

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

---

**Prädiktoren für das Auftreten von Schlaganfällen  
nach interventionellem Aortenklappenersatz (TAVI)  
in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden  
Medikation**

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

vorgelegt von  
**Corinne Mucha**  
aus  
Bad Driburg

Göttingen 2016

Dekan:	Prof. Dr. rer nat. H. K. Kroemer
Referent/in:	Priv.- Doz. Dr. Claudius Jacobshagen
Ko-Referent/in:	Priv.- Doz. Dr. Jan Liman
Promotor-Vertreterin:	Prof. Dr. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 14.06.2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 AORTENKLAPPENSTENOSE.....	7
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE .....	7
1.1.2 ÄTIOLOGIE UND KLASSIFIKATION.....	7
1.1.3 PATHOPHYSIOLOGISCHE FOLGEN.....	8
1.1.4 KLINISCHE SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK .....	8
1.1.5 PROGNOSE UND THERAPIE .....	9
1.1.6 BEDEUTUNG DES KATHETERGESTÜTZTEN AORTENKLAPPEN- ERSATZES .....	10
1.1.7 GERINNUNGSSHEMMENDE THERAPIE NACH AORTENKLAPPENERSATZ	10
1.2. ZIELSETZUNG .....	11
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>12</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	12
2.2 METHODEN DER KLINISCHEN DATENERHEBUNG .....	12
2.2.1 BASISCHARAKTERISTIKA - PATIENTENSELEKTION UND PRÄINTERVENTIONELLE DIAGNOSTIK.....	12
2.2.2 DATENERHEBUNG NACH KRANKENHAUSENTLASSUNG .....	13
2.2.3 DATENERHEBUNG HINSICHTLICH DER GERINNUNGSSHEMMENDEN MEDIKATION .....	13
2.3 STATISTIK.....	14
<b>3 ERGEBNISSE.....</b>	<b>15</b>
3.1 BASISDEMOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA .....	15
3.2 ZEREBROVASKULÄRBEDINGTE HOSPITALISIERUNGSRATE NACH INTERVENTION - ANALYSE DER RISIKOPRÄDIKTOREN .....	17
3.3 VORHOFFLIMMERN .....	19
3.4 DIE ENTLASSUNGSMEDIKATION DER TAVI-KOHORTE.....	20
3.5 APOPLEXPRÄVENTION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER GERINNUNGSSHEMMENDEN MEDIKATION.....	21

<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>23</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>28</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>30</b>
<b>7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>34</b>
<b>8 TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>35</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACB-OP	aortokoronare Bypassoperation
AKE	Aortenklappenersatz
AKS	Aortenklappenstenose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EuroScore	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GARY	German Aortic Valve Registry
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ggfs.	gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HK	Herzkatheter
HRST	Herzrhythmusstörungen
HT	Herz-Team
HZV	Herzzeitvolumen
ICR	Intercostalraum
INR	International Normalized Ratio
KHK	koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LV	linker Ventrikel
(LV) EF	(linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
m/s	Meter/Sekunde
n	Gesamtzahl

NOAK`s	neue orale Antikoagulanzen
NYHA	New York Heart Association
od.	oder
p	Signifikanzwert
(p) AVK	(periphere) arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
PG mean	mittlerer Druckgradient
sPAP	systolischer pulmonal-arterieller Druck
TAH	Thrombozytenaggregationshemmung
TAVI	Transkatheter-Aortenklappen-Implantation
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorische ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Venenthrombose
u.a.	unter anderem
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit
Z.n.	Zustand nach

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 AORTENKLAPPENSTENOSE

Eine Aortenklappenstenose (AKS) ist definiert als eine Verengung der Aortenklappe, die den Blutstrom aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens während der Systole behindert (Beers et al. 2006).

### 1.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Der Euro Heart Survey von 2003 konnte an 5001 Patienten aus 25 europäischen Ländern zeigen, dass die AKS mit 43.1% (1197 Patienten) die häufigste Form der Herzklappenerkrankung darstellte (Lung et al. 2003).

Bei den über 75-Jährigen beträgt die Prävalenz einer AKS 5% (Lindroos et al. 1993). Parallel mit dem demographischen Wandel nimmt die Prävalenz der AKS ständig zu (Nkomo et al. 2006).

### 1.1.2 ÄTIOLOGIE UND KLASSIFIKATION

Die AKS wird in die primär degenerativ-kalzifizierende AKS (senile AKS), rheumatische und kongenitale AKS eingeteilt. Die häufigste Ursache einer AKS bei Patienten über dem 70. Lebensjahr ist die degenerativ-kalzifizierende AKS, die aufgrund von Fibrosierungen und Kalzifizierungen die physiologische Funktion der Aortenklappe einschränkt (Kasper et al. 2005). Die Sklerosierung der Aortenklappe ist mit der Arteriosklerose pathophysiologisch zu vergleichen. Diese besteht aus einer Ablagerung von Lipoproteinen, einer aktiven Inflammation sowie einer Kalzifizierung der Klappentaschen und führt im Verlauf zu einer AKS. Es bestehen ähnliche Risikofaktoren für eine Arteriosklerose wie für eine Aortenklappenkalzifizierung (Beers et al. 2006).

In den Entwicklungsländern ist die rheumatische Endokarditis der Aortenklappe die Hauptursache einer AKS in allen Altersklassen. Die kongenitale AKS ist eine primär angeborene Herzklappenerkrankung, die durch Fibrosierung und Kalzifizierung fortschreiten kann. In einigen Fällen besteht eine kongenitale bikuspidale Aortenklappe, die durch den hämodynamischen Stress kalzifiziert und stenosiert (Kasper et al. 2005).

### **1.1.3 PATHOPHYSIOLOGISCHE FOLGEN**

Die AKS kann aufgrund der erhöhten Druckbelastung im linken Ventrikel (LV) zu einer linksventrikulären Hypertrophie und im weiteren Verlauf zu einer Reduktion der Kontraktilität und LV-Dilatation führen. Die erhöhte Druckbelastung führt zu Mikrozirkulationsstörungen. Das Sauerstoffdefizit im Myokard und die reduzierte linksventrikuläre Auswurfleistung sind unter Belastungsbedingungen für die Symptomatik verantwortlich.

Patienten mit symptomatischer AKS haben ein hohes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Durch poststenotische Flussturbulenzen kann es zu einer Aortendilatation (Aneurysma) und einer Aortendissektion kommen.

### **1.1.4 KLINISCHE SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK**

Der klinische Verlauf der AKS ist meist über viele Jahre asymptomatisch. Erst mit fortgeschrittener Erkrankung kommt es zu Beschwerden. Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen sind die drei Hauptsymptome. Des Weiteren können Ödeme, Schwindel, Hypotonie und ein Schwächegefühl einzeln oder in Kombination auftreten (Kasper et al. 2005). Nachdem durch die Anamnese der Verdacht auf eine AKS gestellt wurde, folgt die körperliche Untersuchung. Palpatorische Leitbefunde sind ein Pulsus parvus et tardus und ein nach links unten verlagertes Herzspitzenstoß. Zusätzlich ist ein raues, spindelförmiges Systolikum mit Punktum maximum über dem 2. ICR parasternal rechts mit Fortleitung in die Karotiden auskultierbar (Beers et al. 2006).

Die Sicherung der Diagnose erfolgt mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE). Somit können nicht nur eine AKS und der Grad der Klappendysfunktion, sondern auch Folgeerscheinungen (z.B. LV-Wandhypertrophie) und weitere kardiologische Komorbiditäten nachgewiesen werden.

Mittels Doppler-Echokardiographie wird der Schweregrad der AKS evaluiert. Es wird der systolische Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta bestimmt sowie die Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) berechnet (Beers et al. 2006).

Eine transösophageale Echokardiographie (TEE) kann die strukturellen Veränderungen der Aortenklappe genauer darstellen. Bei grenzwertigen Echokardiographiebefunden kann die Quantifizierung einer AKS auch invasiv erfolgen. Mittels Herzkatheter (HK) kann der Druckgradient über der Aortenklappe gemessen werden und die AÖF unter Berücksichtigung des Herzzeitvolumens (HZV) errechnet werden. Vor einem geplanten Klappenersatz sollte eine Koronarangiographie erfolgen, um die Notwendigkeit einer simultanen Koronarrevaskularisation zu ermitteln.

### **1.1.5 PROGNOSE UND THERAPIE**

3-6% der asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AKS entwickeln eine Beschwerdesymptomatik innerhalb eines Jahres. Eine AÖF  $< 0.5 \text{ cm}^2$ , eine Aortenflussgeschwindigkeit  $> 4 \text{ m/s}$  oder eine Zunahme der Aortenflussgeschwindigkeit  $> 0.3 \text{ m/s/Jahr}$  und eine moderate bis schwere Aortenklappenkalzifizierung sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die durchschnittliche Überlebensrate bei unbehandelten Patienten beträgt 5 Jahre nach Auftreten von Angina pectoris, 4 Jahre nach Auftreten von Synkopen und 3 Jahre nach der Entstehung einer Herzinsuffizienzsymptomatik. 50% der Patienten versterben an einem plötzlichen Herztod (Beers et al. 2006).

Asymptomatische Patienten ohne Einschränkung ihrer LV-Funktion werden zunächst konservativ behandelt und engmaschig kontrolliert. Eine absolute Indikation für einen Aortenklappenersatz (AKE) besteht bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger AKS. Basierend auf der ESC-EACTS-Leitlinie aus dem Jahr 2012, besteht eine Klasse-I-Indikation für eine Operation bei symptomatischen Patienten, bei asymptomatischen Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion (EF) unter 50% oder pathologischen Belastungstest oder bei Operation einer anderen Herzerkrankung (Vahanian et al. 2012).

Die Aortenklappenimplantation kann entweder als konventionelles chirurgisches Verfahren oder als kathetergestütztes Verfahren (TAVI = Transkatheter-Aortenklappen-Implantation) durchgeführt werden. Eine TAVI wird gegenüber einem chirurgischen AKE bei Patienten in Erwägung gezogen, die ein Alter über 75 Jahre und ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen. Darüber hinaus kann bei Inoperabilität, Malformation des Thorax, Porzellanaorta, voroperierten Patienten mit Komorbiditäten und älteren Patienten mit degenerierter Bioprothese eine TAVI erwogen werden. Die Entscheidung über die Indikation und die Technik des Aortenklappenersatzes wird von einem Herz-Team, bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten, individuell getroffen.

Die TAVI kann über verschiedene Zugangswege durchgeführt werden: transfemorale, transaortale, transaxilläre, transapikale oder über die Arteria subclavia. Die letzteren werden als alternative Zugangswege bei ungeeigneten Leistengefäßen angewandt (AVK, Kinking oder anderweitige anatomische Limitationen). Ohne Einsatz einer Herzlungenmaschine wird mittels Kathetertechnik eine Ballonvalvuloplastie der verengten Aortenklappe und eine exakte Platzierung der TAVI-Prothese durchgeführt. Dies geschieht unter fluroskopischer Kontrolle während der linksventrikulären Auswurf durch eine sehr schnelle Schrittmacherstimulation ( $> 200/\text{min}$ ) minimiert wird. Im Gegensatz zum chirurgischen AKE wird in diesem Verfahren auf eine konventionelle Sternotomie und auf den Einsatz einer Herzlungenmaschine verzichtet. Dies verringert das Eingriffstrauma und die Dauer des stationären Aufenthaltes des Patienten.

Komplikationen können paravalvuläre Undichtigkeiten, Erregungsleitungsstörungen, Nierenfunktionsstörungen, vaskuläre Komplikationen am Zugangsweg, Blutungen, Apoplex und Myokardinfarkt sein.

### **1.1.6 BEDEUTUNG DES KATHETERGESTÜTZTEN AORTENKLAPPEN-ERSATZES**

Die Zunahme der TAVI-Prozeduren in Deutschland zwischen 2008 und 2013 von 528 auf 10.426 pro Jahr (26. Deutscher Herzbericht 2014) zeigt die zunehmende Bedeutung des Verfahrens zur Behandlung einer hochgradigen AKS. Insgesamt werden circa 30% aller Aortenklappenimplantationen interventionell-gestützt durchgeführt (GARY - German Aortic Valve Registry).

Die PARTNER B-Studie zeigte für inoperable Patienten nicht nur eine Besserung der Herzinsuffizienz in der New York Heart Association (NYHA) Klassifikation III oder IV (25.2% vs. 58%), sondern auch eine signifikante Reduktion der Mortalität (30.7% vs. 50.7%) durch die TAVI-Prozedur im Vergleich zum konservativen Vorgehen (Leon et al. 2010). Für Hochrisikopatienten ist das interventionelle Verfahren dem chirurgischen AKE nicht unterlegen (Smith et al. 2011). Kürzlich konnte sogar erstmalig ein Mortalitätsvorteil nach einem Jahr (14.2% vs. 19.1%) von TAVI-Patienten im Vergleich zum konventionellen AKE nachgewiesen werden (Adams et al. 2014). Für Intermediärrisikopatienten bleiben die Ergebnisse der PARTNER II-Studie mit Edwards Sapien und der SURTAVI-Studie mit Medtronic CoreValve abzuwarten.

### **1.1.7 GERINNUNGSCHEMMENDE THERAPIE NACH AORTENKLAPPEN-ERSATZ**

Die notwendige gerinnungshemmende Medikation nach chirurgischen AKE hängt vom Typus der Prothese ab. Bei einem mechanischen AKE muss eine lebenslange Antikoagulation mit Phenprocoumon oder einem anderen Vitamin K-Antagonisten durchgeführt werden (Klasse I-Empfehlung der ESC-Leitlinie 2012, Vahanian et al. 2012). Der Ziel INR-Wert beträgt 2.5 bis 3. Bei operativen Eingriffen, die eine Unterbrechung der Antikoagulation notwendig machen, wird die Anwendung von unfraktioniertem Heparin als intravenöse Applikation empfohlen. Niedermolekulares Heparin kann als Alternative in Betracht gezogen werden (Misfeld und Akhyari 2013).

Die Empfehlungen für den konventionell biologischen AKE sind weniger eindeutig. In den ersten drei Monaten ist der Einsatz von ASS eine Klasse II a-Empfehlung, der Einsatz von Vitamin K-Antagonisten eine Klasse II b-Empfehlung mit einem niedrigen Evidenzlevel C. Die optimale gerinnungshemmende Medikation nach einer TAVI ist bislang nicht geklärt.

Die ESC schreibt in ihren Leitlinien: „...eine Kombination aus niedrig dosiertem Aspirin und Thienopyridin wird frühzeitig nach einer TAVI eingesetzt... gefolgt von einer Einzeltherapie bestehend aus Aspirin oder Thienopyridin...“ (Vahanian et al. 2012). Das Positionspapier der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) beschreibt es ähnlich: „Die meisten Therapeuten empfehlen für 4-24 Wochen eine duale Plättchenhemmung, welche von einer lebenslangen ASS-Behandlung gefolgt wird (Dosierung 100-300 mg). Bei einer zusätzlichen Indikation zur Antikoagulation ist ggf. eine Tripletherapie (<3 Monate) zu empfehlen“ (Figulla et al. 2009, S. 204).

Es besteht derzeit weltweit keine einheitliche, evidenzbasierte Empfehlung zur Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregationshemmung einschließlich der Zeitdauer und Dosierung nach TAVI.

## **1.2 ZIELSETZUNG**

Das Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von Prädiktoren für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko nach TAVI in Abhängigkeit von der verabreichten gerinnungshemmenden Medikation und den Begleiterkrankungen, um die postinterventionelle medikamentöse Therapie optimieren zu können. Untersucht wurde dafür die Göttinger TAVI-Kohorte der ersten 300 konsekutiven Patienten, die seit erstmaliger Einführung der neuen Behandlungsmethode im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen in einem Zeitraum von August 2008 bis Februar 2012 mit einer transapikalen oder transfemorale Aortenklappenimplantation nach Indikationsstellung durch das Herz-Team behandelt wurden.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 STUDIENDESIGN

In einem Zeitraum zwischen August 2008 und Februar 2012 erhielten 300 Patienten in der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) eine transfemorale oder transapikale TAVI. Die Ethikkommission Göttingen genehmigte eine prospektive Erfassung der Behandlungsdaten dieser Patienten. Es wurde eine schriftliche Einwilligung aller Patienten eingeholt. In einem prospektiven Register wurden die prä-, intra- und postprozeduralen Daten dieser 300 Patienten erfasst und systematisch ausgewertet. Zusätzlich wurden Arztbriefe aus den weiterbehandelnden Krankenhäusern angefordert. Des Weiteren bestand eine regelmäßige telefonische Kontaktaufnahme mit den Patienten, und es wurde u.a. eine erneute Hospitalisierung wegen transitorischer ischämischer Attacken (TIA) oder Schlaganfälle verfolgt.

### 2.2 METHODEN DER KLINISCHEN DATENERHEBUNG

#### **2.2.1 BASISCHARAKTERISTIKA - PATIENTENSELEKTION UND PRÄINTERVENTIONELLE DIAGNOSTIK**

Zusätzlich zur üblichen Diagnostik bei AKS erfolgte mittels kardiovaskulärer Bildgebung die Bestimmung der Anulusgröße und -form, der Anzahl der Klappentaschen, des Kalzifikationsgrades, des Koronarabstandes zum Anulus sowie der Aortenanatomie. Darüber hinaus wurde der transfemorale Zugangsweg hinsichtlich des Verkalkungsgrades, des Gefäßdurchmessers und des Gefäßverlaufs evaluiert. Diese Befunde wurden mittels TTE/TEE, HK sowie optional EKG-getriggertes Kardio-CT bzw. CT-Angiographie ermittelt. Eine Lungenfunktions- und differenzierte Labordiagnostik ergänzte die Evaluation. Gleichzeitig wurden eine detaillierte Anamnese sowie eine klinische Untersuchung durchgeführt, um die Krankengeschichte und den aktuellen Gesundheitszustand zu eruieren. Zusätzliche Arztbriefe erleichterten das Verständnis des Gesamtkomplexes.

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren mindestens 75 Jahre alt, litten symptomatisch unter einer signifikanten degenerativen AKS und wiesen gleichzeitig ein deutlich erhöhtes Risiko für eine konventionelle kardiochirurgische Operation auf. Die Selektion der operativen Hochrisikopatienten erfolgte über den logistischen EuroScore mit

einem Mortalitätsrisiko von  $\geq 20\%$ . Der log. EuroScore I ermittelt eine Risikoabschätzung für die 30-Tage-Mortalität eines Patienten nach einem kardiochirurgischen Eingriff (<http://www.euroscore.org/calc.html>). Komorbiditäten, die eine konventionelle Operation erschweren, sind z.B. eine Porzellanaorta, Adhäsionen, Voroperationen, Bestrahlung, Leberzirrhose, Immobilisation und Gebrechlichkeit des Patienten (Walther et al. 2009).

Ausschlusskriterien für die Behandlung mit einer TAVI waren anatomische Kontraindikationen bestehend aus der inadäquaten Anulusgröße, einer Thrombusformation im linken Ventrikel, einer floriden Endokarditis, einem erhöhten Risiko einer Koronarostium-Obstruktion und Plaques mit mobilem Thrombus in der Aorta.

### **2.2.2 DATENERHEBUNG NACH KRANKENHAUSENTLASSUNG**

Alle Patienten wurden regelmäßig telefonisch kontaktiert und eine erneute Hospitalisierung sowie der aktuelle Gesundheitszustand hinterfragt. Weiterhin wurden Arztbriefe zur Ergänzung der schriftlichen Dokumentation angefordert. Insbesondere das Auftreten von TIA's oder Schlaganfällen wurde für diese Studie erfragt.

### **2.2.3 DATENERHEBUNG HINSICHTLICH DER GERINNUNGS- HEMMENDEN MEDIKATION**

Aus den Patientenakten wurde die Indikation für eine therapeutische Antikoagulation entnommen. Hierbei handelte es sich um das nicht-valvuläre Vorhofflimmern (VHF), mechanische Kunstklappen (Vahanian et al. 2012) und um Zustände nach tiefer Venenthrombose (TVT) bzw. Lungenarterienembolie (LAE) (Hach-Wunderle et al. 2010).

Weiterhin wurde der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score erfasst. Dieser dient zur Identifizierung des Schlaganfallrisikos von Vorhofflimmerpatienten (ESC Leitlinie 2012, Camm et al. 2012). Anhand eines Punktesystems werden bestimmte Risikofaktoren (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus etc.) berücksichtigt. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0 Punkten besteht ein sehr geringes Schlaganfallrisiko, so dass keine Antikoagulation indiziert ist. Bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 muss individuell das Nutzen-/Risiko-Verhältnis einer Antikoagulation abgewogen werden (Empfehlungsgrad IIA/Evidenzgrad A). Eine eindeutige Indikation für eine orale gerinnungshemmende Therapie besteht bei  $\geq 2$  Risikofaktoren (Empfehlungsgrad I/Evidenzlevel A). Entweder erfolgt eine orale Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten unter strengen Einstellungskriterien (INR 2-3) oder mit einem der neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK's). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wurde bei allen Patienten berechnet.

Die postprozeduralen Daten der Entlassungsmedikation wurden bei allen TAVI-Patienten mittels lückenloser Dokumentation der Patientenakten verfolgt. Alle gerinnungshemmenden

Medikamente wurden erfasst. Die Entlassungsmedikation wurde anschließend in fünf Kategorien differenziert: einfache Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), duale TAH, einfache Antikoagulation, Antikoagulation plus TAH und Triple-Therapie (duale TAH plus Antikoagulation). Anschließend wurden die Befunde der Entlassungsmedikation in die Einfach- und Kombinationstherapie eingeteilt. Die Einfachtherapie bestand aus einer singulären medikamentösen Therapie unabhängig vom Wirkstoff (einfache Antikoagulation oder einfache TAH). Die Kombinationstherapie bestand aus mindestens zwei bis maximal drei Wirkstoffen (duale TAH, Antikoagulation mit TAH, Triple-Therapie).

## **2.3 STATISTIK**

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm GraphPad PRISM. Kontinuierliche Variablen der basisdemographischen Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs ( $n=300$ ) wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des arithmetischen Mittels (SEM) beschrieben und miteinander verglichen. Von den 255 lebend entlassenden Patienten wurden die Basisdaten mittels einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) mit dem festen Faktor Apoplex (Schlaganfallgruppe vs. Nicht-Schlaganfallgruppe) ausgewertet. Hierfür wurden multiple Vergleichstests für kontinuierliche Variablen (Sidak-Test) und für nominale Variablen (Chi-Quadrat-Test) verwendet. Bei kleineren Werten  $x_{ij} < 5$  wurde ein Exakter Fisher-Test durchgeführt. Für die Auswertung der Ergebnisse der Entlassungsmedikation (Einzel- vs. Kombinationstherapie) wurde der Chi-Quadrat-Test oder der Exakte Fisher-Test angewandt. Die statistische Signifikanz der Analyse entsprach einem p-Wert von  $< 0.05$ .

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 BASISDEMOGRAPHISCHE CHARAKTERISTIKA

Es wurden im Herzzentrum der Universitätsmedizin Göttingen von August 2008 bis Februar 2012 300 Patienten mittels TAVI behandelt.

Diese Patienten wiesen ein Durchschnittsalter von  $82.1 \pm 0.3$  Jahren auf. Das weibliche Geschlecht dominierte mit 66% (n=198). Der logistische EuroScore I von  $24.34 \pm 0.83\%$  zeigte ein hoch geschätztes operatives Risiko an. Alle Patienten wiesen vor der Intervention eine schwergradige AKS mit einer echokardiographisch ermittelten AÖF von im Mittel  $0.68 \pm 0.0 \text{ cm}^2$  ( $V_{\max} 4.1 \pm 0.0 \text{ m/s}$ ; PG mean  $42.5 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ ) auf. Die linksventrikuläre Funktion betrug im Mittel  $50.8 \pm 0.7\%$ . Die Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (68.7%; n=206), einer pAVK (29.3%; n=88), zuvor erlittenen TIA's oder Schlaganfällen (13.7%; n=41), Diabetes mellitus (DM) (34%; n=102) und Präadipositas ( $26.5 \pm 0.3 \text{ BMI}$ ) zeigten zusammen die kardiovaskuläre Multimorbidität der TAVI-Kohorte. Weitere Vorerkrankungen waren die chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD (28%; n=84) und eine eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min 58.7%; n=176 und GFR < 30 ml/min 18.7%; n=56). Die TAVI erfolgte bei 158 Patienten (53%) über einen transapikalen und bei 142 Patienten (47%) über einen transfemorale Zugangsweg (Edwards SAPIEN, CoreValve) (vgl. Tabelle 1).

**Tabelle 1: Basisdemographische Charakteristika des Gesamtkollektivs (n=300)****Charakteristika**

Patientenzahl insgesamt (n)	300
Männliches Geschlecht - n (%)	102 (34)
Weibliches Geschlecht - n (%)	198 (66)
Alter (Jahre)	82.1 ± 0.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 0.3
<b>Komorbiditäten</b>	
Koronare Herzerkrankung (KHK) - n (%)	206 (68.7)
Vorausgegangene ACB-OP - n (%)	45 (15.0)
Vorausgegangene PCI - n (%)	83 (27.7)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit - n (%)	88 (29.3)
Z.n. TIA od. Schlaganfall - n (%)	41 (13.7)
Diabetes mellitus - n (%)	102 (34.0)
COPD - n (%)	84 (28.0)
Chronische Niereninsuffizienz - n (%)	
GFR < 60 ml/min	176 (58.7)
GFR < 30 ml/min	56 (18.7)
Logistischer EuroScore I (%)	24.34 ± 0.83
<b>Echokardiographische Parameter</b>	
Ejektionsfraktion - (%)	50.8 ± 0.7
Vmax - (m/s)	4.1 ± 0.0
Mittlerer Gradient - (mmHg)	42.5 ± 0.9
AÖF - (cm <sup>2</sup> )	0.68 ± 0.0
sPAP- (mmHg)	46.0 ± 0.98
<b>Prozedurale Parameter - n (%)</b>	
Transfemoral	142 (47)
Transapikal	158 (53)

### 3.2 ZEREBROVASKULÄRBEDINGTE HOSPITALISIERUNGSRATE NACH INTERVENTION - ANALYSE DER RISIKOPRÄDIKTOREN

Von den insgesamt 255 lebend entlassenden Patienten wurden 13 Patienten aufgrund einer neu aufgetretenen TIA oder eines Apoplexes erneut hospitalisiert. Der Apoplex trat im Mittel 333 Tage nach TAVI auf; der Median betrug 284 Tage nach TAVI.

Die Tabelle 2 zeigt eine Gegenüberstellung der Apoplex- und Nicht-Apoplexkohorte. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Patientencharakteristika identifiziert werden. Beide Patientengruppen wiesen ein hohes Durchschnittsalter ( $81.3 \pm 0.5$  vs.  $82.4 \pm 0.3$  Jahren) auf und waren überwiegend weiblichen Geschlechts (77% vs. 67%). Der Schweregrad der AKS nach echokardiographischen Parametern war in beiden Patientengruppen vergleichbar (AÖF  $0.63 \text{ cm}^2$  vs.  $0.67 \text{ cm}^2$ ,  $p=0.99$ ). Darüber hinaus war der log. EuroScore I tendenziell höher in der Nicht-Apoplexkohorte ( $24.5 \pm 0.87\%$  vs.  $20.68 \pm 2.29\%$ ,  $p=0.36$ ). Während in der Nicht-Apoplexkohorte die koronare Herzkrankheit (67.4% vs. 53.8%,  $p=0.37$ ), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung COPD (28.1% vs. 23.1%,  $p=0.76$ ) und die chronische Niereninsuffizienz (GFR  $< 30$  und  $60 \text{ ml/min}$  71.1% vs. 61.5%) numerisch höher waren, war die Prävalenz von pAVK (30.8% vs. 28.1%,  $p=0.76$ ) und Diabetes mellitus (30.8% vs. 30.6%,  $p=1.00$ ) in der Apoplexkohorte tendenziell jedoch nicht signifikant höher. Diese vorbestehenden Komorbiditäten, die bereits ein hohes Risikoprofil für zerebrovaskuläre Ereignisse aufweisen, zeigten sich im Vergleich mit der Nicht-Apoplexkohorte als keine wesentlichen Prädiktoren für das Auftreten von Insulten im Zusammenhang mit TAVI ( $p=0.23-1.00$ ). Darüber hinaus war insbesondere ein zuvor erlittener Apoplex kein signifikanter Prädiktor für ein erneutes zerebrovaskuläres Geschehen (15.4% vs. 13.2%,  $p=0.69$ ).

Des Weiteren zeigte sich, dass der Zugangsweg keinen Einfluss auf ein zerebrovaskuläres Geschehen hatte ( $p=0.57$ ). Dies ist besonders bemerkenswert, weil der transapikale Zugangsweg überwiegend bei Patienten vorgezogen wird, die eine Gefäßproblematik (Verkalkungsgrad etc.) aufweisen.

**Tabelle 2: Vergleich Schlaganfall versus kein Schlaganfall**

<b>Charakteristika</b>	<b>Kein Apoplex</b>	<b>Apoplex</b>	<b>P</b>
Insgesamt	242	13	
Männliches Geschlecht - n (%)	80 (33)	3 (23)	
Weibliches Geschlecht - n (%)	162 (67)	10 (77)	0.55
Alter (Jahre)	82.4 ± 0.3	81.3 ± 0.5	0.39
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 0.3	26.0 ± 1.0	0.78
<b>Komorbiditäten</b>			
KHK - n (%)	163 (67.4)	7 (53.8)	0.37
Vorausgegangene ACB-OP	34 (14.0)	3 (23.1)	0.41
Vorausgegangene PCI	63 (26.0)	3 (23.1)	1.00
pAVK - n (%)	68 (28.1)	4 (30.8)	0.76
Z.n. TIA od. Schlaganfall - n (%)	32 (13.2)	2 (15.4)	0.69
Diabetes mellitus - n (%)	74 (30.6)	4 (30.8)	1.00
COPD - n (%)	70 (28.1)	3 (23.1)	0.76
Chronische Niereninsuffizienz - n (%)			
GFR < 60 ml/min	136 (56.2)	8 (61.5)	0.78
GFR < 30 ml/min	36 (14.9)	0 (0)	0.23
Logistischer EuroScore I (%)	24.5 ± 0.87	20.68 ± 2.29	0.36
<b>Echokardiographische Parameter</b>			
Ejektionsfraktion - (%)	51.3 ± 0.7	50.6 ± 2.9	0.83
Vmax - (m/s)	4.1 ± 0.1	4.4 ± 0.2	0.99
Mittlerer Gradient - (mmHg)	43.3 ± 1.0	47.4 ± 4.6	0.44
AÖF - (cm <sup>2</sup> )	0.67 ± 0.0	0.63 ± 0.1	0.99
sPAP - (mmHg)	45.6 ± 1.1	44.9 ± 3.8	0.99
<b>Prozedurale Parameter - n (%)</b>			
Transfemoral	122 (50.4)	8 (61.5)	0.57
Transapikal	120 (49.6)	5 (38.5)	0.57

### 3.3 VORHOFFLIMMERN

Das Risiko der Herzrhythmusstörung (HRST) Vorhofflimmern (VHF) besteht in dem Auftreten eines zerebrovaskulären Insultes durch eine kardiale Embolie. Das Schlaganfallrisiko unter VHF wird mit dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score berechnet.

Die Tabelle 3 zeigt eine Gegenüberstellung der Apoplex- und Nicht-Apoplexkohorte im Zusammenhang mit VHF. Die Prävalenz von VHF war in der Apoplexkohorte mit 61.5% höher als in der Nicht-Apoplexkohorte mit 43.4%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p=0.19$ ). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score war in beiden Patientenkohorten (5.68 Pkt. vs. 5.92 Pkt.) vergleichbar hoch. Dabei war die Anwendung einer therapeutischen Antikoagulation in der Apoplexkohorte mit 87.5% im Vergleich zur Nicht-Apoplexkohorte mit 71.4% sogar besser.

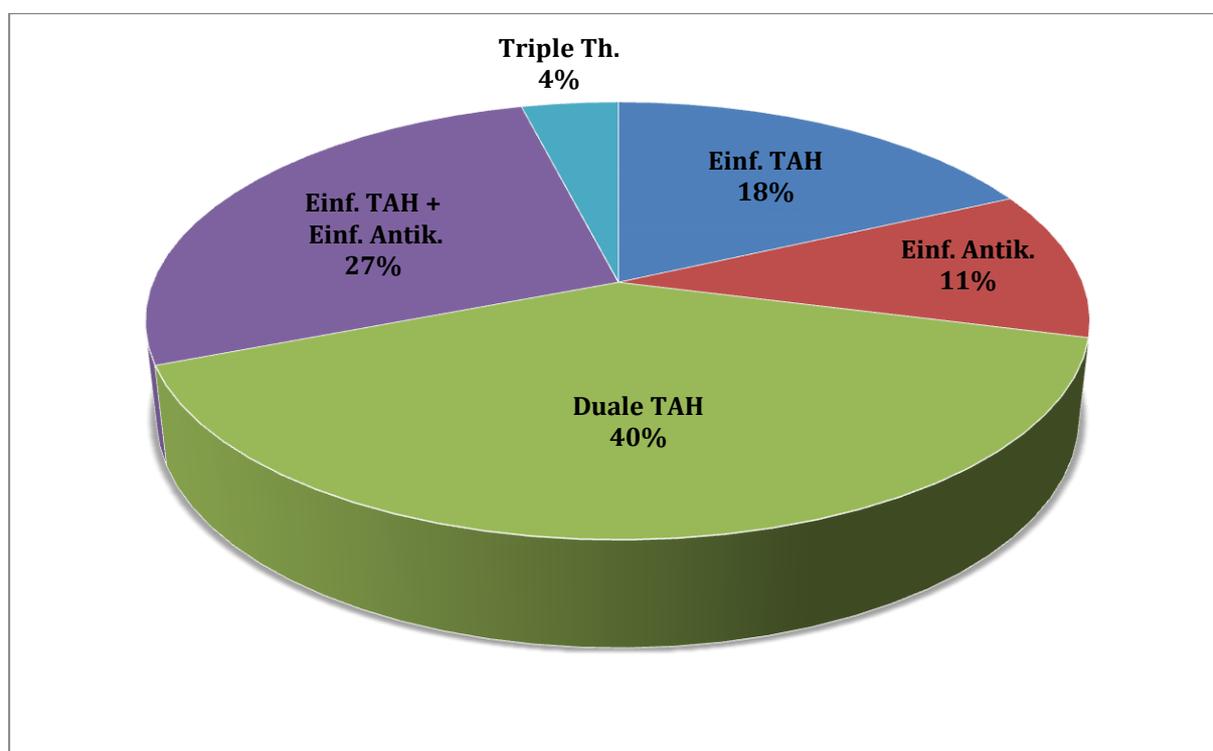
**Tabelle 3: Analyse des Risikofaktors VHF**

	<b>Apoplex (n=13)</b>	<b>kein Apoplex (n=242)</b>	<b>P</b>
<b>VHF (n=113)</b>	61.5%	43.4%	0.19
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	5.68 Pkt.	5.92 Pkt.	/
<b>Antikoagulationsquote</b> (in VHF-Patienten)	87.5%	71.4%	/

### 3.4 DIE ENTLASSUNGSMEDIKATION DER TAVI-KOHORTE

Um den Einfluss der gerinnungshemmenden Medikation auf das Risiko eines Apoplexes zu ermitteln, verglichen wir die Entlassungsmedikation aller Patienten nach TAVI, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden (n=255). Insgesamt wurde eine therapeutische Antikoagulation bei 41.95% der Patienten eingeleitet: 10.98% der Patienten erhielten eine einfache Antikoagulation, in der Regel bestehend aus Phenprocoumon. Eine Kombinationstherapie bestehend aus einer Antikoagulation und einer TAH wurde bei 27.05% (n=69) der Patienten durchgeführt. Darüber hinaus erfolgte eine Triple-Therapie in 3.92% (n=10) der Patienten. Die überwiegende Anzahl der Patienten wurde mit einer TAH ohne Antikoagulation behandelt (58.03%; n=148): eine duale TAH wurde bei 40% (n=102) der Patienten durchgeführt, eine TAH-Monotherapie bei 18% (n=46) der Patienten (vgl. Abb. 1).

**Abb. 1: Die Entlassungsmedikation der TAVI-Kohorte (n=255)**



### 3.5 APOPLEXPRÄVENTION IN ABHÄNGIGKEIT VON DER GERINNUNGSHEMMENDEN MEDIKATION

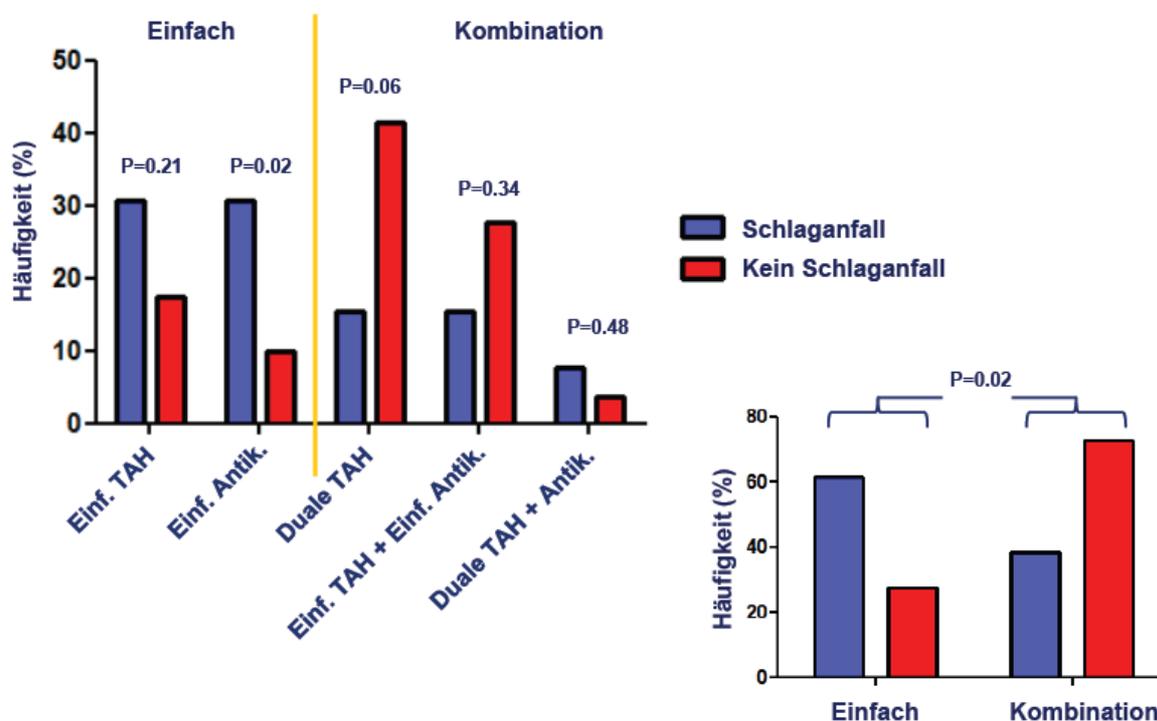
Der Zusammenhang zwischen der Entlassungsmedikation und der Apoplexrate wurde untersucht. In der Apoplexkohorte wurden 61.53% der Patienten mit einer Einfachtherapie, bestehend aus einer einfachen Antikoagulation (30.76%) oder aus einer einfachen TAH (30.76%), entlassen. Eine Kombinationstherapie wurde bei 38.46% der Patienten eingeleitet, die entweder aus einer dualen TAH (15.38%) oder einer Antikoagulation plus TAH (15.38%) bestand. 7.69% erhielten eine Triple-Therapie. Demgegenüber wurden in der Nicht-Apoplexkohorte (n=242) 72.72% mit einer Kombinationstherapie entlassen. Diese bestand vorwiegend (41.32%) aus einer dualen TAH, gefolgt von einer Kombinationstherapie bestehend aus Antikoagulation und TAH (27.68%) oder einer Triple-Therapie (3.71%). Lediglich 27.27% der Patienten (n=66) erhielten eine Einfachtherapie, bestehend aus einer einfachen TAH (17.35%) oder einer einfachen Antikoagulation (9.91%).

Insgesamt zeigte sich, dass Patienten, die zerebrovaskuläre Ereignisse erlitten, signifikant häufiger mit einer Einfachtherapie behandelt wurden im Vergleich zur Nicht-Apoplexkohorte (61.53% vs. 27.27%,  $p=0.02$ ). Insbesondere zeigte die differenzierte Aufstellung der Medikation, dass eine einfache Antikoagulation ohne TAH keinen suffizienten Schutz vor zerebrovaskulären Ereignissen bietet (30.76% vs. 9.91%,  $p=0.02$ ). Patienten ohne Apoplex wurden häufiger mit dualer TAH behandelt (41.3% vs. 15.4%,  $p=0.06$ ). Somit zeigten die Ergebnisse, dass eine Kombinationstherapie signifikant der Einfachtherapie in der Apoplexprävention überlegen war (vgl. Tab. 4 und Abb. 2).

Tabelle 4: Einzeltherapie vs. Kombinationstherapie im Vergleich

	Apoplex	Kein Apoplex	P
<b>Einfachtherapie:</b>	61.53%	27.27%	<b>0.02*</b>
Einfache TAH	30.76%	17.35%	0.21
Einfache Antikoagul.	30.76%	9.91%	<b>0.02*</b>
<b>Kombinationstherapie:</b>	38.46%	72.72%	<b>0.02*</b>
Duale TAH	15.38%	41.32%	0.06
Antikoagul. + TAH	15.38%	27.68%	0.34
Triple-Therapie	7.69%	3.71%	0.48

Abb. 2: Apoplexprävention in Abhängigkeit von der Einzel- vs. Kombinationstherapie



## 4 DISKUSSION

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass Alter, Geschlecht, KHK, pAVK, stattgehabter Apoplex, DM, COPD und Niereninsuffizienz keine signifikanten Prädiktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls nach TAVI darstellen. Auch der Zugangsweg spielt hier keine Rolle. Allerdings hatten die Schlaganfallpatienten häufiger Vorhofflimmern, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Nach Analyse der Entlassungsmedikation, konnte eine signifikante Überlegenheit einer Kombinationstherapie gegenüber einer Einfachtherapie in der Apoplexprävention nachgewiesen werden. Insbesondere bietet eine einfache Antikoagulation keinen ausreichenden Schutz vor einem zerebrovaskulären Ereignis.

Nombela-Franco et al. beschreiben, dass eine pAVK, eine zuvor stattgehabte TIA und/oder Apoplexie und ein chronisches VHF signifikante Prädiktoren für das Auftreten von Insulten nach TAVI waren (Nombela-Franco et al. 2012). Im Gegensatz dazu zeigte sich im Göttinger Kollektiv, dass die Komorbiditäten pAVK und eine zuvor stattgehabte TIA und/oder Insult keine signifikanten Prädiktoren für ein zerebrovaskuläres Geschehen nach TAVI waren. VHF war auch bei den Göttinger Schlaganfallpatienten häufiger. Weitere veröffentlichte Untersuchungen konnten eine hohe VHF-Quote im TAVI-Kollektiv zeigen:

Die CHOICE-Studie beschreibt eine VHF-Prävalenz in den basisdemographischen Patientencharakteristika des TAVI Patientenkollektivs von jeweils 24.8% in der ballon-expandierenden Klappenkohorte und 33.3% in der selbstexpandierenden Klappenkohorte (Abdel-Wahab et al. 2014). Eine weitere Studie, die CoreValve US Pivotal-Kohorte, konnte eine VHF-Prävalenz von über 40% identifizieren (Adams et al. 2014). Auch in der PARTNER-Studie konnte eine VHF-Prävalenz von 32.9% (Leon et al. 2010) sowie 40.8% (Smith et al. 2011) nachgewiesen werden.

Diese bisher veröffentlichten Ergebnisse zeigen, dass VHF im TAVI Patientenkollektiv bei circa 30-40% präsent ist, was mit dem Göttinger Patientenkollektiv übereinstimmt (44.3%). Von diesen Patienten mit VHF waren jedoch im Schlaganfallkollektiv knapp 90% therapeutisch antikoaguliert. Es lässt sich schlussfolgern, dass eine Antikoagulation allein nicht ausreichend ist, um einen adäquaten Schutz vor einem Schlaganfall zu bieten. In Anbetracht dieser Tatsache stellt sich die Frage nach der Pathogenese des Apoplexes und nach einer Optimierung der Entlassungsmedikation.

Die Pathogenese der prozeduralen Insulte ist vorwiegend durch die Kathetermanipulationen an den verkalkten Klappenstrukturen bedingt (Szeto et al. 2011). Zur Verhinderung dieser Ereignisse werden aktuell Filter-Systeme eingesetzt (Mullen et al. 2013). Im Gegensatz hier-

zu ist die Ätiologie der postprozeduralen Schlaganfälle weiterhin unklar und kann sowohl durch den Stent selbst sowie durch das Material der alten Nativklappe als auch durch die Konstruktion der neuen Bioprothese bedingt sein:

Die Bioprothesen sind jeweils mit einem Gerüst verankert (Stent), das meist aus einer Nitinol- oder Metall-Legierung besteht. Diese Stents weisen als „Fremdkörper“ thrombogene Eigenschaften auf. Darüber hinaus kann es an der Prothese durch Flussturbulenzen zu einer Blutgerinnselbildung und im weiteren Verlauf zu zerebralen Mikro- und Makroembolien kommen. Cohen et al. zeigen, dass gerüsttragende Bioprothesen höhere thromboembolische Eigenschaften im Vergleich zu gerüstlosen Bioprothesen aufweisen (Cohen et al. 2002).

Eine weitere postprozedurale Emboliequelle stellt die sekundäre Ablösung des Kalkmaterials der nativen Aortenklappe dar. Durch Scherkräfte kann es zu einer Schädigung des Intima-Media-Adventitia-Komplexes kommen, die eine nachfolgende Thrombozytenadhäsion auf Grundlage der Virchow'schen Trias verursacht (Bagot und Arya 2008).

Die aus Xenoperikard gestalteten Bioprothesen können eine weitere mögliche Ursache für postprozedurale thromboembolische Ereignisse sein. Die Xenografts werden mit einem Fixationsmittel wie z.B. Glutaraldehyd vorbehandelt, um die Antigenität zu verringern und um das Kollagengerüst zu stabilisieren. Es wurde gezeigt, dass es trotz aller Bemühungen nach einer Implantation von Bioprothesen zu einer Bildung von spezifischen Immunkomplexen kommt (Konakci et al. 2005). Durch eine darauffolgende sekundäre Thrombozytenaggregation sind zerebrale thromboembolische Ereignisse möglich.

Die Entlassungsmedikation ist wahrscheinlich von großer Bedeutung für die Prävention der postprozeduralen Schlaganfälle. Die aktuellen Leitlinien geben keine eindeutige Empfehlung zur medikamentösen Weiterbehandlung nach TAVI. Die Ergebnisse dieser Arbeit, die signifikant die Überlegenheit einer medikamentösen Kombinationstherapie gegenüber einer Einfachtherapie demonstrierten, könnten Hinweise auf eine optimierte Schlaganfallprävention geben. Diese könnte darin bestehen, TAVI-Patienten mit VHF mit einer Kombinationstherapie, bestehend aus oralem Antikoagulans und einem TAH, zu behandeln und TAVI-Patienten ohne VHF mit einer dualen TAH. Da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, kann ein gewisser Behandlung-Bias durch den behandelnden Arzt nicht ausgeschlossen werden. Die Dauer der Kombinationstherapie bleibt unklar.

Das Göttinger TAVI-Kollektiv wies eine Ein-Jahres-Apoplexierate von 5.09% auf. Dies bestätigt die Ergebnisse bereits zuvor veröffentlichter Untersuchungen:

Während Smith et al. eine 30-Tage-Apoplexierate von 3.8% und eine Ein-Jahres-Apoplexierate von 5.1% beschreiben, die im Vergleich zum chirurgischen AKE ( $p=0.20$ ;  $p=0.07$ ) nicht signifikant unterschiedlich waren (Smith et al. 2011), zeigte die CoreValve US

Pivotal-Studie andere Ergebnisse. Hier konnte eine 30-Tage-Apoplexierate von 4.9% in der TAVI-Kohorte vs. 6.2% in der chirurgischen Kohorte ( $p=0.46$ ) und eine Ein-Jahres-Apoplexierate von 8.8% vs. 12.6% ( $p=0.10$ ) nachgewiesen werden (Adams et al. 2014).

Für die medikamentöse Apoplexprävention muss das Risikoprofil jedes einzelnen Patienten sorgfältig diskutiert werden. Denn die besondere Herausforderung einer adäquaten Schlaganfallprävention wird erschwert durch das bestehende Risiko von Blutungskomplikationen und den Komorbiditäten dieser alten gebrechlichen Patienten.

Obwohl das Blutungsrisiko in unserer Arbeit nicht untersucht wurde, ist es für TAVI-Patienten von großer Bedeutung. Dies wird insbesondere deutlich an der hohen Inzidenz der hämorrhagischen Schlaganfälle 30 Tage nach TAVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie (2.2% vs. 0.6%,  $p=0.16$ ) (Makkar et al. 2012). Um eine adäquate Balance im Nutzen-/Risiko-Verhältnis der gerinnungshemmenden medikamentösen Therapie zu erzielen, sind zukünftige Studien erforderlich, die auch die Blutungskomplikationen im Zusammenhang mit der medikamentösen Therapie verfolgen. Die Problematik von Blutungskomplikationen konnte bereits vielfach in Studien belegt werden. Es zeigte sich, dass eine duale TAH das Blutungsrisiko deutlich erhöht (Poliacikova et al. 2013). Eine einfache TAH nach TAVI reduziert das Risiko einer lebensbedrohlichen Blutungskomplikation (Durand et al. 2014). Besteht aufgrund der Vorerkrankungen des Patienten eine Indikation für eine Antikoagulation, muss der Verzicht auf eine TAH wegen einer dadurch zusätzlich erhöhten Blutungsgefahr individuell diskutiert werden (Lynch et al. 2013).

Die Komorbiditäten der einzelnen Patienten müssen berücksichtigt werden. Die Arbeit von Van Mieghem et al. zeigt, dass 49% der TAVI-Patienten eine vorbekannte Anämie aufweisen. Die Anämie war definiert als eine Verminderung des Hämoglobins (Hb) auf  $< 13$  g/dl bei Männern und  $< 12$  g/dl bei Frauen. Die Ergebnisse zeigen, dass anämische Patienten durchschnittlich eine erhöhte Anzahl von Erythrozytentransfusionen benötigten ( $3.3 \pm 3.1$  vs.  $1.5 \pm 2.3$ ,  $p < 0.001$ ) und zugleich eine erhöhte Ein-Jahres-Mortalitätsrate (44% vs. 15%,  $p=0.006$ ) im Vergleich zu Patienten mit einer normwertigen Hb-Konzentration hatten (Van Mieghem et al. 2011). Bei einer Vielzahl von transfusionspflichtigen Blutungskomplikationen nach TAVI konnte eine Blutungsquelle gastrointestinal oder urogenital nicht festgestellt werden (Gurvitch et al. 2011). Trotz einer adäquaten Therapie der Blutungskomplikationen wiesen Patienten, die eine Bluttransfusion erhielten, post-TAVI eine erhöhte Mortalitätsrate im ersten Jahr sowie eine Erhöhung des Risikos weiterer Komplikationen im Sinne eines Apoplexes und eines akuten Nierenversagens auf (Tchetche et al. 2012).

Im Zusammenhang mit den thromboembolischen Komplikationen einerseits und den Blutungskomplikationen andererseits wird die Gerinnungshemmung nach TAVI kontrovers diskutiert. Dies zeigt sich auch daran, dass eine große Zahl interventionell erfahrener Spezialisten unterschiedliche Ansichten vertreten. Eine weit verbreitete Therapieoption nach TAVI demonstriert die Arbeitsgruppe um Rodes-Cabau et al., die eine periprozedurale unfraktionierte Heparintherapie, gefolgt von einer dualen Plättchenhemmung für sechs Monate, praktizieren. Allerdings weisen die Autoren bereits daraufhin, dass dies keine adäquate Therapie bei VHF post-TAVI darstellt (Rodes-Cabau et al. 2013).

Die erst seit kürzlich eingeführten neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK`s) zeigen in den randomisierten kontrollierten Studien zu VHF - RE-LY (Dabigatran), ROCKET-AF (Rivaroxaban), ARISTOTLE (Apixaban), ENGAGE-AF (Edoxaban) - eine Nicht-Unterlegenheit oder sogar Überlegenheit bei gleicher oder geringerer Blutungsrate im Vergleich mit Vitamin K-Antagonisten. Die Vorteile der NOAK`s beziehen sich auf eine adäquate Schlaganfallprävention bei gleichzeitig geringerem Risiko von intrakraniellen Blutungen. Darüber hinaus bestehen weniger Arzneimittel- oder Nahrungsmittelinteraktionen, eine schnelle Effizienz, ein Wegfall der Gerinnungskontrollen und eine durchschnittlich kurze Halbwertszeit von circa 12 Stunden. Indikationen sind Schlaganfallprävention bei nicht-valvulärem VHF sowie die Prävention als auch Behandlung der venösen Thromboembolien (Madan et al. 2014). Die ESC Leitlinie (2012) für VHF sieht die NOAK`s als bevorzugte Therapieoption gegenüber den Vitamin K-Antagonisten (Camm et al. 2012). Diese Entwicklung könnte zukünftig eine besondere Bedeutung für das TAVI Patientenkollektiv darstellen. Da durchschnittlich über 40% der TAVI-Patienten ein VHF aufweisen und manche Autoren über ein neu aufgetretenes VHF post-TAVI berichten (Nombela-Franco et al. 2012), ist eine adäquate Antikoagulation unerlässlich. Hier könnten NOAK`s aufgrund ihres günstigen Nutzen-/Risiko-Verhältnisses zukünftig eine Rolle spielen.

Ein besonderes Augenmerk gilt TAVI-Patienten mit VHF und KHK sowie kürzlich erfolgter Koronarintervention. Hier muss eine Triple-Therapie diskutiert werden. Diese birgt allerdings das Risiko von Blutungskomplikationen. Auch hier könnten NOAK`s möglicherweise Sicherheitsvorteile bieten. Mit Verweis auf das Positionspapier der ESC (2014) ist jedoch bis dato die Datenlage zu NOAK`s nach TAVI ungenügend, so dass für die Zukunft große randomisierte Studien unerlässlich sind, um den Stellenwert der NOAK`s zur Gerinnungshemmung nach TAVI zu prüfen (Lip et al. 2014).

Die Transkatheter-Aortenklappen-Intervention ist nicht nur eine technische und manuelle Herausforderung der interventionellen Kardiologie, sondern auch in der medikamentösen Weiterbehandlung. Es wird deutlich, dass die Schwierigkeit darin besteht, eine Balance zwischen der Schlaganfallprophylaxe und dem Verhindern von Blutungskomplikationen zu finden. Es sind noch nicht alle Fragen bezüglich der genauen Pathogenese der Schlaganfälle nach TAVI geklärt, so dass weitere Studien erforderlich sind, um effektive antithrombotische Strategien festzulegen. Bis dato muss sorgfältig und individuell das Nutzen-/Risiko-Verhältnis einer gerinnungshemmenden Therapie eines Patienten einschließlich seiner Komorbiditäten abgewogen werden. Die Datenlage bezüglich der neuen oralen Antikoagulanzen ist noch nicht ausreichend, so dass hier zusätzliche Studien zukünftig benötigt werden, um diese Fragestellung zu beantworten.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die kathetergestützte Implantation von biologischen Aortenklappenprothesen (TAVI) bei Aortenklappenstenose ist zum Goldstandard für alte und inoperable Patienten geworden. Für alte Patienten mit einem hohen Operationsrisiko stellt die TAVI eine mindestens gleichwertige Alternative zur offen-chirurgischen Klappenoperation dar. Die optimale gerinnungshemmende Medikation nach TAVI ist bislang ungeklärt, so dass weltweit keine einheitlichen, evidenzbasierten Empfehlungen bestehen.

In dieser Arbeit wurden Prädiktoren für das Auftreten von Schlaganfällen nach TAVI in Abhängigkeit von der gerinnungshemmenden Medikation und den Begleiterkrankungen untersucht. Dazu wurden die Daten von 300 TAVI-Patienten in einem prospektiven Register bezüglich der Komorbiditäten und der Entlassungsmedikation untersucht. Es zeigte sich, dass die Komorbiditäten Diabetes mellitus, Schlaganfall in der Vorgeschichte, pAVK, koronare Herzkrankheit und Niereninsuffizienz keine signifikanten Prädiktoren für das Auftreten von Schlaganfällen nach TAVI sind. Die Prävalenz von Vorhofflimmern (VHF) war jedoch bei den Schlaganfallpatienten mit 61.5% höher als bei den Patienten ohne Schlaganfall mit 43.4%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant und die Antikoagulationsquote mit 87.5% sogar besser im Schlaganfallkollektiv als in der Kontrollgruppe mit 71.4%. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score war in beiden Gruppen gleich hoch.

Die Analyse der Entlassungsmedikation zeigte, dass Patienten, die mit einer Einfachtherapie (Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung) behandelt wurden, signifikant häufiger Schlaganfälle erlitten als Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten. Sowohl eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) als auch eine Kombination aus einem TAH und einem Antikoagulans schützte besser vor einem Apoplex als eine Einfachtherapie. Insbesondere eine einfache Antikoagulation stellte keinen ausreichenden Schutz vor zerebrovaskulären Ereignissen dar. Daher könnte als Implikation für den klinischen Alltag bei TAVI-Patienten mit VHF eine Kombinationstherapie, bestehend aus oralem Antikoagulans und einem TAH, in Erwägung gezogen werden. Für TAVI-Patienten ohne VHF scheint eine duale TAH-Therapie sinnvoll zu sein.

Die Schwierigkeit der medikamentösen Weiterbehandlung liegt in der Balance zwischen einer optimalen Schlaganfallprophylaxe und der Vermeidung von Blutungskomplikationen. Es ist zu erwarten, dass eine intensive Gerinnungshemmung das Risiko für Blutungen erhöht. Blutungskomplikationen wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Dies muss in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Bis dahin muss stets das Nutzen-/Risiko-Verhältnis einer gerinnungshemmenden Therapie sorgfältig und individuell abgewogen werden.

Zukünftige Studien werden insbesondere auch die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK`s) nach TAVI untersuchen, da sie bei VHF-Patienten nicht nur eine adäquate Schlaganfallprävention, sondern auch ein geringeres Risiko von intrakraniellen Blutungen demonstrierten.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, Zachow D, Guerra E, Massberg S, Schäfer U et al. (2014): Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 311 (15), 1503-1514

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS et al. (2014): Transcatheter aortic valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 370, 1790-1798

Bagot CN, Arya R (2008): Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 143, 180-190

Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M: Aortic Stenosis. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18. Auflage; Merck Research Laboratories Division of MERCK & CO., INC. White House Station, (NJ) 2006, 711-713

Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P (2012): 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 33, 2719-2747

Cohen G, Christakis GT, Joyner CD, Morgan CD, Tamariz M, Hanayama N, Mallidi H, Szalai JP, Katic M, Rao V et al. (2002): Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? A prospective randomized trial. *Ann Thorac Surg* 73 (3), 767-775

Deutsche Herzstiftung e. V.: 26. Deutscher Herzbericht 2014. Frankfurt am Main 2014

Durand E, Blanchard D, Chassaing S, Gilard M, Laskar M, Borz B, Lafont A, Barbey C, Godin M, Tron C et al. (2014): Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 113 (2), 355-360

Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, Zahn R (2009): Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Kardiologie* 3, 199-206

Gurvitch R, Toggweiler S, Willson AB, Wijesinghe N, Cheung A, Wood DA, Ye J, Webb JG (2011): Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the valve academic research consortium (VARC) guidelines. *EuroIntervention* 7 (1), 41- 48

Hach-Wunderle V, Kopp I, Blättler W, Gerlach H, Konstantinides St, Noppeney Th, Pillny M, Riess H, Schellong S, Stiegler H et al. (2010): Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 39 S/78, 3-29

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: Aortic Stenosis. In: Harrison`s Principles of Internal Medicine, 16. Auflage; McGraw-Hill Medical Publishing Division (USA) 2005, 1396-1399

Konakci KZ, Bohle B, Blumer R, Hoetzenecker W, Roth G, Moser B, Boltz-Nitulescu G, Grolitzer M, Klepetko W, Wolner E et al. (2005): Alpha-Gal on bioprosthesis: xenograft immune response in cardiac surgery. *Eur J Clin Invest* 35, 17-23

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR et al. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363, 1597-1607

Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R (1993): Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 21(5), 1220-1225

Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M et al. (2014): Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology working group on thrombosis, EHRA, EAPCI, ACCA endorsed by HRS and APHRS. *Eur Heart J*, 1-25

Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E et al. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 24 (13), 1231-1243

Lynch Jr. DR, Dantzler D, Robbins M, Zhao D (2013): Considerations in antithrombotic therapy among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Thromb Thrombolysis* 35, 476-482

Madan S, Shah S, Partovi S, Parikh SA (2014): Use of novel anticoagulant agents in atrial fibrillation: current evidence and future perspective. *Cardiovasc Diagn Ther* 4 (4), 314-323

Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC et al. (2012): Transcatheter aortic valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl Med* 366, 1696-1704

Misfeld M, Akhyari P (2013): Chirurgischer Aortenklappenersatz. *Z Herz-Thorax-Gefäßschir Springer Medizin* 27, 158-165

Mullen M, Baumbach A, Meller S, Brickman A, Margolis P, Kovac J, Smith DH, Pietras C, Den Heier P, Voros S et al. (2013): First report of the DEFLECT I Trial A prospective, single arm feasibility study to evaluate the safety and performance of the Keystone Heart Triguard embolic deflection device in patients undergoing TAVR. *EuroPCR*, 1-27

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M (2006): Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 368 (9540), 1005-1011

Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, Amat-Santos IJ, Cheung A, Ye J, Binder RK et al. (2012): Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 126, 3041-3053

Poliacikova P, Cockburn J, de Belder A, Trivedi U, Hildick-Smith D (2013): Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation - comparison of regimes. *J Invasive Cardiol* 25 (10), 544-548

Rodes-Cabau J, Dauermann HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, Costa MA, Mega JL, O'Donoghue ML, Ohman EM et al. (2013): Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: Insights for cerebrovascular and bleeding events. *J Am Coll Cardiol* 62 (25), 2349- 2359

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR et al. (2011): Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364, 2187-2198

Szeto WY, Augoustides JG, Desai ND, Moeller P, McGarvey ML, Walsh E, Bannan A, Herrmann HC, Bavaria JE (2011): Cerebral embolic exposure during transfemoral and transapical transcatheter aortic valve replacement. *J Card Surg* 26 (4), 348-354

Tchetche D, Van der Boon RM, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, Buchanan GL, Saady R, Marcheix B, Serruys PW et al. (2012): Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse in Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J* 164 (3), 402-409

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 33, 2451- 2496

Van Mieghem NM, Nuis RJ, Tzikas A, Piazza N, Schultz C, Serruys PW, de Jaegere PP (2011): Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 7 (2), 184-191

Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M (2009): Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg* 87, 276-283

## 7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Die Entlassungsmedikation der TAVI-Kohorte.....	20
Abb. 2: Apoplexprävention in Abhängigkeit von der Einzel- vs. Kombinationstherapie.....	22

## 8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Basisdemographische Charakteristika des Gesamtkollektivs.....	16
Tab. 2: Vergleich Schlaganfall versus kein Schlaganfall.....	18
Tab. 3: Analyse des Risikofaktors VHF.....	19
Tab. 4: Einzeltherapie vs. Kombinationstherapie im Vergleich.....	22

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bedanken bei:

Herrn PD Dr. med. C. Jacobshagen für die Überlassung des Promotionsthemas, für seine permanente Unterstützung der Promotion mit theoretischen und praktischen Hinweisen sowie für die Vermittlung von grundlegenden Kenntnissen zur wissenschaftlichen Arbeit,

Frau U. Schodder, Frau R. Küchemann und den Mitarbeitern der THG-Leitstelle für ihre stets freundliche, zuverlässige und sehr engagierte Unterstützung bei der Aktenbereitstellung,

allen Mitarbeitern der Universitätsbibliothek des Klinikums Göttingen für ihre Unterstützung bei der Literatursuche,

allen Mitarbeitern des Institutes der Medizinischen Statistik für ihre freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.