoziiert waren wie Arteriosklerose und Traumata. Laut dieser Arbeitsgruppe wären viele Schlaganfälle vermeidbar, zum einen durch kleinere Diameter des Klappenersatzes, zum anderen durch einen distalen Schutz und des Weiteren durch eine bessere Standardisierung der Therapie der Plättchenhemmung und der Antikoagulation. Wie wichtig eine Prävention in diesem Punkt ist, zeigte u.a. die Studie von Zahn (Zahn et al. 2013). Danach war ein peri-operativer Schlaganfall ein signifikanter Prädiktor der Mortalität ($p=0,0003$) bei den knapp 1400 Patienten.

Dass es bei transapikalen Eingriffen weniger Schlaganfälle als bei transfemorale gab (1% transapikal versus 9,6% transfemorale), ermittelten nicht nur wir, sondern auch Eggebrecht und Kollegen (Eggebrecht et al. 2012) mit über 10.000 Patienten. Diese Daten zeigen, dass eine besonders sorgfältige Auswahl des Zugangsweges unter Berücksichtigung von arteriosklerotischen Veränderungen im gesamten Zugangsweg durch das Herzteam vorgenommen werden muss.

4.3.5 Schrittmacherrate

Einen postprozeduralen Schrittmacher benötigten insgesamt 5% unserer Studienteilnehmer. Bei der Subgruppe an Patienten, denen eine CoreValve implantiert wurde, war die Schrittmacherrate dagegen mit 17% mehr als dreimal so hoch. In anderen Studien gehen die Prozentangaben für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI weit auseinander und rangieren um 3,8% bei Edwards-Prothesen (Smith et al. 2011) und bis zu 39,3% bei zu 84% verwendeten CoreValve-Klappen (Zahn et al. 2011). Die Klappen differieren sehr in Struktur und Entfaltungstechnik (O'Sullivan et al. 2014).

Eine signifikant höhere Quote neu aufgetretener Linksschenkelblöcke und Schrittmacherimplantationen nach der CoreValve-Implantation ist in dem Verfahren selbst begründet aufgrund der tieferen intraventrikulären Einführung der Klappe und ist damit ein häufiges Ergebnis bereits veröffentlichter Studien (Ledwoch et al. 2013).

4.3.6 Endokarditis

Kodali et al. gaben 1,5% Patienten mit Endokarditis nach TAVI an (Kodali et al. 2012). In unserer Kohorte war die Prothesenendokarditis mit 2,8% der Patienten jedoch deutlich häufiger. Die Diagnose der Prothesenendokarditis nach TAVI ist aber schwer zu stellen. Typische echokardiographische Kriterien, wie beispielsweise das Auftreten einer Nahtdehiszenz sind aufgrund der Implantationstechnik nicht zu erwarten. Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass das TAVI-typische Patientenkollektiv aufgrund des Alters und der Begleiterkrankungen für diese Komplikation besonders anfällig sein kann. Aufgrund unserer Daten könnte daher spekuliert werden, dass die Prothesen-Endokarditis nach TAVI häufiger ist, als bislang angenommen wurde. Diese Hypothese muss zwar noch in größeren Kohorten und Studien überprüft werden. Zusammenfassend ist es aus unserer Sicht aber unerlässlich, bei unklaren Infekten nach TAVI früh nach einer Prothesenendokarditis zu fahnden, wobei die Diagnostik in diesem speziellen Patientenkollektiv sehr stark vom Nachweis typischer Erreger in der Blutkultur abhängt, die Kulturen sollten daher großzügig und wiederholt abgenommen werden.

4.3.7 Koronarverschlüsse und Myokardinfarkt

zwei unserer Patienten hatten eine Obstruktion des Koronarostiums (1,1%). Hier variieren die Zahlen zwischen 0,6-7% (Rodés-Cabau et al. 2010; Thomas et al. 2010; Zierer et al. 2008). Ursächlich scheinen hier die Lage des Klappenersatzes, die Dicke und Größe der ursprünglichen Klappensegel und der Abstand der Abgänge der Koronarien zur AK zu sein und hämodynamische Instabilität ein erstes Anzeichen dafür (Seipelt et al. 2012).

Drei unserer Patienten hatten nach TAVI einen Myokardinfarkt (1,6%). In anderen Studien gehen die Prozentangaben für einen Myokardinfarkt nach TAVI auseinander und werden zwischen 0% und 6% angegeben (Himbert et al. 2009; Lefèvre et al. 2011; Webb et al. 2007). Di Mario et al. berichten, dass von ihren 4571 untersuchten Patienten 0,9% einen Myokardinfarkt bekamen (Di Mario et al. 2013). Allerdings gibt es hierzu auch eine Studie mit vergleichbarer Patientenanzahl, wo keiner der untersuchten 160 Patienten einen Myokardinfarkt bekam (Himbert et al. 2009), obwohl deren Patienten einen zu unseren fast identischen EuroScore hatten. Bei Lefèvre bekamen 6% nach 30 Tagen bei den transapikalen Patienten einen Myokardinfarkt und 3,3% bei den transfemorale von insgesamt 131 untersuchten Patienten (Lefèvre et al. 2011). Ursächlich beschrieben sind bei transapikalen Eingriffen zugangsbedingte größere Gewebedefekte sowie Ventrikelseptumdefekte nach Überdilatation (Clayton et al. 2015).

4.3.8 Weitere Aspekte

Bei einem unserer Patienten war eine sekundäre TAVI-Prothese in eine Primäre notwendig geworden (*valve-in-valve*), aufgrund einer unzureichenden Reduzierung der Aorteninsuffizienz nach dem ersten Ersatz. Es gibt einige interessante Publikationen, die sich mit einem kathetergestützten *valve-in-valve*-Verfahren befassen, allerdings nicht als Komplikation, sondern als weitere Therapieoption für bereits Voroperierte. Zwei Veröffentlichungen untersuchten den kathetergestützten Ersatz einer chirurgisch eingesetzten degenerativen Bioprothese (Eggebrecht et al. 2011; Latib et al. 2012), eine weitere *valve-in-valve* nach einem stentlosen Xenograft bei schwerer Aorteninsuffizienz (Bagur et al. 2011). Der Vorteil einer *valve-in-valve* ist, dass damit Patienten schonend therapiert werden können, die mittlerweile zu krank für einen zweiten chirurgischen Eingriff sind.

Seit geraumer Zeit stellen sich Kardiologen die Frage, ob die Anwendung von kathetergestützten Aortenklappenimplantationen bei verhältnismäßig gesunden Menschen, als *off-label-use* Sinn macht.

Ausgehend von einer veröffentlichten Studie bringt das rapide Ausbreiten der TAVI die Gefahr des Entzuges gut operierbarer Kandidaten von konventionellem Aortenklappenersatz mit sich. Das Ergebnis der Studie von Lung et al. (Lung et al. 2005) war, dass die chirurgische Operation mindestens einem Drittel der älteren Patienten mit symptomatischer AS verwehrt wird und dass ein „fortgeschrittenes Alter“ der Hauptgrund für die Ablehnung der Operation ist.

Unsere Kohorte setzt sich jedoch mit einem Durchschnittsalter von $82,1 \pm 5,4$ Jahren und einem mittleren logistischen EuroScore von $26,8 \pm 14\%$ deutlich anders zusammen als durchschnittliche Patientenkohorten von chirurgisch Operierten, deren EuroScore niedriger ist. Wendt et al. 2009 berichten von einem logistischen EuroScore ihrer Patienten von $8,5 \pm 7,9\%$, d.h. einem Drittel des errechneten mittleren EuroScores unserer Patienten.

Man könnte gegen die TAVI argumentieren, dass die Krankenhausmortalität bei chirurgisch Operierten gesunken ist (Kolh et al. 2001; Kolh et al. 2007; Ngaage et al. 2008) und nun zwischen 4,5% und 9% in ausgewählten Studiengruppen rangiert (Kolh et al. 2007; Ngaage et al. 2008). Allerdings ist ein Vergleich mit Vorsicht zu ziehen, denn chirurgisch operierte Patienten haben in der Regel einen niedrigeren EuroScore (Wendet et al. 2009). Auch die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der PARTNER-Studie demonstrieren eine Sterblichkeitsrate von 6,5% im Krankenhaus verstorbener Studienteilnehmer, die nicht signifikant zwischen TAVI-Patienten und chirurgisch operierten abweichen (Smith et al. 2011).

Allerdings können wir diesen 6,5% in unserer spezifischen Patientenkohorte eine Krankenhaus-Sterblichkeit von 2%, also einen Todesfall, entgegenhalten. Ergänzend wurden in dieser älteren Population nicht nur die Mortalität, sondern auch die Morbidität nach TAVI berücksichtigt.

Man könnte zugunsten des chirurgischen Aortenklappenersatzes Zweifel äußern, wie lange die nach TAVI eingesetzten Klappen halten. Allerdings hatten Gurvitch et al. als Studienergebnis, dass die eingesetzten Aortenklappen innerhalb von drei Jahren

keine relevanten Veränderungen hatten (Gurvitch et al. 2010). Auch Litzler und Kollegen gehen nach vier Jahren Erfahrung mit den TAVI davon aus, dass die Klappen durchaus länger als vier Jahre halten (Litzler et al. 2012). Ben-Dor und Kollegen führten in 2010 einen weiteren Aspekt an: Sie berichteten über eine signifikante Reduzierung der Lebensqualität bei ca. 20% ihrer älteren Patienten nach klassischem operativen Aortenklappenersatz und verlängerten Krankenhausaufenthalten von mehr als 14 Tagen nach der Intervention in über 50% ihrer älteren Patienten. Sie ermittelten als Hauptproblem, dass manche Patienten ihre häusliche Unabhängigkeit verloren.

Unsere 180 TAVI-Studienteilnehmer hatten eine durchschnittliche Krankenhausverweildauer von 13,9 Tagen, die also nicht länger war als die nach chirurgischer Operation. Dem kann man zwar entgegen, dass unsere ersten 50 Patienten im Schnitt 22,3Tage im Krankenhaus verbrachten, letztendlich bedeutet dies jedoch nur, dass die Tendenz der Krankenhausverweildauer in unserer Kohorte rückläufig war. Zusammenfassend muss aber gesagt werden, dass aufgrund der verfügbaren Datenlagen eine Auswertung der Indikation zur TAVI auf Niedrigrisikokollektive zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gerechtfertigt ist.

4.4 Wirksamkeitsresultate

4.4.1 NYHA und Lebensqualität

Das telefonische Follow-up unserer Patienten ergab eine deutliche Besserung der Dyspnoe, 57% hatten keine Dyspnoe mehr (NYHA I), 29% nur eine milde (NYHA-Stadium II) und eine Ruhedyspnoe nur noch von 2% der Patienten, anstelle von 21% vor TAVI. Das wichtigste Argument zugunsten eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes ist meiner Meinung nach, dass eine TAVI letztlich signifikant zu einem Gewinn an Lebensqualität in der untersuchten Hochrisikokohorte führte, was u.a Reynolds und Kollegen (Reynolds et al. 2011; Reynolds et al. 2012) feststellten. Eine Verbesserung der NYHA-Klasse gaben auch 95,2% der Patienten bei Lefèvre et al. ein Jahr nach TAVI an (Lefèvre et al. 2011). Makkar und Kollegen 2011 beschrieben ebenfalls, dass es durch eine TAVI zu einer Linderung der Symptome und einem Ansteigen der Lebensqualität kam. Wie wichtig die Lebensqualität ist, wird deutlich, wenn man sieht, dass in der groß angelegten German Aortic Valve Registry (GARY) mit über 15.000 Patienten die Lebensqualität

bis zu fünf Jahre nach TAVI einer der Untersuchungspunkte ist (Beckmann et al. 2012). Tully und Kollegen gaben an, dass die Lebensqualität zwischen TAVI und herkömmlichen Klappenersatz gleich sei, was allerdings nur eingeschränkte Aussagekraft hat, da sie nur operierbare Patienten in ihre Studie einschlossen (Tully et al. 2015).

Kodali und Kollegen ermittelten einen NYHA-Status I oder II bei 83,9% der TAVI Patienten, was vergleichbar war mit denen, die einen klassisch chirurgischen Klappenersatz erhielten (85,2%, Kodali et al. 2012). Lai berichtet, dass TAVI-Patienten eine bessere Hirnleistung nach dem Eingriff aufwiesen als zuvor, was zum einen mit einer verbesserten Hirndurchblutung und zum anderen mit einer verbesserten Auswurfleistung des Herzens erklärt wurde (Ben-Dor et al. 2014; Cormack et al. 2012; Lai et al. 2015). Durch eine verbesserte EF sollen Patienten zudem weniger über Übelkeit klagen (Ayhan et al. 2014).

4.4.2 Echokardiographische Daten

Dass die Patienten der Follow-up-Gruppe sich zumeist besser nach der kathetergestützten Aortenklappenimplantation fühlten, wurde durch ihre besseren Echo-Daten wie verbesserte Ejektionsfraktion, vergrößerte Aortenöffnungsfläche und einen reduzierten mittleren Gradienten untermauert und objektiviert.

Die Besserung der Echodaten unserer Patienten liegt in Übereinstimmung mit vielen Veröffentlichungen.

Kodali und Kollegen stellten nach Bestimmung der AÖF fest, dass auch noch zwei Jahre nach TAVI keine Hinweise auf eine Restenosierung der Aortenprothese gefunden wurden. Sie stellten jedoch auch fest, dass es signifikant mehr Aortenklappeninsuffizienzen als nach klassisch chirurgischen Operationen gab. Außerdem stellten sie fest, dass je schwerer eine paravalvuläre AI nach TAVI war, desto geringer war die Lebenserwartung der Patienten; dafür reichte bereits eine milde AI nach TAVI aus; ähnliche Befunde zur paravalvulären AI berichteten auch andere Autoren (Abdel-Wahab et al. 2011; Gotzmann et al 2011; Moat et al. 2011; Tamburino et al. 2011). Paralell dazu ermittelten Chakravarty und Kollegen, dass die Lebenserwartung umso höher war, je niedriger die Mitralinsuffizienz war (Chakravarty et al. 2015).

Zu bedenken ist, dass wir nur 33 Patienten nach zwölf Monaten echokardiographisch untersuchten, so dass keine Daten der Verstorbenen enthalten sind und wir damit eine positive Patientenselektion haben. Unsere Daten decken sich aber mit anderen Studien an größeren Kohorten. Makkar (Makkar et al. 2011) stellte fest, dass es nach 30 Tagen zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Dimensionen und Funktion kam. In unserer eigenen Kohorte fanden wir vergleichbare Trends.

4.5 Ausblick

In den letzten Jahren hat sich viel bei den kathetergestützten Aortenklappenimplantationen getan. Zwar handelt es sich bei den konservativ operativen Vorgehen nach wie vor um den Goldstandard für Patienten mit Aortenklappenstenosen, die Anzahl der TAVI steigt hierzulande aber (laut DGTHG Leistungsstatistik 2008 fanden ca. 10.000 chirurgische Operationen zu 1.000 TAVI statt). Die Hoffnung ist, mit einem frühzeitigem Aortenklappenersatz die Verschlechterung der Herzleistung aufhalten zu können. Die technische Weiterentwicklung wird das Verfahren einer noch größeren Zahl an Patienten zugänglich machen (Panayiotides und Nikolaides 2014). In Zukunft könnten kombinierte oder Mehrfacheingriffe zur Behandlung von Mehrklappenerkrankungen eine zunehmende Rolle spielen (Bruschi et al. 2013; Bruschi et al. 2009; Garcia et al. 2011; Rodés-Cabau et al. 2008; Soon et al. 2011). Tarantini beschreibt z.B. einen Fall einer perkutanen transfemorale Mitral-Valvuloplastie mit Aortenklappenersatz (Tarantini et al. 2011). Bruschi et. al. führten 2013 bei neun Patienten eine TAVI nach bereits erfolgtem Mitralklappenersatz durch, was bei allen Patienten zu einer unmittelbaren Verbesserung ihrer hämodynamischen Situation führte (Bruschi et al. 2013). Da Edwards einen bereits erfolgten Mitralklappenersatz als Kontraindikation für die Edwards-SAPIEN-Implantation angibt, wurde jeweils eine CoreValve von Medtronic eingesetzt. Bei einem Patienten erfolgte der Eingriff als Überbrückungstherapie, bis der Patient stabil genug war beide Klappen ersetzt zu bekommen. Es besteht die Hoffnung, mit diesen Kombinationseingriffen Patienten umfassender zu helfen.

Mit der J-Valve soll nun eine Klappe eingesetzt werden, die sich anatomisch besser der verkalzifizierten Aortenklappe anlegen soll (Cheng et al. 2015; Nijenhuis et al. 2015), ob sie sich nachhaltig durchsetzt und zu weniger Komplikationen führt, bleibt

abzuwarten. Nahtlose Klappen versprechen eine weitere technische Neuerung mit Erweiterung des Patientenkollektivs (Eusanio und Phan 2015; Glauber et al. 2015).

4.6 Studienlimitierung

Studienlimitierend ist neben der kleinen Anzahl der hier dokumentierten Patienten, dass es sich bei ihnen um die ersten TAVI in der Klinik handelt und die damals erhältlichen Herzklappen mittlerweile deutlich verbessert und verkleinert wurden. Zudem handelt es sich um eine einarmige Studie mit Fehlen einer chirurgisch und einer konservativ behandelten Vergleichsgruppe.

Dass die Lernkurve einen Einfluss auf das Ergebnis der Eingriffe hat, wurde schon vielfach beschrieben (Gurvitch et al. 2011; Alli et al. 2012; Kampfert et al. 2011; Webb et al. 2009).

4.7 Fazit

- Die kathetergestützte Aortenklappenimplantation zeigte in Anbetracht des hohen Risikos der behandelten Kohorte eine akzeptable Eingriffssicherheit und gute Ergebnisse für Patienten mit einer schweren Aortenstenose sowohl direkt nach der Intervention als auch für einen Zeitraum von zwölf Monaten danach.

- Am meisten scheinen Patienten mit einem EuroScore von <20%, auch wenn sie >80 Jahre sind, von einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation zu profitieren, was deutlich wurde durch hohe mittel- und langfristige Überlebensraten und eine relativ geringe Quote an erneuten Krankenhausaufenthalten. Nach zwölf Monaten lebten noch 80% dieser Gruppe, die mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 710 Tage.

Leider waren die Rate der erneuten Krankenhausaufenthalte und eine mediane Überlebenszeit von weniger als zwölf Monaten bei Patienten mit einem EuroScore >40% sehr hoch, so dass wir davon ausgehen, dass bei diesen Patienten das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation individuell genau abgewogen werden muss. Nach zwölf Monaten lebten noch 62%, die mittlere ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 315 Tage.

- Die genaue Einteilung nach EuroScore mit dem besten Ergebnis muss durch eine langfristige und größere randomisierte Studie determiniert werden.

5 Zusammenfassung

Für welche Patientengruppen der kathetergestützte Aortenklappenersatz den höchsten Nutzen bringt, ist bisher wenig erforscht und war Ziel dieser Arbeit. Die Studie untersuchte 180 Patienten, die zwischen August 2008 und Dezember 2010 im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation erhielten. Wir ermittelten Gesamtmortalität, ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit, Baseline-Charakteristika, Risikoscores, erfolgreiche Durchführung des Eingriffs, perioperative Komplikationen und MACCE. Die ersten 50 Patienten wurden nach zwölf Monaten klinisch und sonographisch kontrolliert und alle 180 Patienten telefonisch zu Rehospitalisierungen befragt. Das Gesamtkollektiv war im Durchschnitt 82 ± 5 Jahre alt und hatte ein hohes operatives Risiko mit einem EuroScore von $26,8 \pm 14\%$. Im Mittel waren die Patienten 14-15 Monate ereignisfrei. Die Überlebensraten nach 30 Tagen lagen bei 82% und nach zwölf Monaten bei 72%.

Nach Unterteilung in verschiedene EuroScore-Gruppen stellten wir einen signifikanten Unterschied der Gruppen fest: In der Gruppe mit einem EuroScore $>40\%$ lebten nach zwölf Monaten 62%, mit einem Score zwischen 20-40% 71% und mit einem EuroScore $<20\%$ und in der Regel mit einem Alter >80 Jahren 80%. Dem entsprach die beobachtete ereignisfreie Überlebenswahrscheinlichkeit als Indikator der Morbidität (315 Tage für die erste Gruppe, 442 Tage für die zweite und 710 Tage für die dritte Gruppe).

Ein weiteres wichtiges Studienergebnis war, dass die Echodaten der Patienten nach TAVI besser waren als die Baseline-Daten. Die Ejektionsfraktion nahm um durchschnittlich 7% zu. Es gab weniger Patienten mit einer Aorteninsuffizienz, der mittlere Gradient nahm ab und PAPSys und Vmax reduzierten sich.

Ein ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten hatten 54% der transapikalen und 52% der transfemorale Studienteilnehmer. Transapikale Patienten hatten signifikant mehr Verschlechterungen der Nierenfunktion und Indikationen zur Dialysepflicht. Transfemorale Patienten hatten häufiger Blutungskomplikationen und Schrittmacherimplantationen. Die mediane ereignisfreie Überlebenszeit betrug 442 Tage für die transapikalen Patienten und 424 Tage für die transfemorale, es gab

keinen signifikanten Unterschied bei Überleben oder erneuten Krankenhausaufenthalten zwischen beiden Kohorten.

Bei dem kathetergestützten Aortenklappenersatz handelt es sich um eine gute und sichere Therapieoption für Patienten mit einer schweren Aortenklappenstenose und einem mäßigen Operationsrisiko, sie hatten ein längeres mittel- und langfristiges Überleben und weniger schwerwiegende Komplikationen; am meisten profitierten Patienten mit einem EuroScore von <20%, wohingegen Patienten mit einem hohen Operationsrisiko einen eingeschränkteren Nutzen hatten.

Erfreulich war, dass die meisten der Patienten bessere Echo-Werte und NYHA-Stadien nach TAVI hatten. Der EuroScore, der eigentlich die 30-Tages-Mortalität vorhersagen soll, war genauer darin, die Quote der Todesfälle nach zwölf Monaten bei unseren Patienten vorauszusagen.

Wir sind der Meinung, dass keines der beiden untersuchten Zugangswege dem anderen eindeutig überlegen ist, es traten signifikant mehr Verschlechterungen der Nierenfunktion bei den transapikalen Eingriffen auf, und bei den transfemorale gab es signifikant mehr Blutungskomplikationen, mehr neue Linksschenkelblöcke und mehr Schrittmacherimplantationen.

6 Anhang

6.1 *EuroScore*

6.2 STS-Score

6.3 Evaluationsbogen

6.4 Kontrollbogen

6.5 Telefonbogen

6.1 EuroScore

<http://www.euroscore.org/calcold.html>

Patient-related factors			Cardiac-related factors		
Age (years)	0	0	Unstable angina ⁶	No	0
Gender	Select	0	LV function	Select	0
Chronic pulmonary disease ¹	No	0	Recent MI ⁷	No	0
Extracardiac arteriopathy ²	No	0	Pulmonary hypertension ⁸	No	0
Neurological dysfunction ³	No	0	Operation-related factors		
Previous Cardiac Surgery	No	0	Emergency ⁹	No	0
Creatinine > 200 µmol/L	No	0	Other than isolated CABG	No	0
Active endocarditis ⁴	No	0	Surgery on thoracic aorta	No	0
Critical preoperative state ⁵	No	0	Post infarct septal rupture	No	0

Logistic **EuroSCORE**

Note: Logistic is now default calculator

About the "logistic" euroSCORE

Important: The previous additive and logistic EuroSCORE models are out of date. A new model has been prepared from fresh data and is launched at the 2011 EACTS meeting in Lisbon. [The new model is called EuroSCORE II - we strongly advise that you use this model - available here](#). If you really wish to calculate the older "additive" or "logistic" EuroSCORE you can use it above - but these calculators should only be used when there is a specific requirement to use these older models.

By selecting "Standard euroSCORE" euroSCORE values are simply added to estimate risk of death as described in [Roques F, Nashef SA, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jun;15\(6\):816-22](#)

By selecting "Logistic euroSCORE" - euroSCORE predicted mortality is calculated as described in [Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. Eur Heart J. 2003 May;24\(9\):882-3](#)


$$\text{Predicted mortality} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

6.2 STS-Score

<http://riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/de.aspx>

(fiktiv, orientierend an den eingegebenen Patienten)

riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/de.aspx ☆ ↕ ↻ sts-score berechnen

 **Online STS Risk Calculator** Dataset: 2.73

[Definitions](#)
[Support](#)

[Help](#) [More about Risk Calculator](#)

[New](#) [Print](#) **Calculations**

Today's Date 6/30/2013

Procedure

Coronary Artery Bypass Yes No Missing

Valve Surgery Yes No Missing

VAD Implanted or Removed No
 Yes, implanted
 Yes, explanted
 Yes, implanted and explanted
 Missing

Other Non-Cardiac Procedure Yes No Missing

Unplanned Procedure No
 Yes, unsuspected patient disease or anatomy
 Yes, surgical complication
 Missing

Other Cardiac Procedure Yes No Missing

Demographics

Procedure Name	Isolated CABG
Risk of Mortality	10.331%
Morbidity or Mortality	47.286%
Long Length of Stay	22.710%
Short Length of Stay	8.272%
Permanent Stroke	2.456%
Prolonged Ventilation	20.836%
DSW Infection	0.370%
Renal Failure	22.245%
Reoperation	14.239%

riskcalc.sts.org/STSWebRiskCalc273/de.aspx ☆ ↕ ↻ sts-score berechnen

Calculations

Procedure Name	Isolated CABG
Risk of Mortality	9.809%
Morbidity or Mortality	47.979%
Long Length of Stay	23.283%
Short Length of Stay	7.752%
Permanent Stroke	2.233%
Prolonged Ventilation	21.587%
DSW Infection	0.478%
Renal Failure	24.421%
Reoperation	13.440%

Demographics

Patient Age (years)

Gender Male Female Missing

Black / African American Yes No Missing

Asian Yes No Missing

Hispanic or Latino Ethnicity Yes No Missing

Risk Factors

Weight (kg)

Height (cm)

Diabetes Yes No Missing

Last Creatinine Level Preop (mg/dl)

Dialysis Yes No Missing

Hypertension Yes No Missing

Infectious Endocarditis Yes No Missing

Chronic Lung Disease No Mild Moderate Severe Missing

Immunosuppressive Therapy Yes No Missing

Peripheral Vascular Disease Yes No Missing

Cerebrovascular Disease Yes No Missing

Previous CV Interventions

Previous Coronary Artery Bypass Yes No Missing

Previous Valve Yes No Missing

Previous Other Cardiac - PCI Yes No Missing

Preoperative Cardiac Status

Myocardial Infarction Yes No Missing

Cardiac Presentation on Admission

- No Symptoms or Angina
- Symptoms Unlikely to be Ischemia
- Stable Angina
- Unstable Angina
- Non-ST Elevation MI (Non-STEMI)
- ST Elevation MI (STEMI)
- Missing

Congestive Heart Failure Yes No Missing

Cardiogenic Shock Yes No Missing

Resuscitation Yes No Missing

Arrhythmia Yes No Missing

Preoperative Medications

Inotropes Yes No Missing

Calculations

Procedure Name	Isolated CABG
Risk of Mortality	9.809%
Morbidity or Mortality	47.979%
Long Length of Stay	23.283%
Short Length of Stay	7.752%
Permanent Stroke	2.233%
Prolonged Ventilation	21.587%
DSW Infection	0.478%
Renal Failure	24.421%
Reoperation	13.440%

Hemodynamics & Cath

Number of Diseased Coronary Vessels None One Two Three Missing

Left Main Disease >= 50% Yes No Missing

Ejection Fraction (%)

Aortic Stenosis Yes No Missing

Mitral Stenosis Yes No Missing

Aortic Insufficiency None Trivial Mild Moderate Severe Missing

Mitral Insufficiency None Trivial Mild Moderate Severe Missing

Tricuspid Insufficiency None Trivial Mild Moderate Severe Missing

Operative

Incidence

- First cardiovascular surgery
- First re-op cardiovascular surgery
- Second re-op cardiovascular surgery
- Third re-op cardiovascular surgery
- Fourth or more re-op cardiovascular surgery
- Missing

Status of the procedure

- Elective
- Urgent
- Emergent
- Emergent Salvage
- Missing

IABP Yes No Missing

Calculations

Procedure Name	Isolated CABG
Risk of Mortality	9.809%
Morbidity or Mortality	47.979%
Long Length of Stay	23.283%
Short Length of Stay	7.752%
Permanent Stroke	2.233%
Prolonged Ventilation	21.587%
DSW Infection	0.478%
Renal Failure	24.421%
Reoperation	13.440%

6.3 Evaluationsbogen

<p>, , , * , # Zuweiser: Info postinterv. <input type="checkbox"/></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jahre • cm, kg • BMI kg/m², BSA m² • Degenerative Aortenklappenstenose AÖF cm² • Symptome –
<p>Relevante Begleiterkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • • – •
<p>Hämodynamik</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\Delta P_{\text{mitt.}}$ mm Hg • AÖF cm² • PAP mm Hg • CI L/min/m²
<p>Echokardiographie TTE /TEE</p> <ul style="list-style-type: none"> • LV-Funktion • LVED/ES mm • IVS/PW mm • AortenAnulus mm • Aortenstenose + AI ° <ul style="list-style-type: none"> – AÖF cm² – V_{max} m/s, $\Delta P_{\text{mitt.}}$ mm Hg, ΔP_{max} mm Hg • MI °, MS ($\Delta P_{\text{mitt.}}$ mm Hg), TI ° (ΔP_{max} mm Hg) • LAA-Thromben? Ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
<p>Angiographie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coro: • Anulusprojektion: , Aortenannulus mm, Abstand RCA mm, LCA mm • Becken: Kalk: , Kinking: , Diameter: <u>Re</u> IC , IE , FC mm, <u>Li</u> IC , IE , FC mm
<p>CT-Angiographie Aorta und Beckenarterien</p> <ul style="list-style-type: none"> •
<p>Sonstige relevante Befunde</p> <ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP ng/l, Kreatinin mg/dl • Neurodoppler: Lufu: VC L, %Soll, FEV1 %Soll
<p>Berechnetes operatives Risiko (30-d-Mortalität)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistischer EuroScore %, STS-Score %
<p>Bemerkung/Sonstiges</p> <ul style="list-style-type: none"> •
<p>Indikation</p> <p><input type="checkbox"/> operativ <input type="checkbox"/> minimal-invasiv <input type="checkbox"/> konservativ</p> <p><input type="checkbox"/> SAPIEN TA <input type="checkbox"/> SAPIEN TF <input type="checkbox"/> CoreValve</p>

6.4 Kontrollbogen TAVI-Studie

Name Patient: _____

Geburtsdatum: _____

Pat.-Nr.: _____ Fall-Nr.: _____

Charakterisierung und Measurement baseline*:

* Unterlagen müssen den stationären Aufenthalt betreffen, in dem die TAVI-Indikation gestellt wurde.

Entlassungs- oder Verlegungsbrief

Kopie Echo

Kopie Lungenfunktionsbefund

Ausdruck Aufnahmelabor NT-proBNP (mg/dl) _____

Kopie Aufnahmebogen mit Untersuchung

Größe (m) _____ Gewicht (kg) _____

RR (mm Hg) _____ HF (/min) _____

Perioperative/ periinterventionelle Daten:

Verlegungsbrief der Intensivstation

OP-Bericht bzw. Herzkatheterprotokoll (für TF)

Ggf. OP-Bericht über Eingriff an Femoralarterien

Stationäre Aufnahme: _____ bis _____

Aufenthalt auf IMC/ ICU: _____ bis _____

Für transapikale Prozedur: Incision time: _____
Closure time: _____

Für transfemorale Prozedur: Kontrastmittel (ml): _____
Durchleuchtungszeit (min) _____

Intubation (dd.mm.yy hh:min): _____ Extubation (dd.mm.yy hh:min): _____

EKs (Fremdblut) erhalten Intracranielle Blutung erlitten

ANV mit Indikation zur Hämodialyse /Hämofiltration (CVVH)

Entlassungs- oder Verlegungsbrief **nach** TAVI↑

Kontrollbogen TAVI-Studie Seite 2,

Name Patient: _____

Measurement discharge:

NYHA-Stadium bei Entlassung: _____

Kreatinin (mg/dl) direkt vor Entlassung: _____

Echo-Befund **nach** TAVI in Kopie: _____ ↑

Mortality:

Patient lebt ↑ Datum + Art des letzten Kontaktes _____

Entlassungsbrief des letzten stationären Aufenthaltes: _____ ↑

Datum des Todes: _____

Todesursache: _____

Hospitalisationen nach TAVI:

Keine weiteren Hospitalisationen nach TAVI _____ ↑

Alle Arztbriefe aus Innerer Medizin, THG und Neurologie seit TAVI↑

Stat. Aufenthalt 1 vom _____ bis zum _____ wegen

Stat. Aufenthalt 2 vom _____ bis zum _____ wegen

Stat. Aufenthalt 3 vom _____ bis zum _____ wegen

Measurement 12 months:

Arztbrief Follow-up: _____ ↑

Echobefund in Kopie: _____ ↑

Lungenfunktionsbefund in Kopie: _____ ↑

Laborbefund in Kopie: _____ ↑

6.5 Telefonbogen TAVI-Studie

Name Patient: _____

Datum des Telefongesprächs: _____

Mortality:

Patient lebt Patient verstorben

Datum des Todes: _____ Sterbeort: _____

Todesursache: - _____

Entlassungsbrief des letzten stationären Aufenthaltes:

Aktuelle Symptomatik:

Tritt Luftnot auf? _____

Bei welcher körperlichen Belastung tritt Luftnot auf? (Nach wie vielen Stufen Treppensteigen oder nach wie vielen Metern Gehen in der Ebene?)

Treten Schmerzen in der Brust auf? _____

Kam es seit der Operation zu einem Bewusstseinsverlust? _____

Haben Sie insgesamt den Eindruck, dass sich seit der Operation ihre körperliche Leistungsfähigkeit verbessert hat? _____

Würden Sie den Eingriff noch einmal durchführen lassen? _____

Hospitalisationen nach TAVI:

Waren Sie seit dem Eingriff an der Aortenklappe wieder im Krankenhaus?

Ist eines der folgenden Ereignisse eingetreten?

Schlaganfall erneuter Eingriff an der Aortenklappe

Akute Herzschwäche (Wasser in der Lunge, Wasser in den Beinen, schwere Luftnot)

Stat. _____ Aufenthalt _____ 1: _____ Datum _____
Krankenhaus _____ Ursache _____

Entlassungsbrief

Stat. _____ Aufenthalt _____ 2: _____ Datum _____
Krankenhaus _____ Ursache _____

Entlassungsbrief

Stat. _____ Aufenthalt _____ 3: _____ Datum _____
Krankenhaus _____ Ursache _____

Entlassungsbrief

7 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, Eggebrecht H, Senges J, Richardt G; German transcatheter aortic valve interventions registry investigators (2011): Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart* 97, 899-906.
2. Alli CO, Booker JD, Lennon RJ, Greason KI, Rihai CS, Holmes DR (2012): Transcatheter aortic valve implantation: assessing the learning curve. *JACC Cardiovasc Interv* 5, 72-79.
3. Astor BC, Kaczmarek RG, Hefflin B, Daley WR (2000): Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database. *Ann Thorac Surg* 70, 1939-1945.
4. Ayhan H, Kasapkara HA, Durmatz T, Keles T, Aslan AN, San C, Bastug S, Bilen E, Bayram NA, Akcay M (2015): Impact of transcatheter aortic valve implantation in patients with reduced ejection fraction. *Cardiol J* 22, 108-114.
5. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK (2009): Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2, 533-539.
6. Bagur R, Rodés-Cabau J, De Larocheillère R, Doyle D, Rheault M, Dumont E (2011): Transfemoral aortic valve-in-valve implantation with a balloon-expandable valve for the treatment of stentless xenograft severe aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 11, 1248-1249.
7. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler GC, Walther T (2012): The German aortic valve registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 60, 319-325.
8. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, Weissman G, Li Y, Goldstein SA, Okubagzi P, Syed AI, Maluenda G, Collins SD (2010): Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 122 Suppl 37-42.
9. Ben-Dor I, Malik R, Minha S, Goldstein SA, Wang Z, Magalhaes MA, Weissman G, Okubagzi PG, Torguson R, Lindsay J (2014): Coronary blood flow in patients with severe aortic stenosis before and after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 114, 1264-1268.
10. Bhalla V, Willis S, Maisel AS (2004): B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 10, 3-27.

-
11. Bleiziffer S, Mazzitelli D, Opitz A (2012): Beyond the short-term clinical outcome and valve performance 2-years after Transcatheter aortic valve implantation in 227 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 143, 310-317.
 12. Bode C, Kelm M (2009): EUROSCORE: still gold standard or less? *Clin Res Cardiol* 98, 353-354.
 13. Böhmeke T, Doliva R: *Der Echo-Guide, die kompakte Einführung in die Echokardiographie*, 1. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2004.
 14. Bruschi G, de Marco F, Oreglia J, Colombo P, Fratto P, Lullo F, Paino R, Frigerio M, Martinelli L, Klugmann S (2009): Percutaneous implantation of CoreValve aortic prostheses in patients with a mechanical mitral valve. *Ann Thorac Surg* 88, E 50-52.
 15. Bruschi G, de Marco F, Barosi A, Colombo P, Botta L, Nonini S, Martinelli L, Klugmann S (2013): Self-expandable transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis after mitral valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 17, 90-95.
 16. Buellesfeld L, Windecker S (2011): Transcatheter aortic valve implantation: the evidence is catching up with reality. *Eur Heart J* 32, 133-137.
 17. Chakravarty T, van Belle E, Jilaihawi H, Noheria A, Testa L, Bedogni F, Rück A, Barbanti M, Toggweiler S, Thomas M (2015): Meta-analysis of the impact of mitral regurgitation on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 115, 942-949.
 18. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C (2014): Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *Br J Radiol* 87, 1033, A20130595.
 19. Cormack F, Shipolini A, Awad WI, Richardson C, McCormack DJ, Colleoni L, Underwood M, Baldeweg T, Hogan AM (2012): A meta-analysis of cognitive outcome following coronary artery bypass graft surgery. *Neurosci Biobehav Rev* 36, 2118-2129.
 20. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumenaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB (2002): Percutaneous transcatheter of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis. *Circulation* 106, 3006-3008.
 21. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebahg L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou JP (2004): Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 698-703.
 22. Descoutures F, Himbert D, Radu C, Jung B, Cueff C, Messika D, Ducrocq G, Brochet E, Nataf P, Vahanian A (2011): Transarterial Medtronic Core Valve

system implantation for degenerated surgically implanted aortic prostheses. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 488-494.

23. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ (2008): Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 135, 180-187.
24. Di Mario C, Eltchaninoff H, Moat N, Goicolea J, Ussia GP, Kala P, Wenaweser P, Zembala M, Nickenig G, Alegria Barrero E (2013): Transcatheter Valve Treatment Sentinel Registry (TCVT) Investigators of the EURObservation Research Programme (EORP) of the European Society of Cardiology (2013): The 2011-12 pilot European Sentinel Registry of Transcatheter Aortic Valve Implantation: in-hospital results in 4,571 patients. *EuroIntervention* 8, 1362-1371.
25. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, Mullen M, Kovac J, Spyt T, Moat N (2015): Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. transcatheter aortic valve implantation registry. *J Am Coll Cardiol* 8, 645-653.
26. Eggebrecht H, Schäfer U, Treede H, Boeksategers P, Babin-Ebell J, Ferrari M, Möllmann H, Baumgartner H, Carrel T, Kahlert P (2011): Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for degenerated bioprosthetic heart valves. *JACC Cardiovasc Interv* 11, 1218-1227.
27. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Metha RH (2012): Risk of stroke after Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention* 8, 129-138.
28. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Lung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL (2011): Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 32, 191-197.
29. Eusanio MD, Phan K (2015): Sutureless aortic valve replacement. *Ann Cardiothorac Surg* 4, 123-130.
30. Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kahlert P, Erbel R, Neumann T (2011): Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature. *Clin Res Cardiol* 100, 265-276.
31. Garcia E, Arbarrán A, Heredia-Mantrana J, Guerrero-Pinedo F, Rodriguez J, Hernández-Antoñin R (2011): Transcatheter aortic valve implantation in patients with a mechanical mitral valve. *Rev Esp Cardiol* 64, 1052-1055.
32. Glauber M, Ferrarini M, Miceli A (2015): Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg* 4, 26-32.

-
33. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, Mügge A (2011): Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J* 162, 238-245.
 34. Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, Ribakove GH, Baumann FG, Ursumanno P, Culliford AT (2008): High-risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted? *Ann Thorac Surg* 85, 102-106.
 35. Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B (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, 1616–1624.
 36. Grube E, Buellesfeld L, Mueller R, Sauren B, Zickmann B, Nair D, Beucher H, Felderhoff T, Iversen S, Gerckens U (2008): Progress and current status of percutaneous aortic valve replacement: results of three device generations of the CoreValve Revalving system. *Circ Cardiovasc Interv* 1, 167–175.
 37. Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A, Beyersdorf F, Haverich A, Cremer J (2009): EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Clin Res Cardiol* 98, 363-369.
 38. Gurvitch R, Wood DA, Tay EL, Leipsic J, Ye J, Lichtenstein SV, Thompson CR, Carere RG, Wijesinghe N, Nietlispach F (2010): Transcatheter aortic valve implantation: durability of clinical and hemodynamic outcomes beyond 3 years in a large patient cohort. *Circulation* 122, 1319-1327.
 39. Gurvitch R, Tay EL, Wijesinghe N, Ye J, Nietlispach F, Wood DA, Lichtenstein S, Cheung A, Webb JG (2011): Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the learning curve of the first 270 high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Intervent* 78, 977-984.
 40. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, lung B, Ducrocq G, Detaint D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Francis F, Ibrahim H (2009): Results of trans-femoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 54, 303-311.
 41. Horstkotte D, Loogen F (1988): The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 9, E 57-64.
 42. lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 24, 1231–1243.
 43. lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A (2005): Decision-

making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 26, 2714-2720.

44. Jánosi RA, Pflicht B, Kahlert P, Eißmann M, Wendt D, Jakob H, Erbel R, Buck T (2014): Quantitative analysis of aortic valve stenosis and aortic root dimensions by three-dimensional echocardiography in patients scheduled for transcatheter aortic valve implantation. *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 7, 9296.
45. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA (2012): Updated standardized endpoint definitions for Transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention* 8, 782-795.
46. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 366, 1686-1695.
47. Kolh P, Kerzmann A, Lahaye L, Gerard P, Limet R (2001): Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results. *Eur Heart J* 22, 1235-1243.
48. Kolh P, Kerzmann A, Honore C, Comte L, Limet R (2007): Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg* 31, 600-606.
49. Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E (2000): Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 35, 747-756.
50. Lai KSP, Herrmann N, Saleem M, Lanctot KL (2015): Cognitive outcomes following transcatheter aortic valve implantation: A systematic review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, A209569.
51. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440-1463.
52. Latib A, Ielase A, Montorfano M, Maisano F, Chieffo A, Cioni M, Mussardo M, Bertoldi L, Shannon J, Sacco F (2012): Transcatheter valve-in-valve implantation with the Edwards SAPIEN in patients with bioprosthetic heart valve failure: the Milan experience. *EuroIntervention* 7, 1275-1284.
53. Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, Krülls-Münch J, Vöhringer M, Hambrecht R, Erbel R (2013): on behalf of the German Transcatheter Aortic Valve Intervention Registry Investigators (2013):

Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: Analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 82, E569-577.

54. Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schachinger V, De BB, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D (2011): One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 32, 148-157.
55. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363, 1597-1607.
56. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C (2011): Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 32, 205-217.
57. Leontyev S, Walther T, Borger MA, Lehmann S, Funkat AK, Rastan A, Kempfert J, Falk V, Mohr FW (2009): Aortic valve replacement in octogenarians: utility of risk stratification with EuroSCORE. *Ann Thorac Surg* 87, 1440-1445.
58. Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG (2006): Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 114, 591-596.
59. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, Pierce CH, Kisslo KB, Harrison JK, Davidson CJ (1995): Ballon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 26, 1522-1528.
60. Litzler PY, Borz B, Smail H, Baste JM, Nafeh-Bizet C, Gay A, Tron C, Godin M, Caudron J, Hauville C (2012): Transapical aortic valve implantation in Rouen: four years' experience with the Edwards Transcatheter prosthesis. *Arch Cardiovasc Dis* 105, 141-145.
61. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC (2012): Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 366, 1696-1704.
62. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA (2011): Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 58, 2130-2138.

-
63. Mortasawi A, Gehle S, Schroder T, Ennker IC, Rosendahl U, Dalladaku F, Bauer S, Albert A, Ennker J (2000): Aortic valve replacement in 80- and over 80-year-old patients: short-term and long-term results. *Z Gerontol Geriatr* 33, 438-446.
64. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9-13.
65. Ngaage DL, Cowen ME, Griffin S, Guvendik L, Cale AR (2008): Are initial valve operations in octogenarians still high-risk in the current era? *J Heart Valve Dis* 17, 227-232.
66. Nijenhuis VJ, Swaans MJ, Michiels V, de Kroon T, Heijmen RH, ten Berg JM (2015): First experience with JenaValve: a single-centre cohort. *Neth Heart J* 23, 35-41.
67. O'Sullivan KE, Gough A, Segurado R, Barry M, Sugrue D, Hurley J (2014): Is valve choice a significant determinant of paravalvular leak post-transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 45, 826-833.
68. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr (1994): Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty: insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 89, 642-650.
69. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS (1999): Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 341, 142-147.
70. Panayiotides IM, Nikolaidis E (2014): Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Is it time for this intervention to be applied in a lower risk population? *Clin Med Insights Cardiol* 8, 93-102.
71. Panchal HB, Ladia V, Amin P, Patel P, Veeranki SP, Albalbissi K, Paul T (2014): A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using Edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 114, 1882-1890.
72. Puls M, Viel T, Danner BC, Jacobshagen C, Teucher N, Hanekop G, Schöndube F, Hasenfuß G, Seipelt RG, Schillinger W (2012): The risk-to-benefit ratio of transcatheter aortic valve implantation in specific patient cohorts: a single-centre experience. *Clin Res Cardiol* 101, 553-563.
73. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Babaliaros VC, Bowers BS, Fearon WF (2011): Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 124, 1964-1972.

-
74. Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, Rihal CS, Brown DL, Smith CR, Leon MB (2012): PARTNER Trial Investigators (2012): Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol* 60, 548-558.
75. Rodés-Cabau J, Dumont E, Miró S, Doyle D, De Larocceilliere R, Clavel MA (2008): Apical aortic valve implantation in a patient with a mechanical valve prosthesis in mitral position. *Circ Cardiovasc Intervention* 1, 233-235.
76. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 15, 816-822.
77. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA (2003): The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 24, 881-882.
78. Ross JJ, Braunwald E (1968): Aortic stenosis. *Circulation* 38, Suppl 61-67.
79. Seipelt RG, Hanekop G, Schillinger W (2010b): Migration of a transcatheter aortic valve in the left ventricular outflow tract. *Heart* 96, 1949-1950.
80. Seipelt RG, Danner B, Jakobshagen C, Hanekop GG, Viel T, Hasenfuss G, Schoendube FA, Schillinger W (2010a): Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results with Noncompetitive Decision Making for Transfemoral or Transapical Approach. *Circulation* 122, A18331.
81. Seipelt RG, Hanekop G, Schoendube FA, Schillinger W (2012): Heart team approach for transcatheter aortic valve implantation procedures complicated by coronary artery occlusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14, 431-433.
82. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR (2011): Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364, 2187-2198.
83. Soler-Soler J, Galve E (2000): Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 83, 721-725.
84. Soon JL, Lichtenstein SV, Wood D, Webb JG, Cheung A (2011): Transapical transcatheter aortic valve implantation in the presence of a mitral prosthesis. *J Am Coll Card* 58, 715-721.
85. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A (2011): Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation* 123, 299-308.

-
86. Tarantini G, Gasparetto V, Napodano M, Gerosa G, Isabella G (2011): A case of combined percutaneous transfemoral mitral valvuloplasty and aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 23, E 200-201.
87. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H, Eggebrecht H, Rubino P, Michev I, Lange R (2010): Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 122, 62-69.
88. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H (2011): One-Year Results from combined Cohort I and Cohort II of The SOURCE Registry. *Circulation* 124, 425-433.
89. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Wood DA, Webb JG (2013): 5-year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 29, 413-419.
90. Tully P J, Roshan P, Rice GD, Sinhal A, Bennetts JS, Baker RA (2015): Change in quality of life after transcatheter aortic valve implantation and aortic valve replacement surgery in Australian patients aged over 75 years: the effects of EuroSCORE and patient operability. *J Geriatr Cardiol* 12, 30-36.
91. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion RFG, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Jung B, Kasprzak J (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1998; 28: 230-268; *Eur Heart J* 28, 230-268.
92. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B, Cribier A, De JP, Fournial G, Kappetein AP (2008): Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 29, 1463-1470.
93. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A (2012): ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 42, 1-44.
94. Webb JG (2008): Percutaneous aortic valve replacement will become a common treatment for aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1, 122-126.

-
95. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S (2006): Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 113, 842-850.
96. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, Masson JB, Thompson C, Moss R (2009): Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation* 119, 3009-3016.
97. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H (2009): Society of Thoracic Surgeons Score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 88, 468-475.
98. Yusoff R, Clayton N, Keevil B, Morris J, Ray S (2006): Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 97, 1498-1501.
99. Zahn R, Gerckens U, Grube E, Linke A, Sievert H, Eggebrecht H, Hambrecht R, Sack S, Hauptmann KE, Richardt G (2011): Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry. *Eur Heart J* 32, 198-204.
100. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, Abdel-Wahab M, Hoffmann E, Schiele R (2013): Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 112, 272-279.
101. Zierer A, Wimmer-Greinecker G, Martens S, Moritz A, Doss M (2008): The transapical approach for aortic valve implantation. *J Thorac Cardiovas Surg* 136, 948-953.

Vortrag:

102. Puls M, Viel T, Danner, B, Jacobshagen C, Techer N, Hanekop G, Schöndube F, Hasenfuß G, Seipelt R, Schillinger W (2012): Mortalität und Morbidität nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation (TAVI) in verschiedenen Patientenkollektiven. Gehalten am 12. April 2012 auf der 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 11.-14. April 2012.

Unveröffentlichte Arbeiten:

103. Cheng J, Chen M, Zhu D, Zhang J, Hu J, Guo Y (2015): Successful trans-apical aortic valve implantation for a high risk patient with aortic stenosis using a new second-generation TAVI device- J-valve system. *J Cardiothorac Surg* 10:5. doi: 10.1186/s13019-015-0207-z.

Internet:

104. DGTHG Leistungsstatistik 2008, www.g-ba.de/downloads/17-98-2790/Cremer.pdf, 2008; 1-33, 4, 11. Zugriff am 15.03.2012.

105. STS-Rechner, <http://riskcalc.sts.org/SSWebRiskCalc273>. Zugriff am 20.12.2013.

106. www.trillium.de/fileadmin/pdf_archiv_2011/S016-027_1_2011_Medizin.pdf; 16-27, 17. Zugriff am 20.12.2013.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Wolfgang Schillinger für eine außerordentlich gute Betreuung.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Miriam Puls für meine Betreuung sowie Herrn Dr. med. Ralf Seipelt und Herrn Dr. med. Claudius Jacobshagen für die große Hilfsbereitschaft.

Ich möchte mich weiterhin ganz herzlich bei allen Mitarbeitern des Herzkatheterlabors, der Funktionsräume (Echo), der Leitstellen Innere Medizin und Thorax-Herz-Gefäßchirurgie sowie bei den entsprechenden Sekretärinnen der Abteilungen und allen Mitarbeitern auf Station für ihre Mithilfe bedanken.

Ich danke allen ganz herzlich, vor allem Prof. Dr. med. Schillinger für seine außerordentliche Geduld, die Arbeit wurde überwiegend schon in 2012 verfasst...
