

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

**Prädiktoren der Schrittmacherpflichtigkeit
nach perkutanem kathetergestützten
Aortenklappenersatz (TAVI)**

INAUGURAL – DISSERTATION

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

vorgelegt von

Volkmar Henrich Grosse

aus

Heidelberg

Göttingen 2018

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent: Prof. Dr. med. B.-D. Gonska
Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Th. Tirilomis

Datum der mündlichen Prüfung: 14. November 2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Prädiktoren der Schrittmacherpflichtigkeit nach perkutanem kathetergestützten Aortenklappenersatz (TAVI)" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 14.11.2018

Volkmar Grosse

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Aortenklappenstenose	4
1.2.1 Ätiologie.....	4
1.2.2 Pathogenese.....	5
1.2.3 Klinik.....	5
1.2.4 Diagnostik.....	6
1.2.4.1 Klinischer Untersuchungsbefund	6
1.2.4.2 Transthorakale / Transösophageale Echokardiographie (TTE / TEE)	6
1.2.4.3 EKG-Diagnostik	7
1.2.4.4 Röntgen-Thorax	7
1.2.4.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie	8
1.2.4.6 Links- und Rechtsherzkatheter	8
1.2.5 Therapieoptionen der Aortenstenose.....	9
1.2.5.1 Medikamentöse Therapie.....	9
1.2.5.2 Chirurgische Therapie.....	9
1.2.5.3 Ballonvalvuloplastie.....	10
1.2.5.4 TAVI	11
1.3 Überblick über den aktuellen Stand des Auftretens von Rhythmusstörungen und der Schrittmacherpflichtigkeit bei TAVI.....	12
1.4 Fragestellung	13
2 Patienten und Methodik	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Einschlusskriterien der Patienten zur TAVI.....	14
2.3 Datenerhebung	15
2.3.1 Klinische Daten	15
2.3.2 Morphologische und hämodynamische Daten.....	16
2.3.2.1 Schweregrad der Aortenstenose und Vorliegen einer Aorteninsuffizienz	16
2.3.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)	18
2.3.2.3 Weitere morphologische und echokardiographische Parameter	19
2.3.3 Arrhythmie-Daten	19
2.3.4 Prozedurale Daten.....	20

2.3.4.1	Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI).....	20
2.3.4.2	Zugangswege.....	23
2.3.4.2.1	Transfemoraler Zugang.....	23
2.3.4.2.2	Transapikale Implantation.....	24
2.4	Verwendete Klappentypen.....	24
2.4.1	Edwards SAPIEN S3.....	25
2.4.2	Edwards SAPIEN XT.....	26
2.4.3	Edwards SAPIEN.....	26
2.4.4	Medtronic CoreValve.....	27
2.4.5	St. Jude Medical Portico.....	28
2.4.6	Symetis Acurate TA.....	29
2.5	Statistische Analyse.....	30
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Klinische Daten der Patientenkollektive.....	31
3.2	Mögliche Prädiktoren für die Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI.....	34
3.2.1	Medikation.....	34
3.2.2	TAVI-Zugangsweg.....	35
3.2.3	Implantierter Klappentyp.....	38
3.2.4	Prothesendurchmesser.....	43
3.2.5	EKG-Parameter vor TAVI.....	46
3.2.6	Neu aufgetretener Linksschenkelblock nach TAVI.....	48
3.2.7	Morphologische und hämodynamische Parameter vor TAVI.....	48
3.2.8	Multivariate logistische Regressionsanalyse für mögliche Prädiktoren der Schrittmacherpflicht nach TAVI.....	51
4	Diskussion.....	53
4.1	Aktueller Stellenwert von TAVI.....	53
4.2	Einflüsse auf die Entwicklung einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI.....	55
4.2.1	Patientendaten.....	55
4.2.2	Prozedurale Einflüsse.....	57
4.2.3	Vorbestehende und neu dokumentierte Reizleitungsstörungen.....	61
4.3	Limitationen der Studie.....	64
4.4	Schlussfolgerung.....	64
5	Zusammenfassung.....	66
6	Literaturverzeichnis.....	68

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Edwards Sapien 3-Herzklappe	25
Abbildung 2: Edwards Sapien XT-Herzklappe	26
Abbildung 3: Edwards Sapien-Herzklappe	27
Abbildung 4: Medtronic CoreValve-Klappe in verschiedenen Größen	28
Abbildung 5: St. Jude Portico-Herzklappe	29
Abbildung 6: Symetis Acurate TA-Klappe.....	29
Abbildung 7: Darstellung der Altersverteilung der beiden Patientenkollektive	32
Abbildung 8: Zugangsweg im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher.....	36
Abbildung 9: Zugangsweg im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher.....	37
Abbildung 10: Klappentypen im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher.....	39
Abbildung 11: Klappentypen im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher.....	40
Abbildung 12: Klappensystem im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher.....	41
Abbildung 13: Klappensystem im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher.....	42
Abbildung 14: Verteilung der Klappenprothesendurchmesser der Patienten ohne Schrittmacher ...	44
Abbildung 15: Verteilung der Klappenprothesendurchmesser der Patienten mit Schrittmacher	45
Abbildung 16: Multivariate logistische Regressionsanalyse	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie zur Einteilung der Aortenstenose.....	7
Tabelle 2: Einteilung der Klappenöffnungsfläche in Schweregrade	17
Tabelle 3: Einteilung der Aorteninsuffizienz in Schweregrade	18
Tabelle 4: Einteilung der LVEF in Schweregrade.....	19
Tabelle 5: Basischarakteristika des Patientenkollektivs	33
Tabelle 6: Medikamente des Patientenkollektivs	35
Tabelle 7: Verwendeter Zugangsweg.....	35
Tabelle 8: Verwendete Klappentypen	38
Tabelle 9: Klappensystem.....	41
Tabelle 10: Relative Schrittmacherhäufigkeit bezogen auf Klappentyp	43
Tabelle 11: Prothesendurchmesser der Klappensysteme	43
Tabelle 12: EKG-Daten des gesamten Patientenkollektivs.....	47
Tabelle 13: Neu aufgetretener Linksschenkelblock nach TAVI.....	48
Tabelle 14: Morphologische und hämodynamische Daten des Patientenkollektivs vor TAVI.....	50
Tabelle 15: Multivariate logistische Regressionsanalyse	51

Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AS	Aortenklappenstenose
AKE	Aortenklappenersatz
ACVB	Aorto-coronarer-Venenbypass
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	<i>Body mass index</i>
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiogramm
EuroScore	<i>European System of Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LAH	Linksanteriorer Hemiblock
LCA	Linke Koronararterie
LSB	Linksschenkelblock
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCI	Perkutane Koronarintervention
PHT	Plötzlicher Herztod
RSB	Rechtsschenkelblock
TAVIK	TAVI-Zentrum Karlsruhe bestehend aus Vidia Kliniken Karlsruhe, des Städtischen Klinikums Karlsruhe und der Helios-Klinik für Herzchirurgie
TAVI	Perkutaner kathetergestützter Aortenklappenersatz
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
V	Flußgeschwindigkeit (m/s)
VHF	Vorhofflimmern
VLVOT	Flußgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (m/s)

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die Aortenklappenstenose (AS) ist mit ca. 45 % aller behandlungsbedürftigen Herzklappenerkrankungen die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa. (Iung et al. 2003). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter (Vahanian et al. 2007). So liegt die Wahrscheinlichkeit, eine Aortenstenose zu entwickeln bei über 65-Jährigen bei ca. 2 % (Stewart et al. 1997), bei über 75-Jährigen bei 2,7 %, bei über 85-Jährigen sogar bei 6,2 %. 80 % der Patienten sind Männer (O`Gara und Braunwald 2008, Iung et al. 2003).

Die klinischen Symptome einer Aortenstenose sind lange gering. Selbst bei höhergradigen Aortenklappenstenosen können bis zur Manifestation der Kardinalsymptome mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, pectanginösen Beschwerden, belastungsinduzierter Dyspnoe und Schwindel bzw. Synkopen im Rahmen einer zunehmenden linkskardialen Dekompensation mehrere Jahre vergehen. Das Auftreten von Symptomen bedeutet auch eine Zunahme des Letalitätsrisikos. So weisen symptomatische Patienten mit hohem Operationsrisiko unter konservativer Therapie eine 1-Jahres-Mortalität von bis zu 50-60 % auf (Figulla et al. 2011, Leon et al. 2010).

Für symptomatische Patienten mit höhergradiger Aortenstenose gilt der chirurgische Ersatz der stenosierten Aortenklappe nach den aktuellen Leitlinien sowohl der Amerikanischen als auch der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie als Goldstandard (Bonow et al. 2008, Vahanian et al. 2007, Otto 2006).

Bei der Operation wird unter Einsatz einer kardioplegen Lösung ein künstlicher Herzstillstand erzeugt und in einer den Thorax eröffnenden Operation unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine die stenosierte Klappe entfernt und eine neue Klappe implantiert.

Da viele, vor allem ältere Patienten mit symptomatischer Aortenstenose, sowohl weitere kardiale Erkrankungen wie die Koronare Herzerkrankung (KHK), kombinierte kardiale Vitien oder Rhythmusstörungen, als auch schwerwiegende Begleiterkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, Lungenerkrankungen oder Niereninsuffizienz aufweisen, besteht gerade bei diesen Patienten eine deutlich höhere perioperative Morbidität und Letalität.

Dies führte dazu, dass besonders in Europa bis zu 30 % der komorbiden Patienten mit einer therapiebedürftigen Aortenstenose nicht kardiochirurgisch vorgestellt wurden, da sie als inoperabel eingestuft oder aufgrund ihres erhöhten perioperativen Letalitätsrisikos für den konventionellen Aortenklappenersatz abgelehnt wurden (Iung et al. 2005, Ross und Braunwald 1968).

Aufgrund des demographischen Wandels mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung und der damit verbundenen steigenden Anzahl an Patienten mit einer symptomatischen Aortenstenose ist die Optimierung der Therapieoptionen ein wichtiges kardiologisches und kardiochirurgisches Ziel.

Ab 1986 gewann die Ballonvalvuloplastie in der palliativen Behandlung von Hochrisikopatienten mit symptomatischer Aortenstenose und schweren Begleiterkrankungen immer mehr an Bedeutung, aber mit der Entwicklung einer perkutanen transfemorale kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) von Alan Cribier 2002 begann eine neue Ära der Therapie der Herzklappenerkrankungen für Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko. Über einen antegraden transseptalen Weg über die Vena femoralis gelang Cribier das Einsetzen einer Aortenklappe aus Rinderperikard, die in einen Stent eingenäht war (Cribier et al. 2002). Aufgrund vieler Komplikationen wurde der antegrade Weg über die Vena femoralis einige Jahre später durch den retrograden Weg über die Arteria femoralis abgelöst (Webb et al. 2006, Hanzel et al. 2005). Mithilfe eines ballontragenden transarteriellen Katheters, der bis zur Aortenklappe vorgeschoben wird, wird diese mittels Ballonvalvuloplastie entfernt und anschließend kathetergestützt eine Aortenklappenprothese implantiert. Seit 2006 kann mittels einer Minithorakotomie die Aortenklappe, vor allem bei Patienten, deren Gefäßstatus aufgrund einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) einen transfemorale Zugang nicht zulässt, auch transapikal implantiert werden (Lichtenstein et al. 2006)

Besonders bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und hohem perioperativen Risiko hat sich anhand aktueller Studien gezeigt, dass dieses Verfahren der chirurgischen Therapie in Hinsicht auf Symptomverbesserung und Letalität nicht unterlegen (Smith et al. 2011, Leon et al. 2010), sondern in Bezug auf Mortalitätsrate und Morbidität sogar der chirurgischen Therapie (SAVR) überlegen ist (Popma et al. 2014). Somit hat sich die TAVI von einer komplikationsträchtigen, mäßig erfolgreichen Prozedur (Schofer et al. 2014, Laborde et al. 2006) zu einer weitverbreiteten erfolgsversprechenden und mit der chirurgischen Therapie vergleichbaren Therapieoption für Hochrisikopatienten weiterentwickelt (Adams et al. 2014,

Kodali et al. 2012, Smith et al. 2011). Darüber hinaus wurde in mehreren Studien eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nach TAVI belegt (Reynolds et al. 2012, Georgiadou et al. 2011, Ussia et al. 2011, Bekerredjian et al. 2010).

Die Datenlage bezieht sich meist auf die derzeit am häufigsten in der Klinik eingesetzten und zugelassenen perkutanen transarteriellen Aortenklappen Ersatzsysteme:

1. Medtronic CoreValve ReValving™ System
(Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)
2. Edwards SAPIEN™/ SAPIEN XT™ Transcatheter Heart Valves
(Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA)

So wurden diese in tausenden Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose eingesetzt (Lefèvre et al. 2011, Cribier et al. 2002) Die Edwards SAPIEN-Klappe wird inzwischen auch für den Ersatz der Pulmonalklappe eingesetzt (Haas et al. 2013, Ewert et al. 2011).

Weitere Klappensysteme wie die Accurate Valve (Systemic Inc., Ecublens, Switzerland), die JenaValve (Jena Valve, Munich Germany), die Engager Valve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), die vor allem für den transapikalen Ersatz eingesetzt werden, sowie die Portico Valve (SJM, St. Paul, MN, USA) und die DirectFlow Valve (Santa Rosa, CA, USA) , die seit 2012 zugelassen sind, sind in den aktuellen Studien bislang weniger erfasst, da sie erst vergleichsweise kurz auf dem Markt sind.

Obgleich die vorliegenden Daten zu TAVI vielversprechend sind, braucht es mehr Studien, die Risiken des Verfahrens zu erkennen, weiter zu minimieren und die Methode weiterzuentwickeln. (Seiffert et al. 2014, Sedaghat et al. 2013).

Insbesondere postinterventionell neu auftretende atrioventrikuläre Reizleitungsstörungen sind im Rahmen von TAVI, vor allem nach Implantation der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve-Klappe, häufiger zu beobachten im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz (Martinez-Selles et al. 2015, Lim GB 2014, Tang et al. 2013, van der Boon et al. 2012). Darüber hinaus scheinen diese neu aufgetretenen Reizleitungsstörungen im Rahmen der TAVI häufiger zu einer Schrittmacherimplantation zu führen als die postoperativen Rythmusstörungen nach konventionellem chirurgischem Aortenklappenersatz (Fraccaro et al. 2013, Simms et al. 2013, Bagur et al. 2012). Obwohl diese Komplikationen nach TAVI allgemein als „harmlos“ und vor allem korrigierbar bewertet werden, haben sie erhebliche klinische und wirtschaftliche Auswirkungen. (Testa et al. 2013, van der Boon et al. 2013, Houthuizen et al. 2012, Urena et al. 2012).

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Ätiologie

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste operationsbedürftige Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika, mit steigender Inzidenz im Alter (Vahanian et al. 2007). Sie ist definiert als die erworbene oder angeborene Verengung der Aortenklappe mit Ausbildung eines systolischen Druckgefälles (Gradient) zwischen dem linksventrikulären Ausflusstrakt und der aufsteigenden Aorta. Die Verengung tritt meistens valvulär auf, kann aber auch subvalvulär und supra-valvulär liegen.

Häufigste Ursache für die erworbene valvuläre Aortenstenose ist die degenerative Kalzifizierung mit einer Prävalenz von 81,9 % (Tung et al. 2003), deren Inzidenz mit dem Alter zunimmt und aufgrund des demographischen Wandels zunehmend an Bedeutung gewinnt. So weisen ca. 25 % der > 65-Jährigen eine Aortenklappensklerose auf, die sich mit der Zeit zu einer schweren kalzifizierenden Aortenstenose entwickeln kann (Kaden 2006). In den letzten Jahrzehnten hat sich das Verständnis der Pathogenese der kalzifizierenden Aortenstenose verändert. Ging man früher von einer nicht zu beeinflussbaren degenerativen Genese aus, so weiss man heute, dass es sich um einen aktiven Prozess mit einer Vielzahl an genetischen und klinischen Faktoren, ähnlich der Atherosklerose, handelt. Daher werden bei der Entstehung der Aortenklappenstenose bereits identifizierte Risikofaktoren der Atherosklerose wie Alter, männliches Geschlecht, genetische Prädisposition, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus (Kaden 2006, Stewart et al. 1997), Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Übergewicht, im Sinne eines metabolischen Syndroms, als tragende Rollen diskutiert (Otto 2008, Ix et al. 2007, Katz et al. 2006, Pohle et al. 2001). Durch kleine Läsionen der Klappensegel, bedingt durch Kalkablagerungen, kommt es zu fokalen und segmentalen Verdickungen der Klappentaschen, wodurch die physiologische Funktion behindert wird.

Hinsichtlich der Entstehung der erworbenen Aortenstenose gibt es somit mehrere Theorien in der aktuellen Literatur: mechanisch-degenerativ, atherosklerotisch, infektiöse oder genetische Disposition, von denen jedoch bislang keine endgültig belegt ist (Kaden 2006).

Die rheumatische Aortenstenose aufgrund einer Infektion mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A weist weltweit zwar eine Prävalenz von 11,2 % auf, kommt jedoch in den Ländern mit modernem Gesundheitssystem dank konsequenter antibiotischer

Behandlung eher seltener vor. Bei jüngeren Erwachsenen findet sich meist eine angeborene (kongenitale) Aortenstenose, die eine Prävalenz von 5,6 % aufzeigt. Die kleinste Prävalenz weist die postendokarditische Aortenstenose mit 1,3 % auf.

1.2.2 Pathogenese

Die Umbauprozesse an der Aortenklappe entstehen meist über Jahrzehnte. Die mechanische Belastung der Aortenklappe im Laufe des Lebens scheint eine herausragende Rolle bei der Entstehung der Kalzifizierung zu spielen. Bei angeborenen Aortenklappenveränderungen, wie z.B. der bikuspiden Klappe, erhöht sich die mechanische Belastung um ein Vielfaches, was wiederum die Kalzifizierung noch beschleunigt (Otto 2008).

Durch die Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) bei zunehmender Aortensklerosierung und konsekutiver Stenosierung kommt es zu einer erhöhten Nachlast mit normalem bis leicht reduziertem Schlagvolumen und zu einem transvalvulären Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens. Durch die Druckbelastung kommt es zu einer konzentrischen linksventrikulären Hypertrophie meist unter Aufrechterhaltung einer normalen linksventrikulären Auswurfraction, wodurch sich über Jahre eine zunehmende Dilatation des linken Ventrikels mit deutlich eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraction (LVEF) entwickelt. (Spann et al. 1980, Sasayama et al. 1976). Zudem kommt es durch das hypertrophierte Myokard zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf, im Rahmen dessen es zu einer relativen Koronarinsuffizienz kommen kann.

1.2.3 Klinik

Vom Beginn der Aortenklappensklerosierung bis zur Stenosierung vergehen oft Jahre bis Jahrzehnte, in denen die Patienten beschwerdefrei sind. Symptomatisch werden die Patienten meist erst bei einer höhergradigen Aortenstenose mit einer Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) $< 1 \text{ cm}^2$. Die Entwicklung der Kardinalsymptome wie Angina pectoris (35-60 %), belastungsinduzierter Dyspnoe (50 %), Schwindel oder Synkopen (15 %) (Wendt et al. 2009, Blase und Carabello 2002) aufgrund einer zunehmenden linkskardialen Dekompensation sind

prognostisch ungünstig (Frank et al. 1973). Jahrelang können die Patienten trotz eines relevanten transvalvulären Druckgradienten beschwerdefrei sein.

1.2.4 Diagnostik

1.2.4.1 Klinischer Untersuchungsbefund

Anhand des typischen Auskultationsbefundes mit einem rauhen, spindelförmigen systolischen Herzgeräusch über dem 2. Interkostalbereich rechtsseitig, das als Schwirren in die Karotiden fortgeleitet werden kann, werden häufig asymptomatischen Patienten in der klinischen Untersuchung auffällig.

1.2.4.2 Transthorakale / Transösophageale Echokardiographie (TTE / TEE)

Die zweidimensionale (2-D) Doppler-Echokardiographie, sowohl transthorakal als auch transösophageal, gilt als wichtigste nicht-invasive diagnostische Methode zur Beurteilung der Aortenklappenfunktion. Hierbei wird der maximale (P_{max}) und mittlere Druckgradient (P_{mean}) über der Aortenklappe, die Separation der Klappentaschensegel, die Klappenöffnungsfläche, die Anulusgrösse, sowie die Beurteilung der Myokarddicke der Hinterwand und des Interventrikularseptums bestimmt. Die Beurteilung der LVEF nach Simpson, Grösse des linken Vorhofs, einer ggf. vorliegenden diastolischen Relaxationsstörung, sowie Beurteilung der Mitral- und Trikuspidalklappe hinsichtlich vorliegender Stenose oder Insuffizienz ist für das weitere therapeutische Vorgehen von Bedeutung.

Der Schweregrad der Aortenstenose wird nach den aktuellen Leitlinien der Amerikanischen und Europäischen Gesellschaften für Kardiologie durch den mittleren Druckgradienten und die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sowie verbliebene absolute KÖF bestimmt (Tab. 1) (Bonow et al. 2008, Vahanian et al. 2007).

Tabelle 1: Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie zur Einteilung der Aortenstenose

	Klappenöffnungsfläche	Transvalvulärer Gradient	Ausstromgeschwindigkeit
Leichtgradige AS	> 1,5 cm ²	< 25 mmHg	< 3,0 m/s
Mittelgradige AS	1,0-1,5 cm ²	25-40 mmHg	3,0-4,0 m/s
Hochgradige AS	< 1,0 cm ² o. 0,6 cm ² /m ²	> 40 mmHg	> 4,0 m/s

1.2.4.3 EKG-Diagnostik

Das EKG stellt ebenso eine nicht invasive Diagnostik dar, wobei die Sensitivität der Untersuchung nicht hoch ist. Patienten mit bereits schwerer Aortenklappenstenose müssen nicht zwingend EKG Veränderungen aufweisen. Falls jedoch Auffälligkeiten im EKG bestehen, sind die Patienten meist schon von einer höhergradigen Aortenklappenstenose betroffen. Zu den Auffälligkeiten im EKG gehört neben den Zeichen einer Linksherzhypertrophie mit T-Negativierungen auch ein erhöhter Sokolow-Lyon-Index über 3,5 mV.

1.2.4.4 Röntgen-Thorax

Es kann lange ein unauffälliger Befund vorliegen, der sich erst im Rahmen einer dekompensierten Aortenstenose in Form von Linksherzverbreiterung, einer poststenotischen Dilatation der Aorta ascendens (bei valvulärer Stenose), ggf. sichtbarem Klappenkalk und einer vermehrten Lungendurchblutung darstellen kann.

1.2.4.5 Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Sowohl bei der Diagnostik als auch zur weiteren Therapieplanung sind die beiden Untersuchungsverfahren von großer Bedeutung. Nicht nur zum Feststellen des Ausmaßes der Aortenklappenstenose, sondern auch zur Beurteilung der Beschaffenheit der Klappe, deren Verkalkungsgrad, des Abgangs der Koronarostien, des Gefäßstatus der Leistenarterien und der Aorta an sich kann durch die hochauflösenden Untersuchungsmethoden ein großer Informationsgehalt gewonnen werden (Vahanian et al. 2012).

1.2.4.6 Links- und Rechtsherzkatheter

Die degenerative Aortenklappenstenose ist zu 35 % von einer koronaren Herzkrankheit (KHK) begleitet (Hamm et al. 2008), weswegen vor geplantem Aortenklappenersatz eine Koronarangiographie empfohlen wird. Eine invasive hämodynamische Ausmessung mittels Herzkatheter ist bei aussagekräftiger vorangehender nicht-invasiver Diagnostik mittels transthorakaler Echokardiographie nicht indiziert. Eine Herzkatheteruntersuchung sollte bei einer Diskrepanz der vorliegenden Untersuchungsbefunde und nicht eindeutig zu klärender Indikation zum Klappenersatz durchgeführt werden (Hamm et al. 2008). Sollte die Entscheidung für eine invasive Ausmessung der Aortenklappenstenose vorliegen, dann wird zusätzlich zum Linksherzkatheter noch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zur hämodynamischen Messung des Herzzeitvolumens (HZV) empfohlen. Die exakteste Messung des Spitzen-Gradienten (*peak-to-peak*) ist durch die simultane Messung über zwei *Pigtail*-Katheter bzw. einen Doppellumen-*Pigtail*-Katheter in den linken Ventrikel und in die Aortenwurzel zu erreichen.

1.2.5 Therapieoptionen der Aortenstenose

1.2.5.1 Medikamentöse Therapie

Bei Patienten mit einer höhergradigen symptomatischen Aortenstenose stellt der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) die einzige kausale Therapie mit signifikanter Verbesserung des Langzeitüberlebens dar (Vahanian et al. 2012, Smith et al. 2011, Kvidal et al. 2000, Schwarz et al. 1982). Eine medikamentöse Therapie wird als überbrückende Maßnahme bis zur Operation und zur Linderung der subjektiven Symptome mit Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern sowie Statinen und Digitalis durchgeführt, stellt aber keine kausale Therapieoption dar. Lange Zeit wurde Patienten mit einer Aortenstenose eine Endokarditisprophylaxe bei chirurgischen Eingriffen empfohlen, davon hat man sich jedoch nach aktuellen Leitlinien distanziert (Habib et al. 2015).

1.2.5.2 Chirurgische Therapie

Die Studienlage zeigt, dass die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose nach chirurgischem Klappenersatz bei 87 % liegt, während sie bei der konservativen Therapie lediglich mit 21 % angegeben wird (Pai et al. 2008, Pereira et al. 2002). Bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose und wenigen Komorbiditäten liegt das operative Mortalitätsrisiko bei lediglich 2-5 %. (Vahanian und Otto 2010, Otto 2008, Jung et al. 2003). Sobald jedoch Risikofaktoren wie höheres Alter, Komorbiditäten, Notfallindikation, etc. hinzukommen, steigen die Mortalitätsraten und perioperativen Komplikationen erheblich an (Smith et al. 2011, Vahanian und Otto 2010, Otto 2008). Bei einem Drittel der betroffenen Patienten bestehen jedoch genau diese Risikofaktoren, die meist einen Ausschluss der operativen Therapie bedeuten (Jung et al. 2005, Ross und Braunwald 1968).

Mittels einer medianen Sternotomie wird beim Standardverfahren des operativen Aortenklappenersatzes unter Kardioplegie, milder Hypothermie und Einsatz einer Herzlungenmaschine die stenosierte Aortenklappe entfernt und eine künstliche Klappe eingenäht (Clavel et al. 2010, Rosengart et al. 2008). Hier gibt es mehrere Modelle. Den standardisierten mechanischen Klappen stehen mittlerweile Homo- (menschliche

Spenderklappen), Autografts (patienteneigene Pulmonalklappe) oder häufiger Herzklappen aus Schweineperikard gegenüber (Iung et al. 2003). Inzwischen gibt es auch minimalinvasive Verfahren, wie die partielle Thorakotomie, bei der jedoch auch mittels Kardioplegie und somit dem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation gearbeitet werden muss (Rosengart et al. 2008).

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (*European Society of Cardiology*) zusammen mit dem Europäischen Verband für Herz-Thorax-Chirurgie (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) gibt Indikationen zur chirurgischen Klappenersatztherapie in ihren Leitlinien von 2012 (Vahanian et al. 2012) wie folgt an:

- Symptomatische hochgradige Aortenstenose
- Asymptomatische hochgradige Aortenstenose
 - o Geplanter chirurgischer Eingriff am Herzen oder Aorta
 - o LVEF < 50 %
 - o Belastungsabhängige Beschwerden
 - o Erhöhtes NT-proBNP-Level
 - o Anstieg des mittleren Gradienten >20 mmHg im Belastungstest
 - o Deutliche linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten ohne arteriellen Hypertonus
- Hochrisikopatienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose, die für eine TAVI geeignet wären
- Symptomatische mittelgradige Aortenklappenstenose
 - o Geplanter chirurgischer Eingriff am Herzen oder Aorta
- Symptomatische hochgradige *low flow, low gradient* (<40 mmHg)-Aortenklappenstenose
 - o Mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
 - o Mit reduzierter LVEF und erhaltener kontraktile Reserve
 - o Mit reduzierter LVEF und reduzierter kontraktile Reserve

1.2.5.3 Ballonvalvuloplastie

In den 80er Jahren sollte die Entwicklung der Ballonvalvuloplastie eine Alternative zum aortalen Klappenersatz darstellen (Cribier et al. 1986). Kathetergestützt wurde ein Ballon zur kalzifizierten Aortenklappe vorgeschoben und die Klappe aufgedehnt bzw. „gesprengt“. Die damit eintretende Verbesserung der Symptome, der Hämodynamik und der linksventrikulären Ejektionsfraktion konnte jedoch nicht über einen längeren Zeitraum erhalten werden. So zeigten Langzeitstudien enttäuschende Ergebnisse (NHLBI 1991, O’Neill 1991) mit mäßiger

Überlebensverlängerung und gleichzeitig hohen Komplikationsraten. Daher stellt die Ballonvalvuloplastie heutzutage lediglich eine palliative Option für Hochrisikopatienten dar, die aufgrund individueller Ausschlusskriterien weder einem chirurgischen Eingriff noch einer TAVI zugeführt werden können (Vahanian et al. 2012). Oder auch als *Bridging*-Verfahren zur Überbrückung und kurzzeitigen Stabilisierung eines Patienten bis zu einem geplanten Aortenklappenersatz (McMurray et al. 2012).

1.2.5.4 TAVI

2002 wurde erstmalig unter Punktion der V. femoralis und transeptaler Punktion in den linken Vorhof kathetergestützt über die Mitralklappe in den linken Ventrikel und antegrad über die Aortenklappe eine ballonexpandierende Aortenklappe perkutan durch Alain Cribier et al. implantiert. Hanzel et al. setzten 2005 den gegenwärtigen Standardweg über die Arteria femoralis durch, der durch Webb et al. weiterentwickelt wurde (Webb et al. 2006, Hanzel et al. 2005). Zeitgleich entwickelte sich das verwendete Klappensystem weiter. So implantierten Grube und Mitarbeiter 2005 die erste selbstexpandierende Klappe (Grube et al. 2005). Eine Gruppe um Lichtenstein entwickelte 2006 den Zugangsweg über den Apex, bei dem unter Durchführung einer anterolateralen „Mini“-Thorakotomie das Perikard eröffnet und über die Spitze des linken Ventrikels eine ballonexpandierende Klappe implantiert wird (Lichtenstein et al. 2006). Dieser Zugangsweg kommt vor allem den Patienten zugute, bei denen ein femoraler Zugang aufgrund z.B. anatomischer Gegebenheiten oder schwerer peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) nicht möglich ist. (Kahlert et al. 2009, Wenaweser und Windecker 2008). Diesen Patienten kann nach Arbeiten von Bruschi und Mitarbeitern aus dem Jahre 2010 auch mithilfe eines Zugangs über die Arteria subclavia oder die Aorta ascendens geholfen werden (Bruschi et al. 2010, Kahlert et al. 2009).

Der Vorteil aller perkutanen Zugangswege ist der Verzicht auf Kardioplegie und extrakorporale Zirkulation.

Gegenwärtig ist TAVI für diejenigen Patienten eine sinnvolle Therapieoption, die als inoperabel oder als Hochrisikopatienten eingestuft werden (Smith et al. 2011, Kahlert et al. 2009, Rosengart et al. 2008). Entscheidend für die Durchführung eines perkutanen Aortenklappenersatzes ist der Gefäßdurchmesser, keine zu stark verkalkten Gefäßabschnitte

im Zugangsweg und ein Anulusdurchmesser, der zu den gängigen Prothesenklappen passt (Kahlert et al. 2009, Wenaweser und Windecker 2008).

Die am häufigsten auftretenden Komplikationen sind die Schrittmacherpflichtigkeit durch einen höhergradigen AV-Block, des weiteren können Blutungen, Dissektionen oder Rupturen, thrombembolische Ereignisse wie Myokardinfarkt und Apoplex sowie eine akute Nierenschädigung durch das verwendete Kontrastmittel und eine periprothetische Aortenklappeninsuffizienz auftreten (Abdel-Wahab et al. 2012, Smith et al. 2011, Kahlert et al. 2009).

1.3 Überblick über den aktuellen Stand des Auftretens von Rhythmusstörungen und der Schrittmacherpflichtigkeit bei TAVI

Als ursächlich für die neu auftretenden atrioventrikulären Reizleitungsstörungen sowohl postinterventionell als auch postoperativ wird eine Verletzung der nativen Aortenklappe und des proximalen Bereichs des linksventrikulären Ausflusstrakts während der Eingriffe angesehen (van der Boon et al. 2012). Am häufigsten wird das postinterventionelle Auftreten eines Linksschenkelblocks beschrieben. Ein Linksschenkelblock kann die LV-Funktion beeinflussen und eine Schrittmacherimplantation erzwingen. (Vernooy et al. 2005, Lee et al. 2003, Grines et al. 1989). So weisen nach aktueller Studienlage 29-65 % der Patienten nach TAVI mit der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve-Klappe einen neu dokumentierten Linksschenkelblock auf, bei der Edwards Sapien-Klappe sind es 4-18 % (van der Boon et al. 2013, van der Boon et al. 2012, Fraccaro et al. 2011, Nuis et al. 2011, Piazza et al. 2008a). Anhand dieser Daten verwundert die steigende Anzahl an postinterventionell implantierten Schrittmachern mit 18-49 % bei CoreValve und 0-12 % nach SAPIEN nicht (van der Boon et al. 2012). Im Vergleich dazu wurde jedoch bei Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz ein neu dokumentierter Linksschenkelblock bei 16-32 % der Patienten angegeben, eine Schrittmacherimplantation postoperativ jedoch nur bei 3-8 % der chirurgischen Patienten durchgeführt (Dimarakis et al. 2011, Dawkins et al. 2008). Obgleich in Studien dargelegt werden konnte, dass die Lebensqualität bei Patienten nach TAVI mit implantierter Medtronic CoreValve-Klappe genauso deutlich verbessert wurde wie bei Patienten mit implantierter Edwards SAPIEN-Klappe, die nachweislich weniger Reizleitungsstörungen entwickeln (Reynolds et al. 2012, Georgiadou et al. 2011, Ussia et al.

2011), so beeinträchtigen diese neu auftretenden Reizleitungsstörungen postinterventionell doch erheblich die pathophysiologische Aktion des Herzens. Durch die Überleitungsstörung kommt es zu einer Asynchronie des linken Ventrikels, die zu einer Verminderung der LVEF führt (Abe et al. 2011, Zannad et al. 2007, Melek et al. 2006, Heyndrickx et al. 1985). Tzikas et al. konnten in einer kleinen Studie, die 27 Patienten einschloss, so eine Abnahme der LVEF bei Patienten mit postinterventionell aufgetretenem Linksschenkelblock darlegen, wo hingegen die Patienten ohne Rhythmusstörungen nach TAVI eine Zunahme der LVEF aufzeigten (Tzikas et al. 2011).

Durch eine Schrittmacherimplantation können ähnliche Effekte auf die Hämodynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels hervorgerufen werden. Vor allem VVI-Schrittmacher können eine atrioventrikuläre und interventrikuläre Asynchronie bedingen, die wiederum die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erheblich verschlechtern kann, was wiederum die Lebensqualität der Patienten nach TAVI deutlich herabsetzt (van der Boon et al. 2012).

Hinsichtlich des Ziels, TAVI auch für jüngere, nicht multimorbide Patienten zugänglich zu machen, werden die TAVI-induzierten Reizleitungsstörungen derzeit in vielen Studien analysiert.

Patienten mit erworbenen Aortenklappenstenosen, bei denen die Indikation zu einem perkutanen transaortalen Klappenersatz gestellt wird, haben ein erhöhtes Risiko, prozedural oder postprozedural eine symptomatische Bradykardie bzw. Überleitungsstörung in Form eines Linksschenkelblocks zu entwickeln und schrittmacherpflichtig zu werden.

1.4 Fragestellung

Ziel der Arbeit war es zu prüfen, inwieweit klinische und elektrokardiographische Kriterien, hämodynamische Parameter, die Durchführung der Prozedur oder der Klappenprothesentyp das Auftreten atrioventrikulärer Leitungsstörungen und damit die Schrittmacherpflichtigkeit bei einem unselektierten Patientenkollektiv im Klinikalltag beeinflussen und ob sich an dieser Analyse eine Empfehlung zur präventiven Schrittmacherimplantation ergibt.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse/Untersuchung wurde bei allen Patienten, die im Zeitraum vom 03.01.2012 bis zum 31.12.2013 im TAVI-Zentrum Karlsruhe (TAVIK) einer transfemorale oder transapikale kathetergestützte Aortenklappen-Implantation (TAVI) zugeführt wurden, eine Auswertung bezüglich möglicher Prädiktoren einer postinterventionellen Schrittmacherpflichtigkeit/-implantation vorgenommen.

Das Gesamtkollektiv der Patienten umfasste hierbei zunächst auch die Patienten, die mittels transapikaler kathetergestützter Implantation einen Ersatz der Mitralklappe erhielten. Diese wurden jedoch für die weiteren Auswertungen des Gesamtkollektivs ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die bereits vor TAVI einen Schrittmacher besaßen oder bei denen im Vorfeld schon die Indikation zur Schrittmacherimplantation gestellt wurde. Im Folgenden wurden zwei Patientenkollektive gegenübergestellt. Kollektiv 1 beschreibt die Patienten, die intra- oder im postinterventionellen Verlauf einen Schrittmacher erhielten und Kollektiv 2 umfasst alle Patienten, die keine Schrittmacherpflichtigkeit im Rahmen der TAVI entwickelten. Die Patientendaten wurden ausschließlich anhand der vorliegenden Patientenakten erhoben.

2.2 Einschlusskriterien der Patienten zur TAVI

Da es sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine retrospektive Analyse eines ungefilterten Patientenkollektivs im klinischen Alltag handelt, zeigte sich ein heterogenes Feld von Patienten, bezogen auf deren Alter, Begleiterkrankungen, hämodynamische Parameter und die Indikationsstellung zum transvaskulären Aortenklappenersatz.

Alle Patienten waren im Vorfeld von einem Kompetenzteam, dem sogenannten *Heart Team*, bestehend aus einem Kardiologen, einem Herzchirurgen und einem Kardioanästhesisten, als Hochrisikopatienten für einen operativen Aortenklappenersatz eingestuft worden. Die

Patienten hatten einen logistischen Euro-SCORE >15 bzw. einen Euro-SCORE <15 mit aber zusätzlichen Komorbiditäten, die der Euro-SCORE in der Erfassung nicht reflektiert. Dies sind vor allem die Gebrechlichkeit (*Frailty-Index*) (Sündermann et al. 2011), vorherige offene Operationen oder eine Porzellanaorta.

2.3 Datenerhebung

Als Grundlage zur Datenerhebung dienten die stationären Akten der Patienten. Die Daten wurden anhand der in den Krankenakten aufgeführten Befunde für den prä-, intra- und unmittelbar postprozeduralen Verlauf erhoben.

2.3.1 Klinische Daten

Zu den erfassten Basisdaten der Patienten zählte zum einen das Alter bei Durchführung der perkutanen transfemorale- oder apikalen kathetergestützten Aortenklappenimplantation, zum anderen das Geschlecht und der *Body Mass Index* (BMI) der Patienten.

Darüber hinaus wurde anhand vorangehender Arztbriefe und der Patientenakten Angaben zu weiteren kardialen Erkrankungen wie stattgefundene Myokardinfarkte (relevant <6 Wochen vor TAVI), sowie erfolgte Koronarinterventionen (PCI) in den letzten 6 Wochen vor TAVI und Vorkommen einer Reanimation im Rahmen eines plötzlichen Herztodes erhoben. Zudem wurde der Schweregrad einer vorliegenden Herzinsuffizienz mittels NYHA-Stadium in 4 Schweregraden angegeben. Die Beschwerden der Angina pectoris erfolgten nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (Campeau 1976) ebenfalls in 4 Schweregraden.

Angaben zu Komorbiditäten wie das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Vorliegen eines Diabetes mellitus und Apoplex wurden dokumentiert.

In Bezug auf eine vorliegende Dauermedikation der Patienten wurde die Einnahme folgender Medikamente vor TAVI erhoben: Orale Antidiabetika und Insulin s. c. bei den Diabetikern, die Einnahme oraler Antikoagulanzen und der Einsatz von Antiarrhythmika wie Betablocker,

Amiodaron sowie Digitalis. Auch eine antihypertensive Medikation mittels ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und Diuretika wurde erfasst.

2.3.2 Morphologische und hämodynamische Daten

Im Rahmen der TAVI wurden sowohl präinterventionell als auch postinterventionell verschiedene prozedurale und angiographische Daten erfasst.

Die Durchführung einer transthorakalen und/oder transösophagealen Echokardiographie, sowie ergänzend einer invasiven Diagnostik mittels Links- und Rechtsherzkatheter zur Bestimmung des Schweregrades des Aortenklappenitiums, und seiner hämodynamischen Relevanz gehörten zur standardisierten Diagnostik dazu.

2.3.2.1 Schweregrad der Aortenstenose und Vorliegen einer Aorteninsuffizienz

Anhand der vorliegenden Befunde wurde eine Einteilung des Schweregrads der Aortenklappenstenose nach Berechnung der Klappenöffnungsfläche im Sinne von Gorlin im Herzkatheter und nach der Kontinuitätsgleichung in der Echokardiographie vorgenommen. Die Beurteilung der Morphologie der Aortenklappe und der linksventrikulären Pumpfunktion erfolgte nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe Kardiovaskulärer Ultraschall der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der ACC/AHA/ASA-Richtlinien (Hoffmann 2004, Cheitlin et al. 2003).

Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche (EOA): Die Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche erfolgte mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung durch die Software des Echokardiographiergerätes. Die Klappenöffnungsfläche wird aus der Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes (ALVOT) und der Geschwindigkeit des Blutflusses vor der Aortenklappe (VLVOT) und nach der Aortenklappe (V Aorta) wie folgt berechnet (Skjaerpe et al. 1985): $EOA \text{ (cm}^2\text{)} = ALVOT \text{ (cm}^2\text{)} \times VLVOT \text{ (m/s)} / V \text{ Aorta (m/s)}$.

Im Rahmen dieser Arbeit entschieden wir uns, aufgrund teils unvollständig vorliegender Voruntersuchungsergebnisse bzw. variierenden absoluten Werten in den unterschiedlichen Prozeduren, für die Aortenstenose den kleinsten gemessenen Wert aus der transthorakalen- oder transoesophagealen Echokardiographie oder dem Herzkatheterbefund zu entnehmen. Die Einteilung der Aortenstenose erfolgte dann anhand der Öffnungsfläche und wurde in drei Schweregrade eingeteilt.

Tabelle 2: Einteilung der Klappenöffnungsfläche in Schweregrade

Klappenöffnungsfläche (KÖF)	Schweregrad der Aortenstenose
KÖF > 1,5 cm ²	Grad 1
KÖF = 1,0-1,5 cm ²	Grad 2
KÖF < 1,0 cm ²	Grad 3

Beim Vorliegen einer Insuffizienz der Aortenklappe wurde ähnlich verfahren und der kleinstdokumentierte Wert genommen. Es erfolgte auch hier eine Einteilung der Schwere der Aorteninsuffizienz in 4 Grade nach Bonow et al. 2006.

Tabelle 3: Einteilung der Aorteninsuffizienz in Schweregrade (Bonow et al. 2006)

Insuffizienzgrad	Geringgradig (leicht)	Mittelgradig (moderat)	Hochgradig (schwer)
Angiographie (Grad)	I	II	III-IV
Echokardiographie			
▪ Farbdoppler	Zentraler Jet, Breite <25 % LVOT	dazwischen	Zentraler Jet, Breite >65 % LVOT
▪ Doppler Vena contracta (cm)	<0,3	0,3-0,6	>0,6
Regurgitationsfraktion (%)	<30	30-49	>50
Zusätzliches Zeichen			
▪ Linker Ventrikel	-	-	vergrößert

2.3.2.2 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Um die Funktion des linken Ventrikels darzulegen, wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) prä- und postinterventionell anhand vorliegender Befunde von transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie, sowie Herzkatheterdiagnostik erhoben. Hierbei wurde wie bei der Aortenöffnungsfläche verfahren und der kleinste gemessene Wert für die Ejektionsfraktion aus den oben aufgeführten Untersuchungen verwendet.

Tabelle 4: Einteilung der LVEF in Schweregrade

LVEF	Einteilung
$\geq 55 \%$	Normal
35–54 %	Mittelgradig eingeschränkt
$< 35 \%$	Hochgradig eingeschränkt

Es wurde eine Einteilung vorgenommen, wobei die LVEF in 3 Gruppen eingeteilt wurde. Dabei wurde eine LVEF $\geq 55 \%$ = normale LVEF, LVEF 35-54 % = mittelgradig eingeschränkte LVEF und $< 35 \%$ als hochgradig eingeschränkte LVEF eingestuft.

2.3.2.3 Weitere morphologische und echokardiographische Parameter

Weitere morphologische Parameter wie die echokardiographischen Parameter Septumdicke, Hinterwanddicke, Durchmesser des linken Atriums, LVEDD sowie hämodynamische Parameter wie PA, PC, LVEDP, dp (mean) bzw. dp (max) als Gradient über der Klappe wurden ebenfalls anhand vorliegender Daten vor allem aus den Herzkatheterbefunden, TEE und TTE erhoben, aufgrund des hohen Anteils der „Missing Data“ aber nicht in die Auswertungen aufgenommen.

2.3.3 Arrhythmie-Daten

Bei allen Patienten wurde prä- und postinterventionell eine EKG-Ableitung vorgenommen. Anhand dieser EKG's wurde für die Datenerhebung der Lagetyp, Grundrhythmus, vorbestehende Reizleitungsstörungen wie sinuatriale (SA-) Blockierungen und atrioventrikuläre (AV-) Blockierungen sowie das Vorliegen faszikulärer Blockierungen wie der komplette und inkomplette Rechtsschenkelblock (RSB), der linksanteriore Hemiblock (LAH), der linksposteriore Block (LPH) und der komplette Linksschenkelblock (LSB) erhoben. Die Befundung der EKG's erfolgte nach den Empfehlungen, die die American Heart Association

zusammen mit dem American College of Cardiology und der Heart Rhythm Society verfasst haben. (Surawicz et al. 2009).

2.3.4 Prozedurale Daten

2.3.4.1 Perkutane Aortenklappenimplantation (TAVI)

Im TAVI-Zentrum Karlsruhe (TAVIK) - in paritätischer Beteiligung der Vidia Kliniken des Städtischen Klinikums und der Helios Herzchirurgie - finden alle Eingriffe der Helios Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Karlsruhe in einem Hybrid-Operationssaal (Hybridlabor) statt. Dieser ist ein spezieller OP, der größere Räumlichkeiten mit speziellen Gerätschaften aufweist als ein herkömmliches Katheterlabor, da in ihm jederzeit neben Herzkathetern auch die hygienischen Standardvoraussetzungen erfüllt sein müssen, um bei Komplikationen während der TAVI auf einen operativen/konventionellen Herzklappenersatz wechseln zu können.

Für den perkutanen Aortenklappenersatz werden verschiedene Zugangswege genutzt (Hassan 2010): Der transarterielle retrograde Zugangsweg über die Arteria femoralis, wobei hier die Leistengefäße und die Aorta einen Gefäßdiameter von mindestens 6 (für CoreValve-Klappensysteme) bis 7 mm (für Edwards Sapien-Klappensysteme) sowie keine zu starken Schängelungen aufweisen dürfen. Der Zugang über die Arteria subclavia wird durch den kleinen Gefäßdurchmesser eher selten gewählt und auch bei Patienten mit stark sklerosierten peripheren Gefäßen eher ungeeignet, zumal die Arterie anhand eines Schnitts freigelegt werden muss. Eine weitere Möglichkeit für den transarteriellen retrograden Zugang ist die partielle Sternotomie zur Punktion der Aorta ascendens.

Der transapikale antegrade Zugangsweg wird bei Patienten gewählt, bei denen eine transarterielle Implantation der Aortenklappenprothese aufgrund von beispielsweise zu kleinem Gefäßdiameter oder zu starker Sklerosierung nicht in Frage kommt. Hierbei wird über eine Mini-Thorakotomie im 5. ICR links die Klappenprothese über den linksventrikulären Apex implantiert (nur Edwards und Symetis Acurate).

Perioperativ wurde bei allen Patienten eine antibiotische Prophylaxe mit einem 2. Generation-Cephalosporin (Cefazolin) durchgeführt.

Die notwendige Heparinisierung wurde nach „Stich/Schnitt“ mit 100 IE/kgKG Heparin begonnen und nach „Verschluss“ und Ende der Prozedur mit Protamin 1:1 antagonisiert.

Je nach Klappentyp, morphologischen Gegebenheiten und Operateur wird zur Dilatation des Aortenannulus vor der Klappenimplantation eine Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe unter tachykarder ventrikulärer Stimulation (dem sogenannten *rapid pacing* bei 200-220 Schlägen/Minute) durchgeführt. Hierbei ist zu erwähnen, dass ein *rapid pacing* bei allen ballonexpandierenden Klappen durchgeführt werden muss, bei den selbstexpandierenden Klappen je nach Bedarf, zum Beispiel dann, wenn man eine Stabilisierung der Implantationsregion benötigt. Es besteht hier auch die Möglichkeit lediglich ein *fast pacing* mit einer Frequenz von 120 Schlägen/min durchzuführen.

Postprozedural wird standardmäßig eine Antikoagulation mit Clopidogrel (75 mg/d) für ca. 6 Monate und lebenslang Aspirin (75-100 mg/d), wie von den Klappenherstellern empfohlen, angeordnet. Anstelle von Clopidogrel kann nach Ermessen des Arztes auch Ticlopidin verwendet werden. Unter Berücksichtigung von patientenspezifischen Gegebenheiten kann es erforderlich sein, von der zuvor genannten Empfehlung zur doppelten Thrombozytenaggregationshemmung abzuweichen. Die diesbezüglich endgültige Empfehlung wurde im Arztbrief vermerkt.

Neben den typischen Nebenwirkungen, die bei einer durch Kathetertechnik vollzogenen Prozedur auftreten können (Allergien auf Kontrastmittel, Blutungen, Gefäßverletzungen, Infektionen, Nierenfunktionseinschränkung usw.), sind im Rahmen einer TAVI ebenso zu erwartende Nebenwirkungen, v. a. Hirninfarkt durch abgesprengte Kalkstückchen im Rahmen der Ballonvalvuloplastie, Rhythmusstörungen, ein akuter Myokardinfarkt durch Verlegung der Koronarostien, Blutungen und die Möglichkeit des intraoperativen Wechsels auf einen offenen konventionellen Ersatz zu erwähnen

Als absolute Kontraindikation bzw. Limitation zur Durchführung einer TAVI gilt das Vorliegen eines zu großen oder zu geringen Aortenannulusdurchmessers des Patienten. So galt lange Zeit und auch zum Zeitpunkt der Studie ein Aortenannulus >29 mm und <18 mm als Kontraindikation für TAVI. Mittlerweile wird vom Hersteller Medtronic eine CoreValve-Prothese mit einem Durchmesser von 31 mm hergestellt, d. h. der größtmögliche Aortenannulus für eine TAVI darf gegenwärtig 29 mm nicht überschreiten. TAVI-Klappen mit einem Durchmesser von 31 mm sollten nach Herstellerangaben bis zu einem Annulusdurchmesser von maximal 28-29 mm Verwendung finden, damit eine ausreichende Festigung der Prothese erfolgen kann.

Des Weiteren stellt der Abgang der Koronararterien aus der Aorta eine relative Kontraindikation dar. Je nach Hersteller der verschiedenen Klappenprothesen werden für die Klappe spezifische Werte angegeben, bis zu wieviel Millimeter zwischen Aortenanulus und Koronararterienabgang tolerabel sind. Die drohende Komplikation wäre die Verlegung der Koronarabgänge mit konsekutivem Myokardinfarkt.

Abhängig vom zu verwendenden Klappentyp ist auch die lokale Gefäßsituation/Klappenmorphologie zu beachten. Zum Beispiel benötigt eine Edwards Sapien-Klappe eine ausreichende Verkalkung der bestehenden nativen Aortenklappe, damit eine ausreichende Fixierung der Klappe nach Aufdehnung stattfinden kann, während die Verkalkung bei der CoreValve Klappe keine entscheidende Rolle spielt, da diese aufgrund ihres Aufbaus nach einem anderen System funktioniert.

Eine Verkalkung des LVOT stellt eine relative Kontraindikation zur Verwendung einer Edwards Sapien-Klappe dar, da hier ein prädisponierendes Risiko der Anulusruptur besteht.

Im Speziellen sei hier jedoch auch auf die aktuellen Leitlinien zur Indikationsstellung zur TAVI verwiesen (Vahanian et al. 2012).

Nach erfolgreicher Implantation werden die Patienten auf der Intensivstation einer dauerhaften Rhythmuskontrolle mittels Monitorüberwachung zugeführt. Dies geschieht bei komplikationslosen Verläufen für 24 Stunden. Die weitere Überwachung erfolgt auf der *Intermediate Care Station* für weitere 48-72 h. Eine Rhythmusüberwachung mittels Monitor findet über insgesamt 5 Tage postprozedural statt.

Die Schrittmachersonden werden bei den transfemorale Aortenklappenersatzverfahren bei unauffälliger Überwachung am zweiten postoperativen Tag entfernt, während sie nach dem transapikalen Ersatzverfahren erst am fünften postoperativen Tag entfernt werden.

Standardmäßig wird ein Entlass-EKG und -TTE (ca. am 7. Tag) durchgeführt. Dies erfolgte bei Auffälligkeiten entsprechend früher.

2.3.4.2 Zugangswege

2.3.4.2.1 Transfemoraler Zugang

Beim transfemoralem Zugangsweg wird durch den Kardiologen eine 5 French Schleuse in die Arteria femoralis und eine 6 French Schleuse in die Vena femoralis der kontralateralen Seite gelegt. Anschließend erfolgt über den 5 French Zugang die Darstellung der ipsilateralen Seite mit Hilfe eines Diagnostikkatheters. Dann wird über den venösen Zugang der passagere Schrittmacher gelegt. Hierbei wird die Schrittmachersonde im rechten Ventrikel platziert. Bei Verwendung der mittels Ballonvalvuloplastie zu expandierenden Klappen erfolgte die Anlage des passageren Schrittmachers durch den Kardiologen, wohingegen bei den selbstexpandierenden Klappensystemen die Anlage durch den Anästhesisten über die Vena jugularis erfolgt. Anschließend findet ein Wechsel vom Diagnostikkatheter auf einen Pigtailkatheter statt, mit dem im weiteren Verlauf die Aortenwurzel dargestellt wird.

Dann wird auf der ipsilateralen Seite das Nahtverschlussystem Prostar (Prostar™ XL 10 French System: Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois) eingebracht. Mittels Seldinger-Technik wird die Schleuse für die Prothese eingesetzt. Anschließend kann die Aortenklappe mit einem geraden hydrophilen Draht passiert werden, um dann einen Katheter im linken Ventrikel zu platzieren. Der hydrophile Draht wird durch einen harten Draht ersetzt, dessen Ende in der Spitze des linken Ventrikels liegt.

Anschließend kann nun eine Ballonvalvuloplastie vor dem Einsetzen der Aortenklappenprothese erfolgen oder auch die Aortenklappenprothese direkt eingesetzt werden.

Während der Ballonvalvuloplastie muss über den zuvor gelegten Schrittmacher ein *rapid pacing* durchgeführt werden, damit der Druck im LVOT auf 30–40 mmHg abfällt. Ebenso ist dies zum Beispiel bei der Implantation der Edwards Sapien-Klappen erforderlich, damit eine genaue Positionierung der Klappe stattfinden kann. Bei der Implantation einer CoreValve-Prothese ist – wenn überhaupt nötig – ein *fast pacing* über den Schrittmacher ausreichend, da hier keine Ballonvalvuloplastie aufgrund des selbstexpandierenden Systems erforderlich ist.

Nach abgeschlossener Klappenimplantation erfolgt eine Darstellung des Implantationsgebietes mittels Aortographie und/oder TEE/TTE zur Beurteilung der Aortenklappeninsuffizienz und der abschließenden Lagekontrolle.

2.3.4.2.2 Transapikale Implantation

Die Anlage der Diagnostikkatheter und Schrittmachersonden erfolgt analog der transfemorale Vorgehensweise.

Die Herzspitze wird durch den Herzchirurgen offen dargestellt, indem ein ca. 5 cm langer Hautschnitt im Bereich des linksthorakalen 4. oder 5. ICRs vollzogen wird. Die Herzspitze wird freipräpariert, indem die Pleura und der Herzbeutel eröffnet werden. Nachfolgend werden im Bereich der Herzspitze Tabaksbeutelnähte angelegt und die Herzspitze punktiert. Mittels Seldinger-Technik kann nun das klappenspezifische Schleusensystem anhand des zuvor eingebrachten Führungsdrahtes eingebracht werden.

Anschließend wird die Aortenklappe durch eine Ballonvalvuloplastie erweitert. Dies findet unter „rapid pacing“ statt, damit der Systemdruck vorübergehend deutlich herabgesetzt wird. Nach erfolgter Ballonvalvuloplastie kann nun die gewählte Klappe über den Katheter eingebracht und positioniert werden. Nach Überprüfung der korrekten Lage wird die Klappe aufgedehnt, was wiederum unter *rapid pacing* erfolgt. Abschließend wird die Lage und Funktion der Klappe dokumentiert und kontrolliert. Bei noch bestehender Aortenklappeninsuffizienz besteht die Möglichkeit einer erneuten Ballonvalvuloplastie.

Nach abgeschlossener Klappenimplantation wird das Schleusensystem entfernt und die Herzspitze mittels der zuvor angelegten Tabaksbeutelnähte verschlossen. In nun umgekehrter Reihenfolge erfolgt der Verschluss des Perikards, der Pleura und der Thoraxhaut. Es wird eine Thorax-Drainage eingelegt und die Heparinisierung durch Gabe von Protamin antagonisiert.

2.4 Verwendete Klappentypen

Zur Auswahl für den perkutanen Aortenklappenersatz stehen weltweit derzeit mehr als 20 verschiedene Klappentypen mit unterschiedlichen Empfehlungen und Durchmessern. Im

Rahmen der vorliegenden Datenanalyse wurden der Typ der implantierten Klappe und ihr Durchmesser erfasst. Die Anzahl der verschiedenen Klappensysteme konnte durch die Auswahl der Jahre 2012 und 2013 auf 6 Systeme von 4 verschiedenen Herstellern eingeschränkt werden. Hauptsächlich kamen die Klappen CoreValve von Medtronic und die Edwards Sapien-Klappen der ersten bis dritten Generation von Edwards Lifescience zur Verwendung. Des Weiteren wurde die Klappen Portico von St. Jude Medical und die Klappe Acurate von Symetis verwendet.

2.4.1 Edwards SAPIEN S3

Sie stellt die aktuellste Klappe der Edwards SAPIEN-Herzklappen für TAVI dar. Im Vergleich zur SAPIEN XT Klappe wurde das Chrom-Kobalt Gerüst hinsichtlich seiner Geometrie überarbeitet. Zudem wurde eine äußere Einfassung entwickelt, die das paravalvuläre Leck minimieren soll. Verfügbare Größen sind 23, 26 und 29 mm. Es besteht die Möglichkeit, die Klappe transfemorale und transapikal zu implantieren.

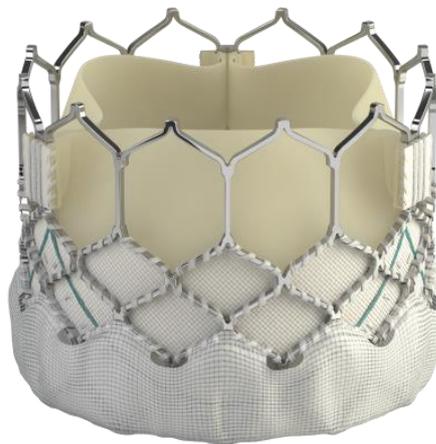


Abbildung 1: Edwards Sapien 3-Herzklappe (Mit freundlicher Genehmigung der Edwards Lifesciences Corporation)

2.4.2 Edwards SAPIEN XT

Bei der Edwards SAPIEN XT-Klappe handelt es sich um eine mittels Ballon zu expandierende Aortenklappe. Sie besteht aus einem Kobalt-Chrom-Rahmen, in den die Herzklappenprothesen aus bovinem Perikardgewebe eingearbeitet sind. Es ist möglich, sie transfemorale, transapikale oder transaortale zu implantieren, und sie steht in 3 Größen (23, 26 und 29 mm) zur Verfügung.

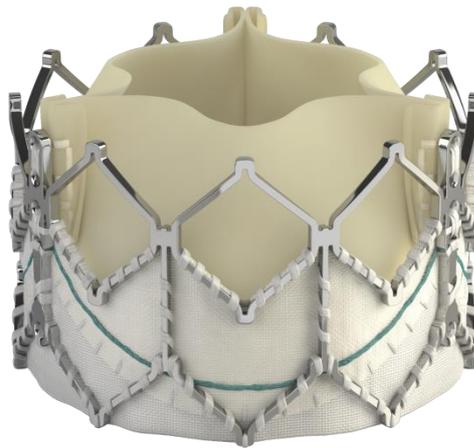


Abbildung 2: Edwards Sapien XT-Herzklappe (Mit freundlicher Genehmigung der Edwards Lifesciences Corporation)

2.4.3 Edwards SAPIEN

Die SAPIEN-Transkatheter-Herzklappe kombiniert einen ballonexpandierenden Stent (316LVM-Edelstahl-Stützstruktur) mit einer Herzklappen Bioprothese aus Rinderperikard und einer Manschette aus Polyethylen-Terephthalat. Sie steht in zwei Größen (23 mm und 26 mm) zur Verfügung und ist für den transapikalen Zugangsweg zugelassen.

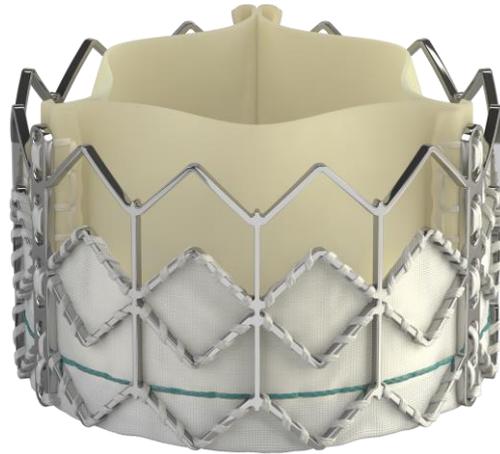


Abbildung 3: Edwards Sapien-Herzklappe (Mit freundlicher Genehmigung der Edwards Lifesciences Corporation)

2.4.4 Medtronic CoreValve

Bei dieser Klappe handelt es sich um eine selbstexpandierende Klappe aus einem Nitinolstentgerüst von 4,5–4,9 cm Länge. Die Klappensegel bestehen aus Schweineperikard. Da es sich um eine selbstexpandierende Klappe handelt, ist keine Ballonvalvuloplastie notwendig. Die vollständige Expansion erzielt die Klappenprothese innerhalb der ersten Tage. Bei der Implantation kann ein *fast pacing* durchgeführt werden, um den Druck im LVOT zu senken und somit eine optimale Positionierung zu erlangen. Als Klappengrößen verfügbar sind 23, 26, 29 und 31 mm. Damit können Anulusgrößen von 18–29 mm versorgt werden. Die transfemorale und transaxilläre Implantation sind möglich.

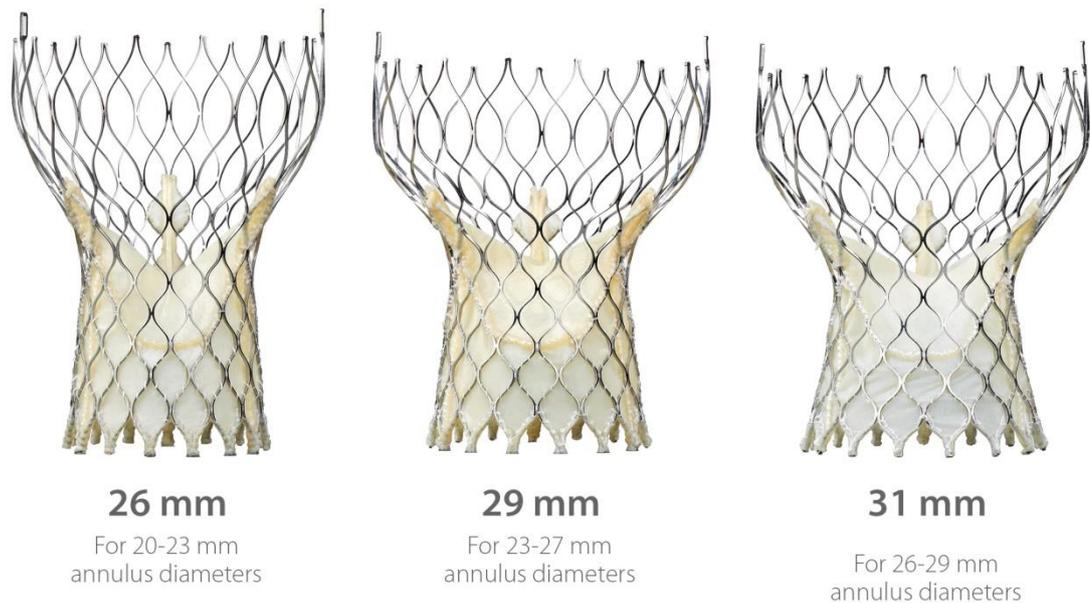


Abbildung 4: Medtronic CoreValve-Klappe in verschiedenen Größen (Mit freundlicher Genehmigung der Medtronic GmbH)

2.4.5 St. Jude Medical Portico

Die Prothese Portico Valve ist eine selbstexpandierende Klappe mit Segeln aus bovinem Pericard, die in einem Nitinol-Stent befestigt sind. Sie kann entweder transapikal oder transfemorale implantiert werden kann. Sie liegt in den Größen von 23 und 25 mm vor (Stand 2013). Mittlerweile sind ebenfalls die Größen von 27 und 29 mm verfügbar. Damit kann sie bei Patienten mit Klappenringanatomien von 19 – 27 mm Durchmesser eingesetzt werden.

Das Applikationssystem bietet die Möglichkeit die Klappe vor der endgültigen Positionierung und Loslösung vom Einführungssystem erneut und vollständig einzuziehen und neu zu positionieren.

Vom Hersteller als Voraussetzung zur Implantation empfohlen ist eine notwendige Verkalkung der nativen Aortenklappe.



Abbildung 5: St. Jude Portico-Herzklappe (Mit freundlicher Genehmigung der St. Jude Medical GmbH)

2.4.6 Symetis Acurate TA

Die Symetis Acurate Klappe ist eine selbstexpandierende Klappe, die in 3 verschiedenen Größen verfügbar ist (Size S, M und L). Sie deckt Anulusdurchmesser von 21 – 27 mm ab. Ihr Aufbau besteht ebenfalls aus einem selbstexpandierenden Nitinolgerüst und Klappensegeln aus Schweinepericard und ein innen und außen auf das Nitinolgerüst vernähtes PET Gewebe. Sie ist lediglich zur transapikalen Implantation zu verwenden.



Abbildung 6: Symetis Acurate TA-Klappe (Mit freundlicher Genehmigung der Boston Scientific Medizintechnik GmbH)

2.5 Statistische Analyse

Ziel der Auswertung war es, im Sinne einer retrospektiven Analyse, für ein nicht selektives Patientenkollektiv einen Zusammenhang zwischen einer neu aufgetretenen Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI und möglichen klinischen Prädiktoren darzustellen.

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, zum einen die Patienten, die bereits vor TAVI einen Schrittmacher besaßen und somit aus der weiteren statistischen Analyse ausgeschlossen wurden, zum anderen die Patienten ohne Schrittmacher vor TAVI.

Die Basisdaten der Patienten wie Alter und BMI wurden deskriptiv mittels Angaben von Mittelwert \pm Standardabweichung für das zu untersuchende Kollektiv angegeben.

Für einen Vergleich der beiden Patientenkollektive hinsichtlich einer Variablen mit nominalem Messniveau z.B. Geschlecht, Vorliegen von Komorbiditäten, echokardiographischen Angaben etc. wurde der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verwendet. Wurden die erwarteten Zellbesetzungen zu klein oder beim Vorliegen von Vierfeldertafeln, wurden die Ergebnisse nach dem exakten Test nach Fisher berechnet.

Für einen Vergleich der beiden Patientenkollektive hinsichtlich einer intervallskalierten Variablen (Alter, BMI) kam der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz.

Es wurde stets zweiseitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5 % ($p < 0,05$) zugrunde gelegt.

Die multivariate logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um unabhängige Risikofaktoren für die Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI zu ermitteln. Hierbei wurden nur die Variablen verwendet, die bereits eine statistische Signifikanz gezeigt hatten und die Variablen, bei denen ein Trend zu ersehen war.

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe des Statistikprogramms Statistika 10.0 (Stat. Soft, Inc, Tulsa, OK, USA). und SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, USA).

3 Ergebnisse

Innerhalb der Jahre 2012 und 2013 wurde im TAVI-Zentrum Karlsruhe bei insgesamt 676 Patienten die Aortenklappe mittels perkutanem Aortenklappenersatzverfahren ersetzt.

Direkt aus dem Untersuchungskollektiv ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen mittels perkutaner Kathetertechnik die Mitralklappe ersetzt wurde und Patienten, bei denen bereits im Vorfeld die Indikation zur Schrittmacherimplantation bestand oder die bereits einen Schrittmacher oder Defibrillator besaßen.

Für die statistische Auswertung wurde aufgrund von Fehldaten (*missing data*) im Rahmen dieser retrospektiven Analyse ein weiterer Teil der Patienten ausgeschlossen. Insgesamt konnten somit 542 Patienten der folgenden statistischen Auswertung zugeführt werden.

Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Kollektive, die einander gegenübergestellt wurden. Das eine Kollektiv bestand aus allen Patienten, die während der Prozedur oder im Rahmen des unmittelbar anschließenden stationären Aufenthalts einen Schrittmacher implantiert bekamen und die Indikation zur Schrittmacherimplantation als Folge der TAVI Prozedur zu sehen war (n= 84 Patienten). Dies entsprach 15,5 % der Patienten des Gesamtkollektivs.

458 Patienten wurden dem zweiten Kollektiv, dem sogenannten Nicht-Schrittmacherkollektiv zugeordnet.

3.1 Klinische Daten der Patientenkollektive

Die zu vergleichenden Kollektive wiesen bezüglich der Basischarakteristika keine signifikanten Unterschiede auf, sondern zeigten sich sehr homogen. So lag das mittlere Alter der Patienten, die einen Schrittmacher bekamen (Kollektiv 1) zum Zeitpunkt der Prozedur bei $81,05 \pm 5,79$ Jahre (61-93 Jahre) vs. $81,16 \pm 5,42$ Jahre (57-93 Jahre) bei den Patienten ohne Schrittmacherimplantation (Kollektiv 2) (Tab. 5, Abb. 7). Der Frauenanteil lag in beiden

Gruppen nahe beieinander (54,8 % der Schrittmacherpatienten vs. 53,1 % der Patienten ohne Schrittmacher)(Tab. 5). Der durchschnittliche Euroscore lag in beiden Patientengruppen > 15 .

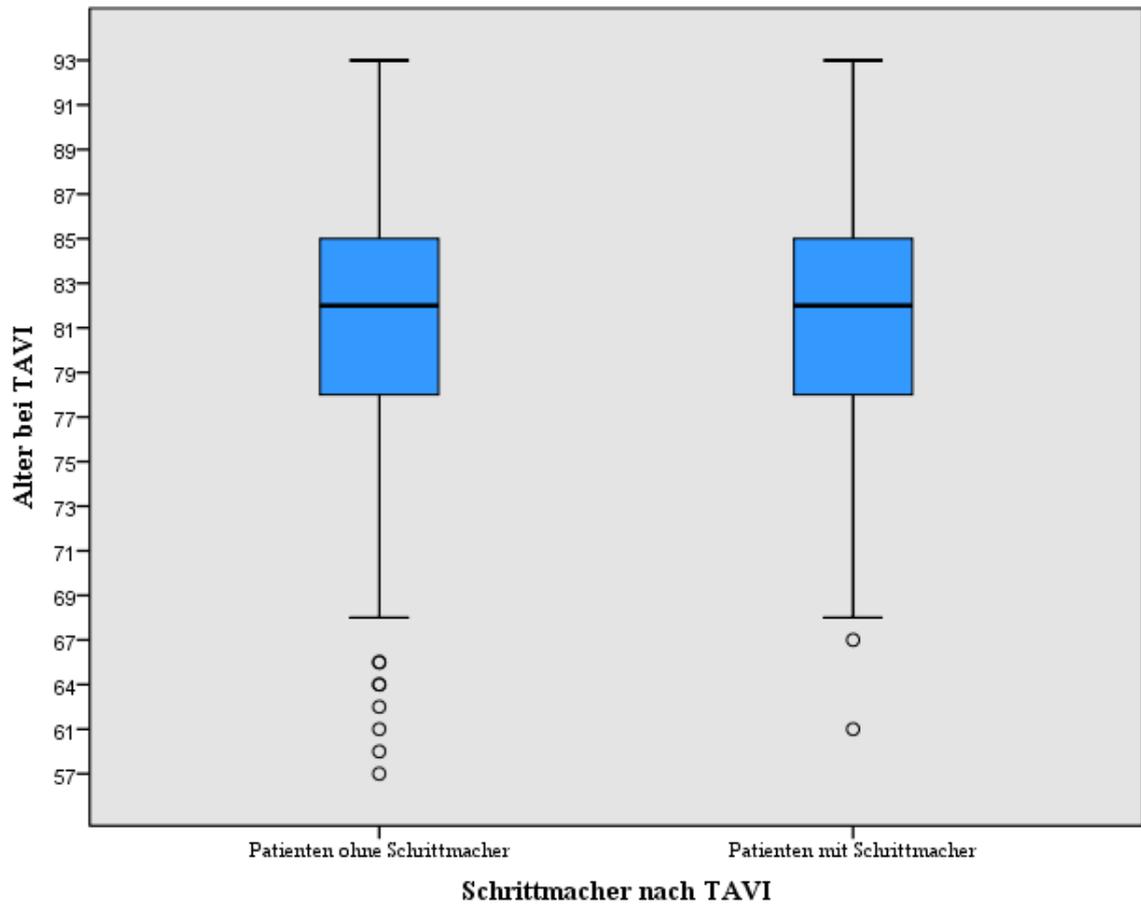


Abbildung 7: Darstellung der Altersverteilung der beiden Patientenkollektive

Tabelle 5: Basischarakteristika des Patientenkollektivs

	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Werte
Frauen	46 (54,8 %)	243 (53,1 %)	0,813
Alter	81,05 ± 5,79	81,16 ± 5,42	0,869
BMI	27,18 ± 5,09	27,00 ± 4,80	0,755
Myokardinfarkt (≤ 42T)	8 (9,5 %)	44 (9,6 %)	1,000
LCA Beteiligung	8 (9,5 %)	25 (5,5 %)	0,210
PCI vor TAVI	15 (17,9 %)	102 (22,3 %)	0,470
AKE	0	3 (0,7 %)	1,000
KHK	50 (59,5 %)	282 (61,6 %)	0,717
ACVB	14 (16,7 %)	46 (10,0 %)	0,088
Synkope	13 (15,5 %)	83 (18,1 %)	0,642
Überlebter PHT	2 (2,4 %)	4 (0,9 %)	0,235
Dyspnoe	79 (94,0 %)	418 (91,3 %)	0,520
Apoplex	4 (4,8 %)	36 (7,9 %)	0,494
NYHA-Klasse III/IV	70 (83,4 %)	385 (84,1 %)	0,870
Angina pectoris	43 (51,2 %)	234 (51,1 %)	1,000
COPD	19 (22,6 %)	74 (16,2 %)	0,157
Diabetes mellitus	22 (26,2 %)	147 (32,1 %)	0,308

Die Erhebung von kardialen Begleiterkrankungen wie vorangegangener Myokardinfarkt (≤ 42 Tage vor Prozedur), das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, insbesondere das Vorliegen einer Verengung der linken Koronararterie (LCA) und ggf. einer vorangegangenen perkutanen kathetergestützten Koronarangioplastie (PTCA) oder eines Aortenklappenersatzes in der Vorgeschichte zeigten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der beiden Vergleichskollektive.

Lediglich das Vorliegen einer vorangegangenen Bypassoperation verpasste knapp die statistische Signifikanz. So war bei 16,7 % der Patienten, die einen Schrittmacher bekamen, eine Bypass-OP in der Vorgeschichte durchgeführt worden, während lediglich 10 % der Patienten ohne Schrittmacherpflichtigkeit eine Bypass-OP in der Anamnese aufwiesen ($p= 0,088$) (Tab. 5).

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie vorangegangener neurologischer Ereignisse wie eines Apoplex wiesen die Gruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

3.2 Mögliche Prädiktoren für die Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI

3.2.1 Medikation

Beim Vergleich der zum Zeitpunkt der TAVI bestehenden Dauermedikation der Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p= 0,005$) bei der Einnahme von Digitalispräparaten zwischen dem Schrittmacherkollektiv und dem Nicht-Schrittmacherkollektiv. So nahmen im Schrittmacherkollektiv 13,1 % der Patienten Digitalispräparate ein, während dies im Nicht-Schrittmacherkollektiv nur zu 5 % der Fall war. (Tab. 6).

Andere Medikamente wie Betablocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Diuretika, weitere Antiarrhythmika und orale Antikoagulanzen zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Medikamente des Patientenkollektivs

Medikation	Patienten mit Schrittmacher n=84	Patienten ohne Schrittmacher n= 458	p-Werte
Betablocker	49 (58,3 %)	287 (62,7 %)	0,465
Digitalis	11 (13,1 %)	23 (5,0 %)	0,005
ACE-Hemmer	36 (42,9 %)	192 (41,9 %)	0,905
AT1-Rezeptor-Blocker	12 (14,3 %)	52 (11,4 %)	0,462
Diuretika	59 (70,2 %)	295 (64,4 %)	0,321
Antiarrhythmika	2 (2,4 %)	6 (1,3 %)	0,359
Orale Antikoagulantien	79 (94,0 %)	404 (88,2 %)	0,130

3.2.2 TAVI-Zugangsweg

Beim Vergleich des gewählten Zugangsweges für den Aortenklappenersatz fiel in der Schrittmachergruppe ein prozentual gehäufte transfemorale Zugangsweg auf (81 % vs. 67,9 %), dieser Vergleich zwischen den beiden Kollektiven erreichte statistische Signifikanz ($p= 0,019$) (Tab. 7, Abb. 8+9).

Tabelle 7: Verwendeter Zugangsweg

Zugangsweg	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Werte
Transfemoral	68 (81,0 %)	311 (67,9 %)	0,019
Transapikal	16 (19,0 %)	147 (32,1 %)	

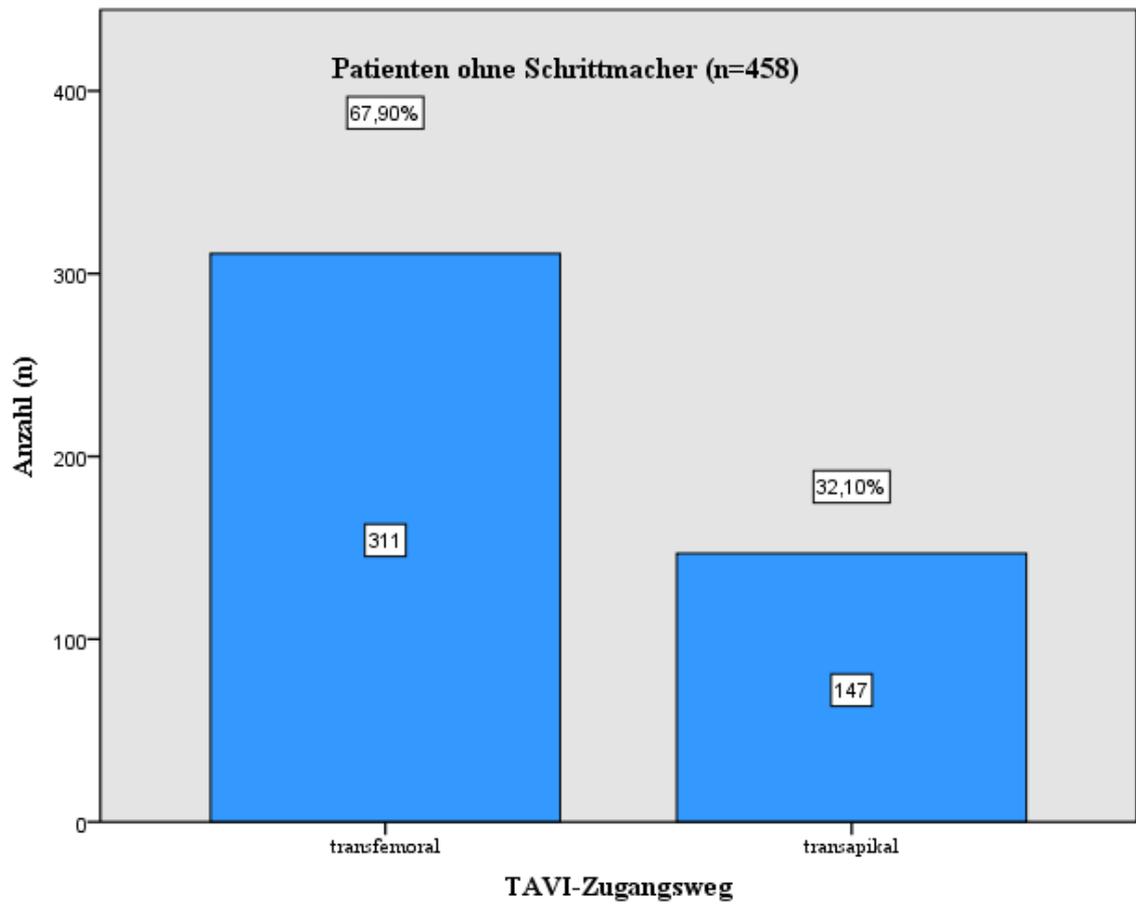


Abbildung 8: Zugangsweg im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher



Abbildung 9: Zugangsweg im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher

3.2.3 Implantierter Klappentyp

Betrachtet man das Gesamtkollektiv (n= 542) des Studienzeitraumes, so wurden bei 370 Patienten Klappenprothesen vom ballonexpandierenden System (Edwards Sapien-Klappen) eingesetzt, dies entspricht 68,3 %. Die selbstexpandierenden Klappen wurden bei 172 Patienten verwendet, wovon 128 (74,4 %) CoreValve-Klappen implantiert wurden (Tab. 8).

Tabelle 8: Verwendete Klappentypen

Klappentyp	Patienten mit	Patienten ohne	p-Wert
	Schrittmacher (n= 84)	Schrittmacher (n= 458)	
Edwards Sapien	2 (2.4 %)	5 (1.1 %)	≤ 0,001
Edwards Sapien S3	2 (2.4 %)	2 (0.4 %)	
Edwards Sapien XT	32 (38.1 %)	327 (71.4 %)	
Medtronic CoreValve	41 (48.8 %)	87 (19.0 %)	
SJM Portico	1 (1.2 %)	3 (0.7 %)	
Symetis Acurate	6 (7.1 %)	34 (7.4 %)	

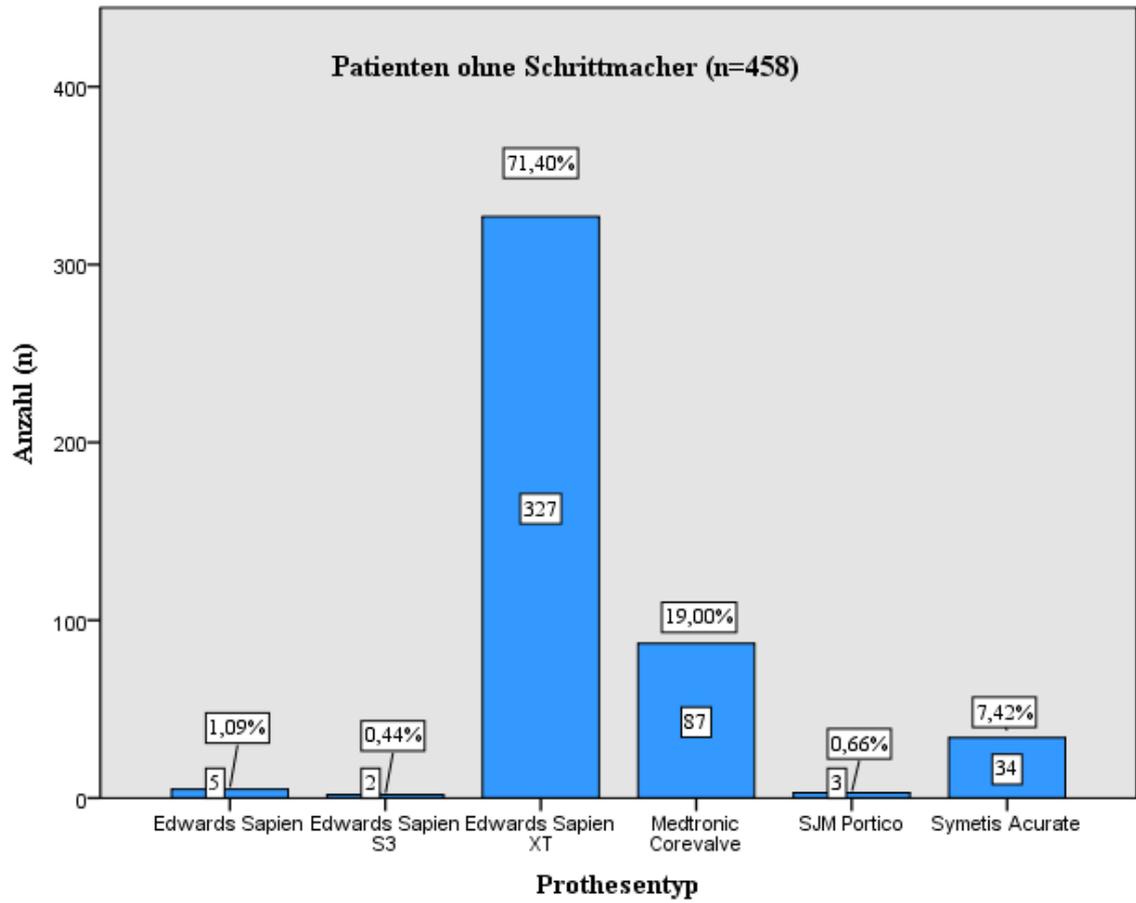


Abbildung 10: Klappentypen im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher

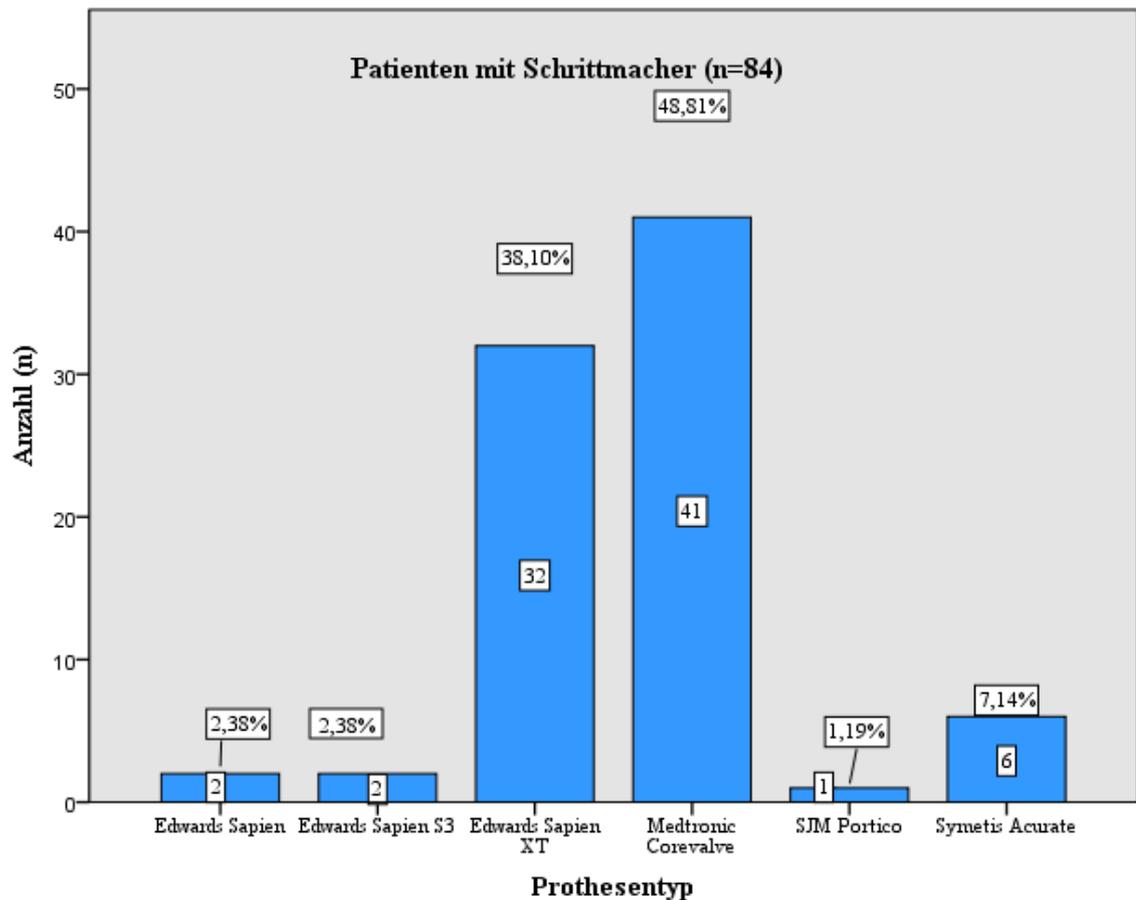


Abbildung 11: Klappentypen im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher

In der Schrittmachergruppe wurden zu 57,1 % selbstexpandierende Klappentypen verwendet, wovon wiederum bei 85,4 % die Medtronic CoreValve-Klappe verwendet wurde. In der Nicht-Schrittmachergruppe wurden lediglich zu 27,1 % selbstexpandierende Klappen verwendet, wovon die Medtronic CoreValve-Klappe zu 70,2 % Verwendung fand. Dieser Vergleich erreichte statistische Signifikanz ($p \leq 0,001$) (Tab. 8+9, Abb. 10+11).

Bei den ballonexpandierenden Klappen konnte eine Verteilung von 42,9 % in der Schrittmachergruppe und 72,9 % in der Nicht-Schrittmachergruppe ausgemacht werden. Hierbei wurde in beiden Kollektiven fast ausschließlich die Edwards Sapien XT-Klappe verwendet. In der Schrittmachergruppe zu 88,8 % und in der Nicht-Schrittmachergruppe zu 97,9 % (Tab. 8+9, Abb. 10+11).

Tabelle 9: Klappensystem

Klappensystem	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Wert
Ballonexpandierende Klappe	36 (42.9 %)	334 (72.9 %)	≤ 0,001
Selbstexpandierende Klappe	48 (57.1 %)	124 (27.1 %)	

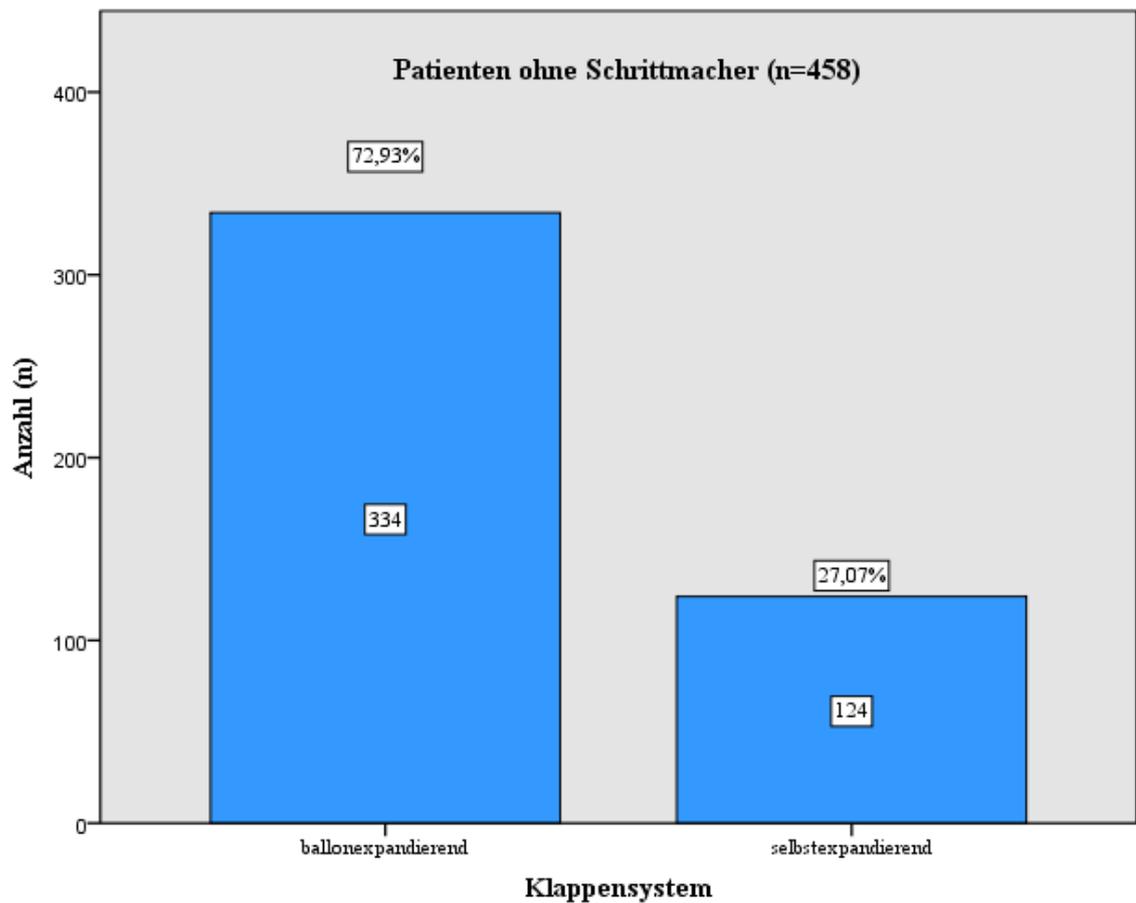


Abbildung 12: Klappensystem im Kollektiv der Patienten ohne Schrittmacher

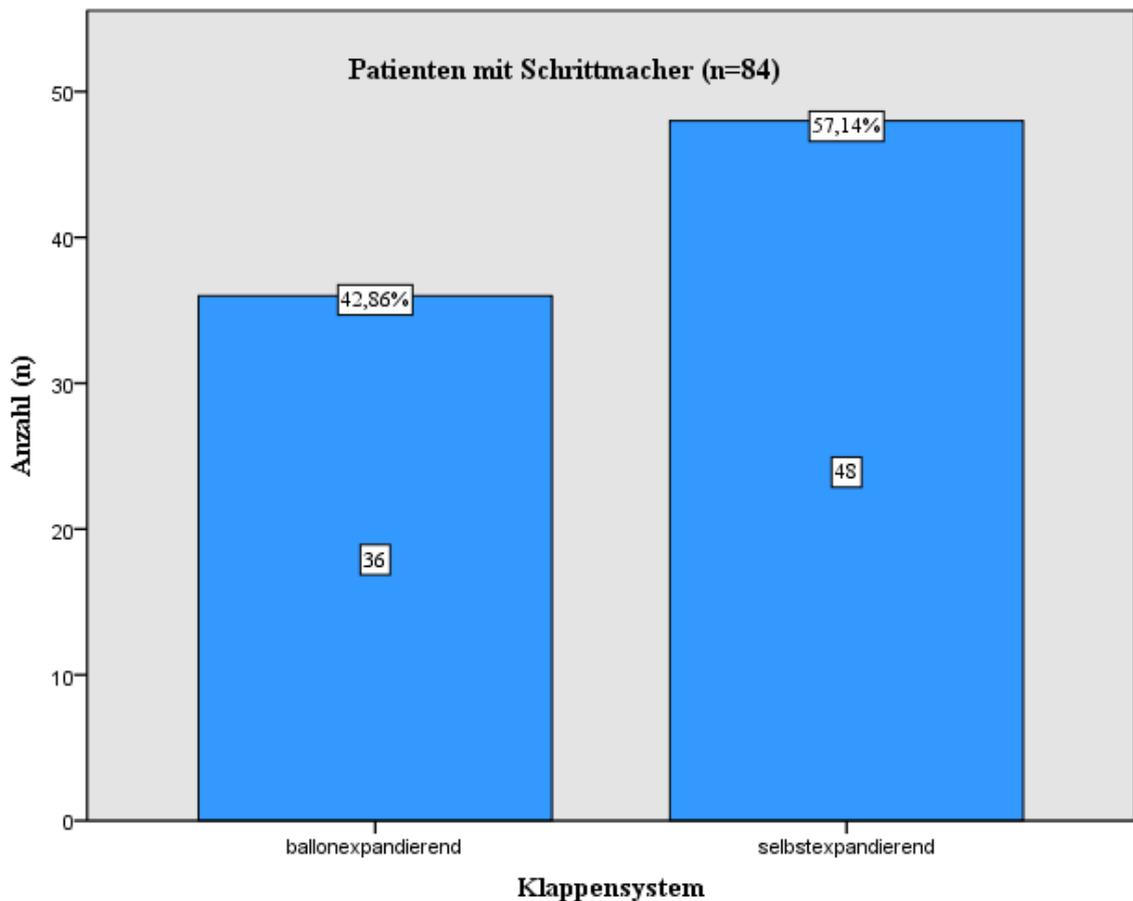


Abbildung 13: Klappensystem im Kollektiv der Patienten mit Schrittmacher

Hinsichtlich der verwendeten Klappentypen innerhalb der zwei Kollektive konnte eine eindeutige statistische Signifikanz ermittelt werden. In der Gruppe der Patienten, die eine Schrittmacherpflichtigkeit entwickelten, wurde signifikant häufiger die CoreValve-Klappe implantiert, die Nicht-Schrittmachergruppe erhielt häufiger die Edwards Sapien XT-Klappe ($p \leq 0,001$).

Im Einzelnen betrachtet lässt sich bei den insgesamt 128 eingesetzten CoreValve-Klappen eine relative Schrittmacherpflichtigkeit von 32,0 % errechnen, während bei den 359 Patienten, bei denen die Edwards Sapien XT-Klappe verwendet wurde, eine relative Schrittmacherpflichtigkeit von 8.9 % errechnet wurde (Tab. 10).

Tabelle 10: Relative Schrittmacherhäufigkeit bezogen auf Klappentyp

Klappentyp	Patienten mit Schrittmacher (n=84)	Verwendung insgesamt (n=542)	Relative Schrittmacherhäufigkeit (%)	p-Wert
Edwards Sapien XT	32 (38,09 %)	359 (66,23 %)	8,9 %	≤0,001
Medtronic CoreValve	41 (48,81 %)	128 (23,61 %)	32 %	

3.2.4 Prothesendurchmesser

In beiden Kollektiven zeigt sich eine Häufung der verwendeten Klappentypen mit einem Prothesendurchmesser von 23, 26 und 29 mm. Eine statistische Signifikanz wurde dabei nicht erreicht ($p=0,15$) (Tab. 11). Für die Verwendung einer 29 mm-Prothese zeigt sich prozentual eine höhere Schrittmacherpflichtigkeit (45,2 % vs. 31,9 %), wobei hier sowohl Edwards Sapien-Klappen als auch CoreValve-Klappen Verwendung fanden.

Tabelle 11: Prothesendurchmesser der Klappensysteme

Prothesendurchmesser	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Wert
23 mm	15 (17.9 %)	114 (24.9 %)	0.15
25 mm	2 (2,4 %)	17 (3.7 %)	
26 mm	27 (32,1 %)	172 (37.6 %)	
27 mm	1 (1.2 %)	8 (1.7 %)	
29 mm	38 (45.2 %)	146 (31.9 %)	
31 mm	1 (1.2 %)	1 (0.2 %)	

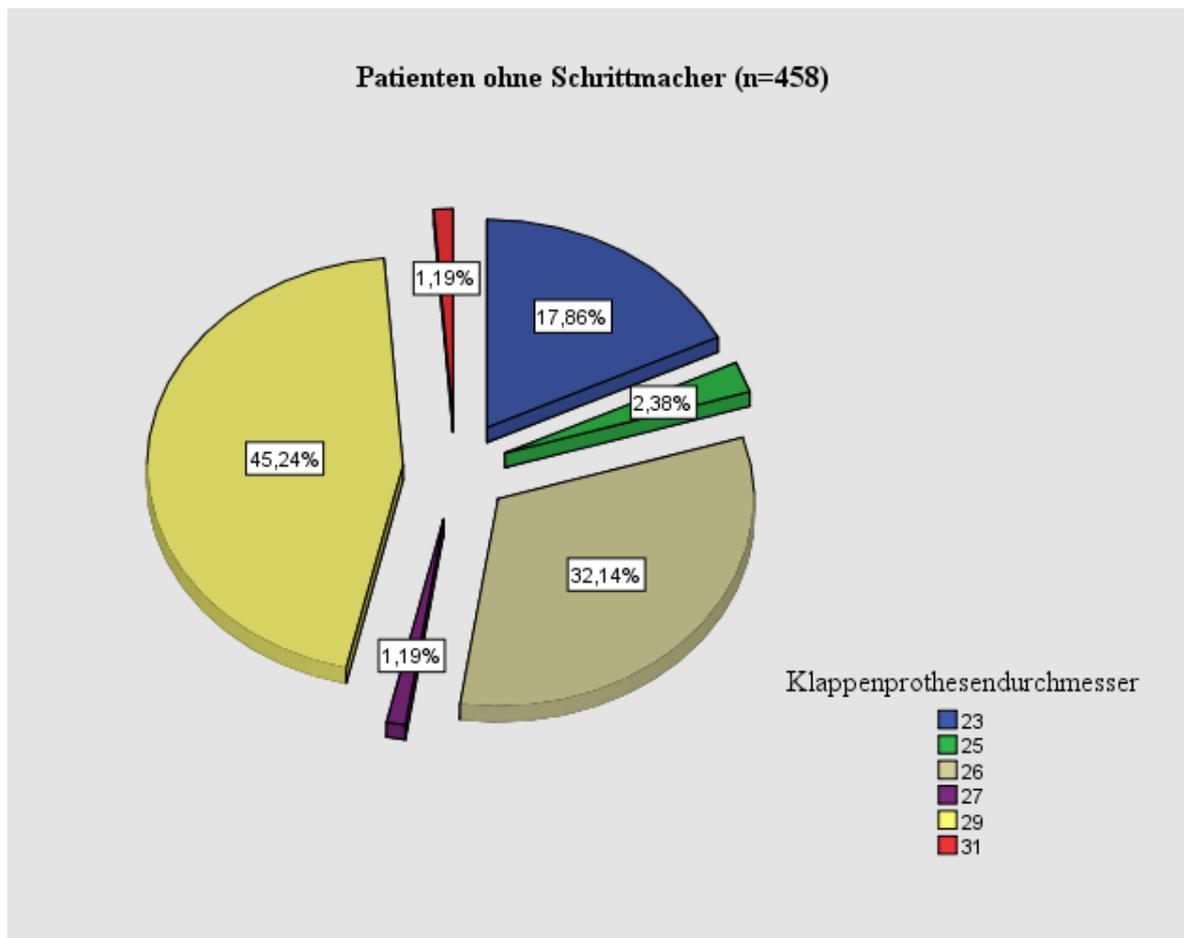


Abbildung 14: Verteilung der Klappenprothesendurchmesser der Patienten ohne Schrittmacher

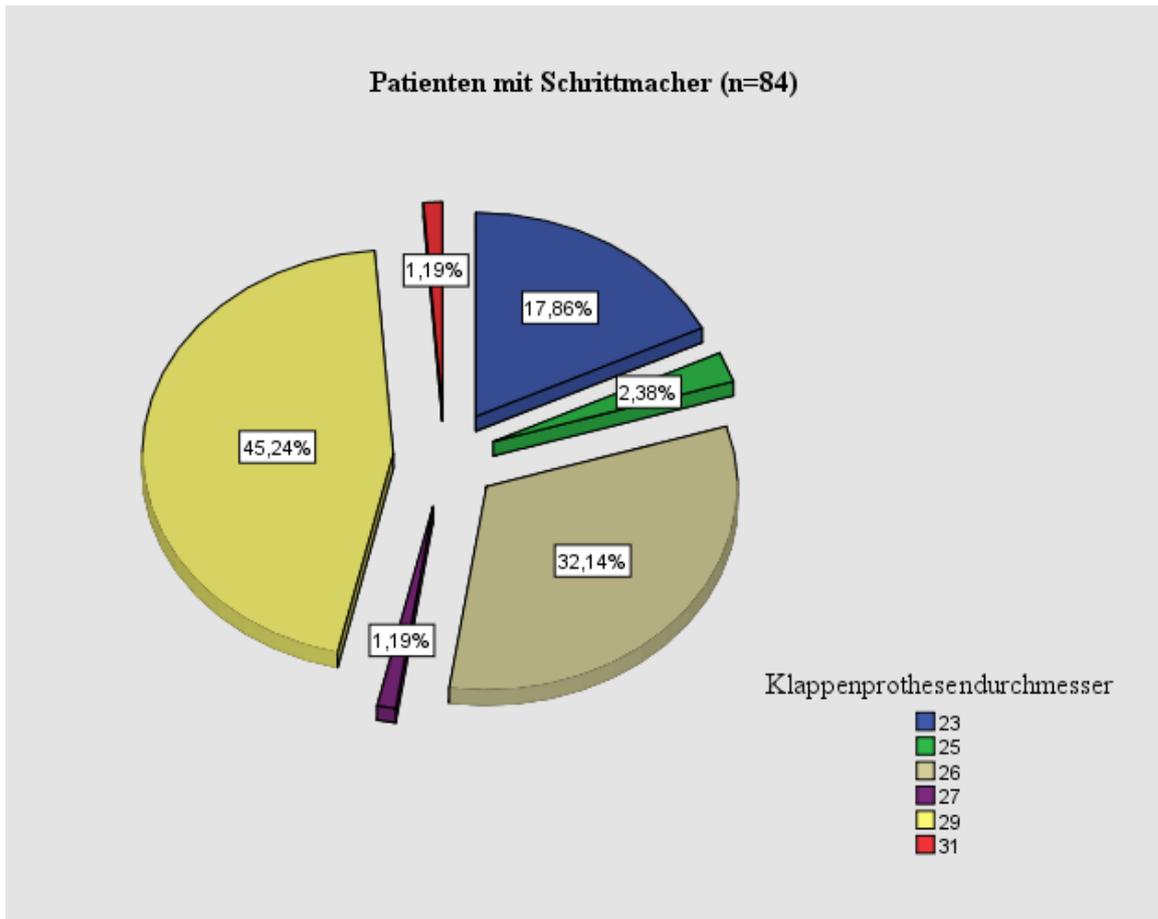


Abbildung 15: Verteilung der Klappenprothesendurchmesser der Patienten mit Schrittmacher

3.2.5 EKG-Parameter vor TAVI

Bei der Auswertung des Grundrhythmus anhand der EKG-Befunde vor der Durchführung der TAVI war ein höherer Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) in der Gruppe der schrittmacherpflichtigen Patienten zu finden (34,5 % vs. 22,9 %) (Tab. 12). Dieser Unterschied erreichte in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse keine statistische Signifikanz ($p = 0,12$) (Tab. 15).

Der vorherrschende Grundrhythmus in beiden Kollektiven war der Sinusrhythmus. Ein Unterschied in Bezug auf das Auftreten vorbestehender AV-Blockierungen konnte nicht dargestellt werden.

In Bezug auf einen vorbestehenden Rechtsschenkelblock zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p \leq 0,001$) zwischen den untersuchten Kollektiven. Bei den schrittmacherpflichtigen Patienten wiesen mit 26,2 % signifikant mehr Patienten einen vorbestehenden kompletten Rechtsschenkelblock auf als in der Gruppe der Patienten, die keine Schrittmacherpflicht (6,8 %) entwickelten (Tab. 12).

Hinsichtlich eines vorbestehenden Linksschenkelblocks (LSB) zeigten sich keine Unterschiede beim Vergleich der dokumentierten Daten beider Kollektive. Im Schrittmacher-Kollektiv lag der Anteil der Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Untersuchung einen Linksschenkelblock oder einen linksanterioren Hemiblock (LAH) aufwiesen bei 25 % vs. 29,1 % in der Nicht-Schrittmachergruppe (Tab. 12).

Eine Analyse des Lagetyps anhand der vorliegenden EKG-Befunde vor TAVI, zeigte in beiden Kollektiven vorrangig einen Linkstyp (47,6 % vs. 55 %). Jeweils ca. 20 % der Patienten in beiden Kollektiven wiesen einen überdrehten Linkstyp oder einen Indifferenztyp auf. Nur vereinzelt war bei den Patienten ein Steiltyp oder Rechtstyp zu finden (Tab. 12). Eine statistische Signifikanz konnte im Vergleich der beiden Kollektive bezüglich dieser Auswertung nicht dargestellt werden.

Tabelle 12: EKG-Daten des gesamten Patientenkollektivs

	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Werte
Sinusrhythmus	55 (65,5 %)	353 (77,1 %)	0,028
Vorhofflimmern	29 (34,5 %)	105 (22,9 %)	0,028
AV-Block I°	18 (21,4 %)	97 (21,2 %)	0,186
AV-Block II°	1 (1,2 %)	0	
Kompletter RSB	22 (26,2 %)	31 (6,8 %)	≤ 0,001
Inkompletter RSB	5 (6,0 %)	8 (1,5 %)	0,44
LSB	9 (10,7 %)	74 (16,2 %)	
LAH	12 (14,3 %)	59 (12,9 %)	
Linkstyp	40 (47,6 %)	252 (55 %)	
Überdrehter Linkstyp	18 (21,4 %)	90 (19,7 %)	0,120
Indifferenztyp	19 (22,6 %)	99 (21,6 %)	
Steiltyp	5 (6,0 %)	16 (3,5 %)	
Rechtstyp	2 (2,4 %)	1 (0,2 %)	

3.2.6 Neu aufgetretener Linksschenkelblock nach TAVI

Beim Vergleich der beiden Kollektive hinsichtlich des Neuauftretens eines Linksschenkelblocks fiel eine Häufung im Kollektiv der Patienten auf, die keine Schrittmacherpflichtigkeit entwickelt hatten. 22,9 % entwickelten hier einen neuen LSB, währenddessen nur 8,2 % im Schrittmacherkollektiv betroffen waren. Beim LAH waren es 14,4 % im Nicht-Schrittmacherkollektiv vs. 1,6 % im Schrittmacherkollektiv. Dieses Ergebnis erlangte statistische Signifikanz mit einem p-Wert von $< 0,01$ (Tab. 13).

Tabelle 13: Neu aufgetretener Linksschenkelblock nach TAVI

	Patienten mit Schrittmacher (n= 61)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 319)	p-Wert
Linksschenkelblock			
LSB	5 (8,2 %)	73 (22,9 %)	$<0,01$
LAH	1 (1,6 %)	46 (14,4 %)	

3.2.7 Morphologische und hämodynamische Parameter vor TAVI

Die beiden Vergleichskollektive wurden des Weiteren hinsichtlich ihrer morphologischen und hämodynamischen Parameter verglichen.

Hier wurde insbesondere der Grad der Aortenstenose und der Aorteninsuffizienz erfasst, wobei sich jedoch kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen finden ließ (Tab. 14). So lag in beiden Kollektiven die Anzahl der Patienten mit hochgradiger Aortenstenose bei > 95 % (97,6 % vs. 96,9 %) (Tab. 14).

Die Betrachtung der Aorteninsuffizienz zeigte einen höheren Anteil an Patienten mit einer erstgradigen Aorteninsuffizienz im Schrittmacherkollektiv (53,6 % vs. 43 %). Höhergradige Aorteninsuffizienz von Grad 2-4 war häufiger im Nicht-Schrittmacherkollektiv zu finden. Insgesamt konnte keine statistische Signifikanz erreicht werden ($p= 0,47$) (Tab. 14).

Darüber hinaus wurde die Dokumentation zur Angabe der Aortenöffnungsfläche erhoben, die jedoch ebenfalls keine signifikanten Unterschiede aufwies.

Der Vergleich der präprozedural gemessenen LVEF Werte ergab eine fast identische Verteilung innerhalb der beiden Kollektive. In beiden Gruppen wiesen > 60 % der Patienten eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion auf. Lediglich 2,4 % der Patienten, die nach TAVI schrittmacherpflichtig wurden, hatten eine hochgradig eingeschränkte LVEF. Bei den Patienten ohne Schrittmacherimplantation im postprozeduralen Verlauf waren es 5,5 % des Kollektivs. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Entwicklung einer postprozeduralen Schrittmacherpflichtigkeit erhoben werden (Tab. 14).

Tabelle 14: Morphologische und hämodynamische Daten des Patientenkollektivs vor TAVI

	Patienten mit Schrittmacher (n= 84)	Patienten ohne Schrittmacher (n= 458)	p-Wert
<u>Aortenstenose</u>			
Grad 1	0	1 (0,2 %)	1,000
Grad 2	2 (2,4 %)	13 (2,8 %)	
Grad 3	82 (97,6 %)	444 (96,6 %)	
<u>Aorteninsuffizienz</u>			
Grad 1	45 (53,6 %)	197 (43,0 %)	0,471
Grad 2	13 (15,5 %)	85 (18,6 %)	
Grad 3	0	4 (0,9 %)	
Grad 4	0	1 (0,2 %)	
<u>Klappenöffnungsfläche</u>			
< 1 cm ²	80 (95,2 %)	441 (96,3 %)	0,551
1 – 1,5 cm ²	4 (4,8 %)	17 (3,7 %)	
<u>LVEF</u>			
> 55 %	58 (69 %)	292 (63,8 %)	0,412
35 – 55 %	24 (28,6 %)	141 (30,8 %)	
< 35 %	2 (2,4 %)	25 (5,5 %)	

3.2.8 Multivariate logistische Regressionsanalyse für mögliche Prädiktoren der Schrittmacherpflicht nach TAVI

In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse wurden die Parameter eingeschlossen, bei denen sich bereits zuvor in der Einzelfaktorenanalyse ein signifikantes Ergebnis oder ein Trend gezeigt hatte.

Tabelle 15: Multivariate logistische Regressionsanalyse

	Odds Ratio	95 % CI-Intervall	p-Wert
VHF	0,64	0,37 – 1,13	0,12
Kompletter RSB vor TAVI	5,19	2,68 – 10,05	<0,01
Digitalis	2,64	1,13 – 6,19	0,025
Transfemorale Zugang	1,97	1,05 – 3,67	0,034
Selbstexpandierende Klappen	3,56	2,12 – 5,94	<0,01
ACVB	1,92	0,93 – 3,97	0,08

Der elektrokardiographische Parameter „kompletter Rechtsschenkelblock vor TAVI“ (odds ratio 5,37 %, 95 % CI 2,78 – 10,38, $p < 0,01$), die selbstexpandierenden Klappensysteme (odds ratio 3,52 %, 95 % CI 2,12 – 5,83, $p < 0,01$), die Einnahme von Digitalispräparaten (odds ratio 1,92 %, 95 % CI 1,11 – 6,04, $p = 0,03$), sowie der transfemorale Zugangsweg (odds ratio 1,97, 95 % CI 1,05 – 3,67, $p = 0,034$) zeigten sich als unabhängige Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation nach TAVI (Tab. 15, Abb. 16).

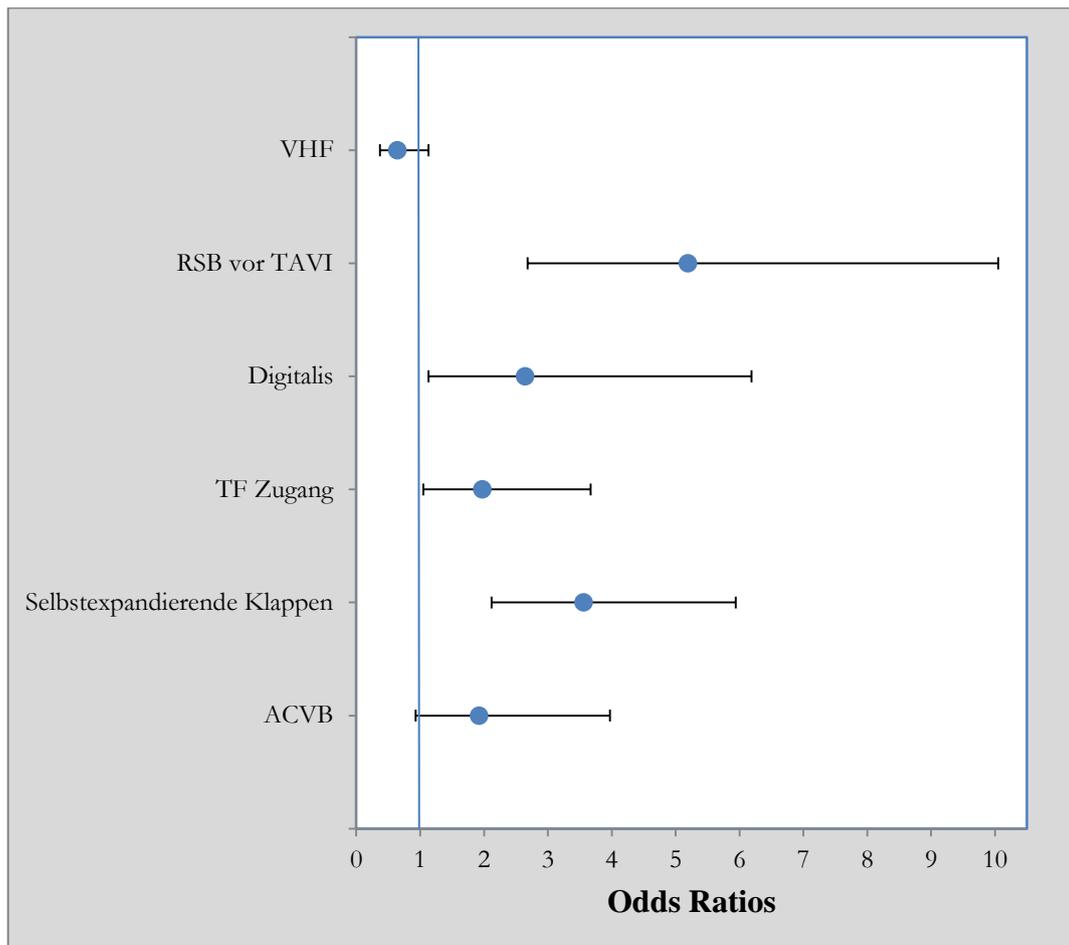


Abbildung 16: Multivariate logistische Regressionsanalyse

4 Diskussion

4.1 Aktueller Stellenwert von TAVI

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) veröffentlichte in ihrem Pressebericht von Januar 2017 (Herzbericht 2016) alarmierende Daten in Hinblick auf eine stetige Zunahme der Herzklappenerkrankungen in Deutschland. Im Gegensatz zu anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen stieg die Sterbeziffer der Patienten mit Klappenvitien in Deutschland seit 1990 weiter an. So starben im Jahr 2014 16.064 Menschen in Deutschland an einer Erkrankung der Herzklappen. Einzeln betrachtet, stieg die Sterbeziffer der Männer hierzulande seit dem Jahr 1990 bis heute von 5,5 auf 15,5 % und die der Frauen von 10,0 auf 23,9 %. (Presstext DGK 01/2017).

In der Behandlung von Herzklappenerkrankungen hat in den letzten Jahren ein Wandel stattgefunden. Der perkutane Aortenklappenersatz befindet sich seit der ersten Veröffentlichung über seinen Erfolg durch Cribier et al. 2002, der älteren Patienten mit einem hohen operativen Risiko einen Aortenklappenersatz ermöglichte, auf einem „Siegeszug“. Der Anteil der TAVI-Eingriffe steigt rasant an. So wurden im Jahr 2015 allein in Deutschland 62,1 % der gesamten Aortenklappeneingriffe mittels perkutanen Aortenklappenersatzes durchgeführt (Presstext DGK 01/2017), der somit das konventionelle chirurgische Verfahren als Goldstandard abgelöst zu haben scheint. Innerhalb diverser Arbeitsgruppen werden Studien veröffentlicht, die vor allem das TAVI-Verfahren optimieren, Risiken und Kosten minimieren und den Nutzen standardisieren sollen (Grube et al. 2007, Webb et al. 2007, Cribier et al. 2006), um auch jüngeren Patienten bzw. Patienten mit gering- bis mittelgradigem OP-Risiko den Zugang zum perkutanen Aortenklappenersatzverfahren zu ermöglichen (Neragi-Miandoab und Michler 2013, Tang et al. 2013, Cribier 2012).

Bereits im Rahmen der PARTNER-Studie wird anhand einer 1- bis 3-Jahres-Follow-Up-Studie der Nutzen von TAVI als reelle Alternative für den konventionellen operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenstenose erachtet und der medikamentösen Therapie bei Hochrisikopatienten als überlegen angesehen (Kodali et al. 2012, Makkar et al. 2012, Lefèvre et al. 2011, Leon et al. 2010). Um die Risiken und Komplikationen besser einschätzen zu können, wurde von Kappetein et al. 2012 „The Valve

Academic Research Consortium“ überarbeitet, an dem man sich bezüglich der häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen von TAVI orientieren kann (VARC-2). Hierzu zählen Myokardinfarkt, Apoplex, Blutungen, akute Nierenfunktionsstörungen, Gefäßverletzungen, Störungen im Reizleitungssystem, Infektionen und paravalvuläre Regurgitationen/Leckagen. Obwohl die Reizleitungsstörungen in Anbetracht dieser schwerwiegenden Komplikationen von TAVI nicht der stärkste Einfluss auf die Mortalität nach TAVI sein mögen, sind sie Bestandteil zahlreicher Studien aufgrund ihres Einflusses auf die Langzeitprognose und Lebensqualität des Patienten (Martinez-Selles et al. 2015, Roten und Meier 2014, Fraccaro et al. 2013, Colombo und Latib 2012, Hoffmann et al. 2012). Sowohl der offene als auch der perkutane Aortenklappenersatz haben aufgrund der anatomischen Nähe des subaortalen Ausflustrakts zum rechten Vorhof und dem atrioventrikulären Knoten/His-Bündel ein erhöhtes Risiko, durch mechanische Beschädigung bzw. Verletzung und einhergehende Ödementwicklung Reizleitungsstörungen zu verursachen. Diese können in ihrer Schwere variieren, jedoch auch in schwerwiegende Rhythmusstörungen wie einen trifaszikulären Block oder kompletten AV-Block übergehen. (Neragi-Miandoab und Michler 2013, Goldman et al. 1984). So liegt die Wahrscheinlichkeit, einen AV-Block nach einem offenen/chirurgischen Aortenklappenersatz zu entwickeln, bei ca. 6 % und ist somit eine häufige Komplikation. Das Auftreten eines neu aufgetretenen LSB liegt mit 18 % sogar noch höher (El-Khally et al. 2004). Im Rahmen von TAVI wird eine Inzidenz für die Entwicklung eines kompletten AV-Blocks und einer Schrittmacherpflicht anhand diverser Studiendaten mit 6-30 % angegeben (Kempfert et al. 2015, Martinez-Selles et al. 2015, Seiffert et al. 2015). Insbesondere das Auftreten eines intra- bzw. postprozeduralen LSB liegt im Fokus zahlreicher Studien, da es zu einem kompletten AV-Block und somit unmittelbarer Schrittmacherpflichtigkeit führen kann (Fraccaro et al. 2013, Cribier 2012).

Diese erhöhte Schrittmacherpflichtigkeit bedingt zunächst ein gewisses Risiko des operativen Eingriffes an sich, woraus eine Verlängerung des Klinikaufenthalts nach TAVI resultiert und hat daher einen hohen Einfluss auf die Kosten-Nutzen-Relation von TAVI (Chevreul et al. 2013). Auch eine gewisse Einschränkung der Lebensqualität durch einen implantierten Schrittmacher wird diskutiert, wobei die aktuelle Studienlage kontroverse Diskussionen über den Langzeiteffekt einer postprozeduralen Schrittmacherimplantation bietet (Dizon et al. 2015, Martinez-Selles et al. 2015, Mouillet et al. 2015, Buellesfeld et al. 2012).

Es konnte in verschiedenen Follow-Up-Studien keine erhöhte Mortalität für die Patienten mit Schrittmacher für einen Zeitraum von 12 Monaten nach TAVI belegt werden (Buellesfeld et

al. 2012). Pereira et al. (2013) konnten ebenfalls keine erhöhte Sterberate im ersten Jahr nach TAVI für Schrittmacherträger darstellen. Die Arbeitsgruppe um Urena et al. (2014) untersuchte den klinischen Einfluss einer neuen Schrittmacherimplantation im Rahmen von TAVI auf die Patienten. So hatte im Rahmen ihrer Follow-Up-Studie, die einen postprozeduralen Verlaufskontrollzeitraum von 22 Monaten nach TAVI umfasste, die Schrittmacherimplantation keinen Einfluss auf die Mortalität oder Rehospitalisierungsrate aufgrund von Herzversagen. Es konnte jedoch eine niedrigere Rate an plötzlichem Herztod bei den Schrittmacherpatienten gegenüber denjenigen ohne beobachtet werden. Allerdings wiesen die Schrittmacherpatienten keine Verbesserung der LVEF im Follow-Up nach TAVI auf.

Die von uns erhobenen Daten zielen auf eine Darstellung möglicher Prädiktoren für die postprozedural erhöhte Schrittmacherpflicht nach TAVI anhand eines grossen, nicht selektierten Patientenkollektivs an einem der größten TAVI-Zentren Süddeutschlands (TAVIK) ab.

4.2 Einflüsse auf die Entwicklung einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI

4.2.1 Patientendaten

Anhand unserer Datenauswertung, die 542 Patienten im Beobachtungszeitraum von 2012 und 2013 im TAVI-Zentrum Karlsruhe (TAVIK) einschloss, bei denen ein perkutaner Aortenklappenersatz durchgeführt wurde, entwickelten 15,5 % der Patienten eine schwerwiegende Reizleitungsstörung, die zu einer Schrittmacherimplantation führte. Dies entspricht der aktuellen Studienlage, die eine Inzidenz für eine Schrittmacherimplantation bei TAVI von 6-30 % je nach verwendetem Prothesentyp angibt (Martinez-Selles et al. 2015).

Die zu vergleichenden Patientenkollektive wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung und der Begleiterkrankungen auf. So war das Verhältnis Männer zu Frauen in beiden Gruppen nahezu gleich verteilt. 45,2 % Männer im Schrittmacherkollektiv vs. 46,9 % im Nicht-Schrittmacherkollektiv. Das mittlere Patientenalter zum Zeitpunkt der TAVI lag in beiden Gruppen bei 81 Jahren. Die ältesten Patienten, die während unseres

Erhebungszeitraumes einer TAVI zugeführt wurden, waren in beiden Gruppen 93 Jahre alt. Die Mehrheit der Patienten beider Kollektive wurde den NYHA-Klassen III und IV zugeordnet (83,4 % der Schrittmacherpatienten und 84,1 % bei den Patienten ohne Schrittmacher). Dies entspricht den Patientenkollektiven vergleichbarer Datenanalysen. (Urena et al. 2014, Nuis et al. 2011)

Da ältere Patienten mit hochgradiger Aortenstenose oft auch eine koronare Herzerkrankung aufweisen, haben einige von ihnen bereits eine koronare Bypassoperation in der Anamnese. Für diese Patienten gewinnt TAVI eine besondere Bedeutung. Aufgrund der vorangegangenen Herzoperation gelten sie als Hochrisikopatienten für einen operativen Aortenklappenersatz (Odell et al. 1996, Fighali et al. 1995). So untersuchten bereits Minha et al. 2014 in ihrer Studie einen möglichen Einfluss einer vorangegangenen Herzoperation auf das *Outcome* dieser Patienten nach TAVI, was sich jedoch nicht als Risikofaktor bestätigen ließ. Die Patienten, die in der Studie eine ACVB-OP in der Anamnese aufwiesen, wiesen zwar ein höheres Risikoprofil auf, was vaskuläre Ereignisse betrifft, jedoch war die Mortalitätsrate in einem Follow-Up-Zeitraum von 1 Jahr nach TAVI im Vergleich zu Patienten ohne ACVB-OP nicht erhöht (Minha et al. 2014). In dieser Arbeit untersuchten wir die dokumentierten Daten bezüglich eines möglichen Einflusses einer ACVB-OP in der Anamnese und einer postprozeduralen Schrittmacherpflicht. Es zeigte sich ein Unterschied in Bezug auf die Schrittmacherpflichtigkeit zwischen den beiden Patientenkollektiven. So wiesen Patienten mit einer vorangegangenen koronaren Bypassoperation eine häufigere Schrittmacherversorgung postprozedural auf als die Patienten ohne ACVB-OP in der Anamnese. Eine statistische Signifikanz wurde hierbei nicht erlangt ($p=0,08$).

Denkbar wäre, dass bei hochgradiger Koronarsklerose, die eine Bypass-OP in der Vorgeschichte bedingt hat, eine gewisse Vorschädigung des Gewebes durch myokardiale Minderperfusion rund um das Reizleitungssystem vorliegen könnte und es dementsprechend auch durch erneute Manipulation am Aortenannulus, zu einer Schädigung dieser Strukturen und zu einer Ausbildung einer schwerwiegenden Reizleitungsstörung kommen kann. Es wäre diesbezüglich sicherlich sinnvoll, weitere Daten zu gewinnen, da Patienten mit einer koronaren Bypass-Operation und hochgradigen Aortenstenose häufig im Rahmen ihrer Einstufung als Hochrisikopatienten für einen operativen Aortenklappenersatz einer TAVI zugeführt werden.

Interessanterweise zeigte sich in unserer Datenanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Dauermedikation vor TAVI. So nahmen 13,1 % der Patienten mit späterer Schrittmacherimplantation vor TAVI Digitalis ein, während es im Vergleichskollektiv nur

4,8 % waren. Dieser Unterschied bezüglich der Vormedikation erreichte statistische Signifikanz ($p= 0,010$, odds ratio 2,64, CI 1,13 – 6,19). Vor allem im Hinblick auf die kontroverse Diskussion in der akuten Literatur bezüglich der Medikation mit Herzglykosiden (v.a. Digitalis) bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose scheint das vorliegende Ergebnis Anlass zur Diskussion zu geben (Hoppe und Erdmann 2001). So wird eine Medikation mit Digitalis bei hochgradiger Aortenstenose aktuell als „ultima ratio“-Therapieoption bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz angesehen. Auch in unserem Fall waren die betroffenen Patienten nach NYHA III oder IV eingestuft und 72,7 % wiesen Vorhofflimmern auf.

Patienten, die mit Digitalis behandelt werden, gehören nach aktueller Studienlage immer einem schwer kranken Patientenkollektiv an und weisen eine erhöhte Morbidität auf. Die erhöhte Mortalitätsrate des Patientenkollektivs, das mit Herzglykosiden behandelt wird (Vamos et al. 2015), scheint somit nicht ausschließlich auf die Einnahme von Digitalis zurückzuführen zu sein. In unserem Fall könnte die potenziell arrhythmogene Wirkung von Herzglykosiden ursächlich sein, dass die Patienten mit Einnahme von Herzglykosiden mehr Schrittmacherimplantationen nach TAVI aufwiesen und somit die Entwicklung schwerwiegender Reizleitungsstörung und schrittmacherpflichtiger Bradykardien nicht durch die Prozedur, sondern durch die Einnahme der Herzglykoside verursacht wurde.

Eine weitere Überlegung könnte auch ein Zusammenspiel des bei TAVI verwendeten jodhaltigen Kontrastmittels und einer dadurch bedingten akuten Verschlechterung der renalen Clearance sein, die mit einer folgenden Kumulation von Digitalis postprozedural einhergeht und somit eine erhöhte Glykosidempfindlichkeit verursacht, die zu einer schrittmacherpflichtigen Rhythmusstörung geführt hat.

4.2.2 Prozedurale Einflüsse

Die Aortenstenose sowie die Aorteninsuffizienz werden seit Jahren mit Erkrankungen des Reizleitungssystems in Verbindung gebracht (Khawaja et al. 2011, Roques et al. 1999). Vor allem verlängerte AV-Überleitungen und AV-Blockierungen höheren Grades sind mit Aortenvitien assoziiert (Webb et al. 2006, Ablaza et al. 1968, Yater und Cornell 1935). Dies kann durch die anatomische Nähe des Aortenklappenannulus zum AV-Knoten und His-Bündel erklärt werden. Daher liegt es nahe, dass es im Rahmen chirurgischer Eingriffe an der

Aortenklappe zu prozedurbedingten Verletzungen des Reizleitungssystems kommt (Ghadimi et al. 2013).

Im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz wird im Rahmen der TAVI die native Aortenklappe nicht entfernt, sondern die neue Prothese auf Höhe des Anulus mittels Stentimplantation eingeführt. Dies geschieht unter Verwendung hohen Drucks mittels Ballondilatation bzw. Selbstexpansion der Klappensysteme, was wiederum traumatischen Einfluss auf das angrenzende Gewebe hat. Es kommt zur Ödembildung mit erhöhter Leukozyteneinwanderung sowie Hämatomen und Nekrosen im Bereich des interventrikulären Septums (Nuis et al. 2011, Moreno et al. 2009). Das His-Bündel distal des AV-Knotens teilt sich in den linken und rechten Tawaraschenkel, wovon das linke Bündel am interventrikulären Septum entlang läuft und sich in einen anterioren und posterioren Faszikel aufteilt, der im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) mündet (Anderson et al. 2013, Ghadimi et al. 2013). Es ist daher naheliegend, dass es im Rahmen der TAVI-Prozedur bereits schon vor der endgültigen Klappenpositionierung und -entfaltung zu mechanischen Irritationen bzw. Verletzungen in diesem Bereich kommen kann, die durch das Einbringen von Führungsdrähten oder eine vorangehende Ballonvalvuloplastie entstehen. Es wird angenommen, dass durch die Manipulationen in diesem Bereich das Auftreten von Reizleitungsstörungen, v. a. in Form eines Linksschenkelblocks, begünstigt wird (Nuis et al. 2011). Die Inzidenz für das Auftreten eines Linksschenkelblocks im Rahmen von TAVI wird mit bis zu 60 % angegeben (Ferreira et al. 2010). In unserem Patientenkollektiv lag das Auftreten einer neu dokumentierten linksventrikulären Reizleitungsverzögerung bei 9,8 % in der Schrittmachergruppe und 37,3 % in der Nicht-Schrittmachergruppe. Damit liegen die vorliegenden Zahlen innerhalb der in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten. Das Auftreten eines Linksschenkelblocks nach TAVI wird vor allem wegen einer möglichen Entwicklung eines trifaszikulären Blocks bzw. kompletten AV-Blocks in der aktuellen Literatur als sehr kritisch und möglicher Prädiktor für die hohe Schrittmacherrate nach TAVI angesehen. Der neu aufgetretene Linksschenkelblock nach TAVI wurde bereits in einer Vielzahl von Studien als signifikanter Risikofaktor für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI bestätigt (Husser et al. 2016), jedoch gibt es auch kontroverse Daten diesbezüglich. Die Arbeitsgruppe um Gonska et al. konnte in ihrer multivariaten Analyse von 2017 den neu aufgetretenen Linksschenkelblock nicht als Prädiktor für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI bestätigen. Allerdings beziehen sich diese Daten ausschließlich auf die Verwendung der Edwards Sapien 3-Klappe (Gonska et al. 2017).

Die Häufung der Schrittmacherimplantationen im Rahmen von TAVI weist Unterschiede in Bezug auf den verwendeten Klappentyp auf. Vor allem zwei Klappensysteme sind seit Jahren für den perkutanen Aortenklappenersatz etabliert: die selbstexpandierenden CoreValve-Klappen der Firma Medtronic (Medtronic Minneapolis, Minnesota) und die ballonexpandierenden Edwards Sapien-Klappen der Firma Edwards Lifesciences (Edwards Lifesciences, Irvine, California). Aufgrund ihrer weiterhin hohen Implantationszahlen, trotz neuerer Klappen, wie z.B. der Acurate-Klappe der Firma Symetis, der Portico-Klappe von St. Jude Medical oder der Jena Valve-Klappe von Jena Valve Technology, liegt der Fokus der aktuellen Studienlage anhaltend auf den CoreValve- und den Edwards Sapien-Klappen. So liegt nach Analyse der aktuellen Studienlage die Schrittmacherpflichtigkeit bei der Medtronic CoreValve-Klappe im Mittel bei 26,7 % (6,9-51,1 %) gegenüber 5,8 % (0-18,5 %) bei den Edwards Sapien-Klappen (Martinez-Selles et al. 2015). Dies entspricht den Daten unserer Erhebung, die für die CoreValve-Klappe ebenfalls eine signifikant höhere Schrittmacherpflichtigkeit nachweisen konnte. Es ergab sich eine relative Schrittmacherhäufigkeit von 32 % vs. 8,9 % bei den Edwards Sapien-Klappen. Ursächlich hierfür könnte nach Franzoni et al. die Implantationstiefe der Medtronic CoreValve-Klappe sein, die tiefer im LVOT liegt im Vergleich zu den Edwards Sapien-Klappen (Franzoni et al. 2013).

Im Fokus stand lange Zeit der Zusammenhang zwischen neu dokumentierten Reizleitungsstörungen und der Auswahl des verwendeten Ballonkatheters bei der interventionellen Dilatation. Dies wurde als unabhängiger Prädiktor für das neue Auftreten von AV-Blockierungen angesehen, jedoch nicht für die Schrittmacherpflichtigkeit (Nuis et al. 2011, Bleiziffer et al. 2010). In unserer Arbeit geht leider aus den erhobenen Daten nicht hervor, ob eine Ballonvalvuloplastie vor dem Einsetzen einer Medtronic CoreValve-Klappe durchgeführt wurde. Da dies nicht zwingend erforderlich ist, unterliegt es dem entsprechenden Kardiologen/Operator, ob er dies vornimmt. Bei der Verwendung einer ballonexpandierenden Klappe kann aufgrund fehlender Dokumentation ebenfalls keine Aussage über die Verwendung des Ballonkatheters und einen möglichen Zusammenhang zu neu aufgetretenen Reizleitungsstörungen vorgenommen werden.

In einigen Studien zur Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI stößt man auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der gewählten implantierten Klappengröße im Zusammenhang mit dem Aortenannulus. So wird ein sogenanntes *Oversizing* der Klappe im Verhältnis zu einem kleineren Aortenannulus als erhöhtes Risiko für die Entwicklung postinterventioneller

AV-Blockierungen erachtet (Nuis et al. 2011, Bleiziffer et al. 2010). Die Arbeitsgruppe von Gonska et al. konnte in ihrer Untersuchung von 2017 das *Oversizing* bei der Verwendung der Edwards Sapien S3-Klappe nicht als unabhängigen Prädiktor für eine Schrittmacherpflichtigkeit ermitteln (Gonska et al. 2017).

In dem von uns untersuchten Kollektiv konnte lediglich eine Häufung der Aortenklappenprothesen mit einem Durchmesser von 23, 26 und 29 mm beobachtet werden. Eine statistische Signifikanz hinsichtlich des Risikos einer Schrittmacherimplantation ergab sich hierbei jedoch nicht ($p=0,15$).

Auch hier bietet die aktuelle Datenlage also kontroverse Diskussionen und viel Raum für weitere Datenerhebungen zur Klärung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Klappengröße und anatomischen Gegebenheiten auf den Einfluss von postprozeduralen Reizleitungsstörungen. Auch wäre es interessant zu sehen, ob innerhalb eines bestimmten Klappentyps die postprozedurale Schrittmacherrate abhängig vom verwendeten Prothesendurchmesser ist.

Die Auswertung der Daten zeigte darüber hinaus, dass bei unseren Patientenkollektiven der transfemorale Zugangsweg für die TAVI mehrheitlich genutzt wurde. So wurde im Schrittmacherkollektiv zu 81 % der transfemorale Zugangsweg gewählt, während es beim Nicht-Schrittmacherkollektiv 67,9 % waren. Der transapikale Zugangsweg dagegen wurde im Schrittmacherkollektiv zu 19 % und im Nicht-Schrittmacherkollektiv zu 32,1 % genutzt. Dieser Vergleich erreichte statistische Signifikanz ($p=0,019$).

In der von Siontis et al. 2014 durchgeführten Metaanalyse zeigte sich, daß der transfemorale Zugangsweg zu 73 % in den eingeschlossenen Studien Verwendung fand, während der transapikale Zugangsweg nur zu 23 % genutzt wurde. Die Analyse der aktuellen Studienlage von Siontis et al. zeigte darüber hinaus, daß beim Vergleich des transfemorale Zugangs vs. Zugang durch die A. subclavia ein wahrscheinlich protektiver Effekt hinsichtlich der Entwicklung einer permanenten Schrittmacherpflicht durch den transfemorale Zugangsweg nach TAVI ausgeht. Die Werte waren nicht statistisch signifikant, jedoch zeigten sie einen Trend. Auch den Daten des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) aus dem Jahr 2015 zufolge wird der transfemorale Zugangsweg bevorzugt. Die Zahl der transfemorale ersetzten Aortenklappen stieg demnach von 10299 auf 13132, d. h. um 28 % im Vergleich zum Vorjahr, und gleichzeitig war ein Rückgang des transapikale Verfahrens von 2965 auf 2462 Fälle, d. h. um 17 %, zu entnehmen.

4.2.3 Vorbestehende und neu dokumentierte Reizleitungsstörungen

Die Datenlage bezüglich des neu aufgetretenen Linksschenkelblocks nach TAVI als unabhängigen Prädiktors für eine Schrittmacherpflicht nach TAVI wird derzeit kontrovers diskutiert.

In der Arbeit von Schymik et al. aus dem Jahr 2015 wurde das Neuauftreten eines Linksschenkelblocks bei der Verwendung der Medtronic CoreValve-Klappe mit 47,5 % angegeben, während dies bei Verwendung der Edwards Sapien-Klappe nur zu 27,1 % der Fälle auftrat (Schymik et al. 2015). Dies deckt sich mit weiteren aktuellen Veröffentlichungen, die das Auftreten eines neuen Linksschenkelblocks bei Verwendung der Medtronic CoreValve-Klappe für 29-65 % vs. 12-18 % bei Verwendung der Edwards Sapien-Klappe angibt. (Houthuizen et al. 2014, Franzoni et al. 2013, Urena et al. 2012, Roten et al. 2010, Tzikas et al. 2010, Piazza et al. 2008a) In unserem Kollektiv wurden mehr neu dokumentierte linksventrikuläre Reizleitungsstörungen nach Implantation von ballonexpandierenden Klappen erfasst, nämlich 23,4 % (vs. 9,7 % bei selbstexpandierenden Klappen). Wenn man die Daten jedoch auf die in der Literatur am häufigsten untersuchten Klappentypen bezieht, nämlich auf die zwei Klappentypen CoreValve und Edwards Sapien XT, dann zeigt sich eine Häufigkeitsverteilung von 20,3 % vs. 24,2 %.

In unserem Falle scheint die Entwicklung des Linksschenkelblocks keinen Einfluss auf die Schrittmacherimplantation zu haben, da mehr Patienten in der Nicht-Schrittmachergruppe einen neu aufgetretenen LSB aufweisen. Jedoch wird derzeit in der aktuellen Datenlage bereits diskutiert, ob das Auftreten eines neu dokumentierten Linksschenkelblocks in der Literatur unterschätzt wird. Man kann demnach davon ausgehen, dass aufgrund eines fehlenden standardisierten Dokumentationsverfahren bezüglich der EKG-Dokumentation postprozedural möglicherweise bei gleichzeitig bestehendem AV-Block oder Rechtsschenkelblock ein neu dokumentierter Linksschenkelblock anhand eines 12-Kanal-EKGs nicht analysiert werden kann und somit die Anzahl der angegebenen neu dokumentierten Linksschenkelblöcke zu niedrig angegeben wird. (Gonska et al. 2017). Somit könnte auch in unserem Kollektiv die Anzahl der neu aufgetretenen linksventrikulären Reizleitungsstörungen nach TAVI unterschätzt worden sein. Eine eindeutige Bestimmung wäre hier nur durch eine elektrophysiologische Untersuchung möglich. Des Weiteren bleibt offen, zu welchem postprozeduralem Zeitpunkt die Diagnose des neu aufgetretenen Linksschenkelblocks gestellt wurde. In einigen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die neu

auftretenden Reizleitungsstörungen nach TAVI am 4.-9. postprozeduralen Tag am häufigsten auftreten, was auch den häufigsten Implantationszeitpunkten eines Schrittmachers nach TAVI entspricht (Bjerre Thygesen et al. 2014). Diesen Aspekt haben wir in unserer Datenanalyse nicht bewertet. Es wäre interessant, hier weitere Studien anzuschließen, zu welchem Zeitpunkt die Schrittmacherimplantation in den Kliniken stattfindet und die genaue Dokumentation der Implantationsdiagnose zu erfassen, da inzwischen in einigen Arbeitsgruppen für die Edwards Sapien-Klappe gezeigt werden konnte, dass sich ein Großteil der nach TAVI neu dokumentierten Reizleitungsstörungen innerhalb des ersten Jahres postprozedural spontan zurückbildet (Testa et al. 2013, Urena, et al. 2012, Godin et al. 2010). Dies spricht für eine Ausheilung der mechanischen Verletzungen durch die prozeduralbedingten Radialkräfte im Bereich des Aortenannulus und des angrenzenden Gewebes. Die Arbeitsgruppe um Roten et al. konnte für den neu dokumentierten Linksschenkelblock eine spontane Rückbildungsrate von bis zu 50 % aufzeigen (Roten und Meier 2014). In den Arbeiten von Nazif et al. und Urena et al. werden die Rückbildungen der linksventrikulären Reizleitungsstörungen nach TAVI mit einer Häufigkeit von ca. 1/3 angegeben (Nazif et al. 2014, Testa et al. 2013, Urena et al. 2012). Diese Ergebnisse könnten dazu motivieren, im Falle von TAVI die Schrittmacherimplantation zurückhaltender vorzunehmen und ggf. mehr „Geduld“ zu wahren beim Auftreten postprozeduraler Reizleitungsverzögerungen, jedoch stehen dieser Annahme Daten aus Arbeitsgruppen um Urena et al. und Testa et al. gegenüber, die aufzeigen konnten, dass bei Patienten mit persistierendem LSB ohne Schrittmacherversorgung, häufigere Synkopen und AV-Block III°-Episoden auftraten (Testa et al. 2013, Urena et al. 2012). Dieser Aspekt könnte wiederum ein Grund für eine präventive Schrittmacherimplantation nach TAVI sein. Denn auch wenn die o. g. Untersuchungen über eine Rückbildung der linksventrikulären Reizleitungsstörungen im Verlauf berichten, so können die Patienten bis zur Ausheilung von den o. g. Problemen betroffen sein. Passend zu dieser Problematik zeigen Untersuchungen, dass der neu aufgetretene Linksschenkelblock neben einer erhöhten Schrittmacherpflichtigkeit auch mit einer erhöhten Mortalität und fehlenden Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion nach TAVI einher zu gehen scheint (Schymik et al. 2015, Weber et al. 2015, Nazif et al. 2014, Houthuizen et al. 2012, Piazza et al. 2008a). Aber auch hier ist die Datenlage recht widersprüchlich. So konnte eine Analyse der PARTNER Studie von Nazif et al. den neu aufgetretenen Linksschenkelblock nach TAVI zwar mit einer erhöhten Schrittmacher-Implantation assoziieren, jedoch keine erhöhte 1-Jahres-Mortalität aufzeigen und ebenso wenig mit erhöhten kardiovaskulären Folgeerkrankungen in Zusammenhang bringen (Nazif et al. 2014).

Das Auftreten eines isolierten Rechtsschenkelblocks im EKG wird im Allgemeinen als benigne Überleitungsstörung bewertet. Im Rahmen des perkutanen Aortenklappenersatz scheint er jedoch einen starken Einfluss auf die Entwicklung eines kompletten AV-Blocks nach TAVI zu haben, und somit ein Prädiktor für eine Schrittmacherimplantation zu sein (Martinez-Selles et al. 2015, Breithardt G. und Breithardt OA. 2012, Erkapic et al. 2010). Dies wurde anhand einer Metanalyse, die 41 Studien mit > 11000 Patienten einschloss im Jahr 2014 von Siontis und Mitarbeitern dargestellt (Siontis et al. 2014). In der Mehrzahl der Studien war hauptsächlich die selbstexpandierende CoreValve-Klappe von Medtronic im Fokus der Analyse (Calvi et al. 2012, Liang et al. 2012, Koos et al. 2011, Erkapic et al. 2010, Ferreira et al. 2010, Roten et al. 2010, Piazza et al. 2008b). Jedoch auch für die Edwards Sapien-Klappen XT und S3 konnte anhand aktueller Studienlage ein signifikanter Zusammenhang zwischen vorbestehendem Rechtsschenkelblock und einer postprozeduralen Schrittmacherpflicht belegt werden. So lag bei Husser et al. 2016 die Schrittmacherimplantationsrate für die Edwards Sapien XT und S3 bei Patienten mit einem vorbestehenden Rechtsschenkelblock bei 35 % vs. 8 % ohne vorbestehenden Rechtsschenkelblock ($p < 0,001$) (Husser et al. 2016).

Auch anhand der von uns ausgewerteten Daten konnte gezeigt werden, daß durch einen vorbestehenden Rechtsschenkelblock eine erhöhte Inzidenz zur Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI besteht. Sowohl in der Einzelfaktorenanalyse (26,8 % vs. 6,8 %, $p < 0,001$) als auch in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse (odds ratio 5,37 %, 95 % CI 2,78–10,38, $p < 0,01$) konnte er als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Schrittmacherimplantation nach TAVI ermittelt werden.

Ebenso wurde anhand mehrerer Datenerhebungen ein vorbestehender AV-Block als unabhängiger Prädiktor dargestellt (Siontis et al. 2014). Hier zeigte sich anhand unserer Datenerhebung kein Hinweis ($p = 0,186$).

Anhand von >15 Studien bis zum Jahr 2014 (Siontis et al. 2014, Ledwoch et al. 2013, Schroeter et al. 2012, Bleiziffer et al. 2010) bestätigte sich in der Metaanalyse von der Arbeitsgruppe um Siontis et al., dass Vorhofflimmern ein unabhängiger Risikofaktor für eine spätere Schrittmacherimplantation zu sein scheint. Ebenso konnte die Arbeitsgruppe von Husser et al. 2016 gehäuft Vorhofflimmern bei den Patienten finden, die eine Schrittmacherpflichtigkeit entwickelten. Jedoch konnte Vorhofflimmern hierbei nicht als unabhängiger Risikofaktor ermittelt werden (Husser et al. 2016).

Die Patienten unseres Kollektivs wiesen Vorhofflimmern zu 34,5 % im Schrittmacherkollektiv vs. 22,9 % im Nicht-Schrittmacherkollektiv auf. In der multivariaten Regressionsanalyse konnte Vorhofflimmern jedoch nicht als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden ($p=0,12$, odds ratio 0,64, 95 % CI 0,37-1,13).

4.3 Limitationen der Studie

Die erhobenen Daten stammen aus einem nicht selektierten Patientenkollektiv. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 2 Jahren wurde sich nicht auf einen bestimmten Klappentyp konzentriert, so dass es keine spezifische Selektion diesbezüglich gibt, wie es in den meisten vorliegenden Studiendaten der Fall ist. Das Studiendesign erfolgte nicht randomisiert. Ebenso fand keine Nachbeobachtung der Patienten statt.

Dennoch konnten in der Arbeit Prädiktoren ausgemacht werden und einige der in der Literatur durch große Studien ausgemachten Risikofaktoren durch das große Kollektiv bestätigt werden.

4.4 Schlussfolgerung

Die Entwicklung einer Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI geht einher mit einer längeren Hospitalisierung der Patienten und höheren Kosten durch eine längere Telemonitorüberwachung. (Chevreul et al. 2013). Daher ist es von großem Interesse, mögliche Prädiktoren für die Entstehung schwerwiegender Reizleitungsstörungen zu analysieren, um hier gezielt anzusetzen und das Risiko für die betroffenen Patienten besser kalkulieren zu können. Hier setzt auch unsere Studie an, die trotz der methodischen Einschränkungen Hinweise auf mögliche Prädiktoren für die Entwicklung einer Schrittmacherpflichtigkeit anhand eines großen unselektierten Patientenkollektivs gibt. Es konnten die Prädiktoren wie der vorbestehende Rechtsschenkelblock und die Verwendung der CoreValve-Klappe mit statistischer Signifikanz bestätigt werden, die auch in der aktuellen Literatur beschrieben sind. Des Weiteren zeigte sich in unserer Studie der transfemorale Zugangsweg als Prädiktor für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI. Interessanterweise konnte darüber hinaus ein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne postprozedurale Schrittmacherpflicht für die Einnahme von Digitalispräparaten in der Dauermedikation der Patienten aufgezeigt werden, was die aktuelle Diskussion des Einsatzes von Herzglykosiden bei Patienten mit hochgradiger Aortenstenose weiter unterstützt.

Der postprozedurale Linksschenkelblock als möglicher Prädiktor für eine erhöhte Schrittmacherpflicht nach TAVI konnte anhand unserer Daten statistisch nicht belegt werden. In der aktuellen Literatur wird dies kontrovers diskutiert. Da möglicherweise die Anzahl der postprozeduralen Linksschenkelblöcke aufgrund fehlender oder nicht einheitlicher Dokumentationspraktiken zu wenig erfasst wird, erscheint es empfehlenswert einen Leitfaden für eine einheitliche postprozedurale EKG-Dokumentation zu erstellen, der eine Standardisierung und bessere Vergleichbarkeit der Daten ermöglicht.

Es fehlen ebenfalls einheitliche Richtlinien zur klaren Indikation für die Schrittmacherimplantation nach TAVI. Bisher gelten aufgrund der Richtlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft lediglich der AV-Block III° und AV-Block II°, Typ 2, als klare Indikation für eine Schrittmacherimplantation (Brignole et al. 2013). Es stellt sich die Frage, wann und für welche Patienten eine frühzeitige Schrittmacherimplantation sinnvoll ist. Ebenso ist es wünschenswert, weitere Studien über die Schrittmacheraktivität bei den Patienten in Follow-Up-Kontrollen zu gewinnen, um herauszufinden, wer von den schrittmacherversorgten Patienten diesen dauerhaft benötigt.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der beachtlichen positiven Ergebnisse von TAVI bei Hochrisikopatienten in den vergangenen Jahren hat sich die interventionelle Kardiologie zum Ziel gesetzt, das Verfahren einem breiteren Patientenkollektiv, insbesondere auch jüngeren Patienten mit niedrigerem Risikoprofil, zugänglich zu machen. Ein Problem des perkutanen Aortenklappenersatzes ist jedoch weiterhin die Entwicklung von Reizleitungsstörungen, die bis zu einer Schrittmacherimplantation führen können. Dies ist einerseits durch die anatomische Nähe der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstrakts zum atrioventrikulären Knoten zu erklären, der bei der Prozedur mechanischen Belastungen ausgesetzt ist, andererseits scheint es auch weitere unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Schrittmacherpflicht im Rahmen von TAVI zu geben. Hierzu bietet die aktuelle Studienlage bereits einige hervorragende Daten, die jedoch meist an hochselektierten Patientenkollektiven gewonnen wurden, oft auch widersprüchlich sind und somit weiterer Bestätigung bedürfen.

Daher wurden im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse alle Patienten eingeschlossen, die in den Jahren 2012 und 2013 im TAVI-Zentrum Karlsruhe (TAVIK) einem perkutanen Aortenklappenersatz zugeführt wurden. Das Patientenkollektiv umfasste 542 Patienten mit nahezu ausgeglichenem Anteil an Männern und Frauen, das für die weitere Datenanalyse in zwei Kollektiven einander gegenübergestellt wurde: Patienten mit Schrittmacherimplantation im Rahmen von TAVI ($n=84$) und Patienten ohne eine Schrittmacherimplantation ($n=458$).

15,5 % der eingeschlossenen Patienten erhielten im Rahmen des perkutanen Aortenklappenersatzes einen Schrittmacher.

Unsere Erhebung konnte mehrere aktuell in der Literatur beschriebene unabhängige Prädiktoren bestätigen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven für die Einnahme von Digitalis, der sich auch in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse bestätigen ließ ($p=0,025$, odds ratio 2,64, 95 % CI 1,13-6,19). Darüber hinaus zeigten sich in unserem Fall der vorbestehende Rechtsschenkelblock ($p<0,01$, odds ratio 5,19, 95 % CI 2,68-10,05), die Verwendung selbstexpandierender Klappen ($p<0,01$, odds ratio 3,56, 95 % CI 2,12-5,94) und der transfemorale Zugangsweg ($p=0,034$, odds ratio 1,97, 95 % CI 1,05-3,67) als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Schrittmacherpflicht nach TAVI.

Bezugnehmend auf die Fragestellung dieser Arbeit, eine Empfehlung zur präventiven Schrittmacherimplantation für Patienten mit bestimmten Risikofaktoren vornehmen zu können, scheint derzeit aufgrund der aktuellen Datenlage und auch den Ergebnissen dieser Analyse keine einheitliche Antwort möglich. Es kann weiterhin nur eine hohe Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer postprozeduralen Schrittmachpflichtigkeit nach TAVI angenommen werden, wenn der Patient ein bestimmtes Risikoprofil aufweist und mit einem bestimmten Klappentyp versorgt wird, jedoch zeigen die Daten vieler Studien, dass auch hier die Möglichkeit einer Rückbildung der entstandenen Reizleitungsstörungen gegeben ist. Andererseits scheint es unmöglich, den Zeitraum der möglichen Rückbildung der Reizleitungsstörung abwarten zu können, da dieser Monate dauern kann und für diesen Zeitraum eine Schrittmacherversorgung der Patienten vonnöten ist. Um die Frage sicherer beantworten zu können, müssten gezielte Studien mit Patienten eines bestimmten Risikoprofils und bestimmten Klappentyps erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stöcker B, Gordian K, Merten C, Richardt D, Toelg R, Richardt G (2012): Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 109(4), 581-586

Abe H, Nakatani S, Kanzaki H, Iwahashi N, Hasegawa T, Kitakaze M, Miyatake K (2011): Effects of aortic valve replacement on left ventricular dyssynchrony in aortic stenosis with narrow QRS complex. *J Am Soc Echocardiogr* 24, 1358-1364

Ablaza SG, Blanco G, Maranhao V, Morse DP, Nichols HAT (1968): Calcific aortic valvular disease associated with complete heart block. Case reports of successful correction. *Dis Chest* 54(5), 457-460

Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ (2014): Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 371, 967-968

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF (2013): The anatomy of the conduction system: implication for the clinical cardiologist. *J Cardiovasc Transl Res* 6(2), 187-196

Bagur R, Rodés-Cabau J, Gurvitch R, Dumont É, Velianou JL, Manazzoni J, Toggweiler S, Cheung A, Ye J, Natarajan MK (2012): Need for permanent pacemaker as a complication of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis and similar baseline electrocardiographic findings. *JACC Cardiovasc Interv* 5(5), 540-551

Bekeredjian R, Krumdorf U, Chorianopoulos E, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, Rottbauer W (2010): Usefulness of percutaneous aortic valve implantation to improve quality of life in patients >80 years of age. *Am J Cardiol* 106, 1777-1781

Bjerre Thygesen J, Loh PH, Cholteesupachai J, Franzen O, Søndergaard L (2014): Reevaluation of the indications for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol* 26(2), 94-99

Blase A, Carabello MD (2002): Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 346, 677-682

Bleiziffer S, Ruge H, Hörer J, Hutter A, Geisbüsch S, Brockmann G, Mazzitelli D, Bauernschmitt R, Lange R (2010): Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 3(5), 524-530

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT (2006): ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* **48**(3), e1-148

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT (2008): 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* **118**(15), e523-e661

Breithardt G, Breithardt OA (2012): Left bundle branch block, an old-new entity. *J Cardiovasc Transl Res* **5**(2), 107-116

Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM (2013): 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* **34**(29), 2281-2329

Bruschi G, Fratto P, De Marco F, Oreglia J, Colombo P, Botta L, Cannata A, Moreo A, De Chiara B, Lullo F (2010): The trans-subclavian retrograde approach for transcatheter aortic valve replacement: single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* **140** (4), 911-915, 915.e1-2

Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, Pilgrim T, Gloekler S, Khattab AA, Huber C (2012): Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* **60**(6), 493-501

Calvi V, Conti S, Pruiti GP, Capodanno D, Puzzangara E, Tempio D, Grazia AD, Ussia GP, Tamburino C (2012): Incidence rate and predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis. *J Intervent Card Electrophysiol* **34**(2), 189-195

Campeau L (1976): Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* **54**(3), 522-523

- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR (2003): ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 42(5), 954-970
- Chevreur K, Brunn M, Cadier B, Haour G, Eltchaninoff H, Prat A, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, Jung B, Donzeau-Gouge P, Tribouilloy C, Debrux JL, Pavie A, Gilard M, Gueret P, FRANCE registry investigators (2013): Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Arch Cardiovasc Dis* 106(4), 209-219
- Clavel MA, Webb JG, Rodes-Cabau J, Masson JB, Dumont E, De Laroche R, Doyle D, Bergeron S, Baumgartner H, Burwash IG (2010): Comparison between transcatheter and surgical prosthetic valve implantation in patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation* 122, 1928-1936
- Colombo A, Latib A (2012): Left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation: inconsequential or clinically important endpoint? *J Am Coll Cardiol* 60, 1753-1755
- Cribier A (2012): Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis* 105(3), 146-152
- Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B (1986): Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1 (8472), 63-67
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB (2002): Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case descriptions. *Circulation* 106(24), 3006-3008
- Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, Tapiero S, Litzler PY, Bessou JP, Babaliaros V (2006): Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol* 47(6), 1214-1223
- Dawkins S, Hobson AR, Kalra PR, Tang AT, Monro JL, Dawkins KD (2008): Permanent pacemaker implantation after isolated aortic valve replacement: incidence, indications, and predictors. *Ann Thorac Surg* 85(1), 108-112
- Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, Saravanan DM, Levy RD, Bridgewater B, Kadir I (2011): Conventional aortic valve replacement for high-risk aortic stenosis patients not suitable for transcatheter aortic valve implantation: feasibility and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 40(3), 743-748

- Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, Biviano A, Garan H, Douglas PS, Kapadia S, Babaliaros V, Herrmann HC, Szeto WY (2015): Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 101(20), 1665-1671
- El-Khally Z, Thibault B, Staniloae C, Theroux P, Dubuc M, Roy D, Guerra P, Macle L, Talajic M (2004): Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 94, 1008-1011
- Erkagic D, Kim WK, Weber M, Möllmann H, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Pajitnev DJ, Rixe J, Neumann T, Kuniss M (2010): Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *Europace* 12, 1188-1190
- Ewert P, Horlick, E, Berger, F (2011): First implantation of the CE-marked transcatheter Sapien pulmonic valve in Europe. *Clin Res Cardiol* 100(1), 85-87
- Ferreira ND, Caeiro D, Adão L, Oliveira M, Gonçalves H, Ribeiro J, Teixeira M, Albuquerque A, Primo J, Braga P (2010): Incidence and predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding bioprosthesis. *Pacing Clin Electrophysiol* 33(11), 1364-1372
- Fighali SF, Avendano A, Elayda MA, Lee VV, Hernandez C., Siero V., Leachman RD., Cooley DA (1995): Early and late mortality of patients undergoing aortic valve replacement after previous coronary bypass graft surgery. *Circulation* 92(9 Suppl), II 163-II 168
- Figulla L, Neumann A, Figulla HR, Kohlert 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(4), 265-276
- Fraccaro C, Buja G, Tarantini G, Gasparetto V, Leoni L, Razzolini R, Corrado D, Bonato R, Basso C, Thiene G (2011): Incidence, predictors and outcome of conduction disorders after transcatheter self-expandable aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 107(5), 747-754
- Fraccaro C, Napodano M, Tarantini G (2013): Conduction disorders in the setting of transcatheter aortic valve implantation: a clinical perspective. *Catheter Cardiovasc Interv* 81(7), 1217-1223
- Frank S, Johnson A, Ross J Jr (1973): Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J* 35(1), 41-46
- Franzoni I, Latib A, Maisano F, Costopoulos C, Testa L, Figini F, Giannini F, Basavarajiah S, Mussardo M, Slavich M (2013): Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the Corevalve versus Edwards valve. *Am J Cardiol* 112(4), 554-559

- Georgiadou P, Kontodima P, Sbarouni E, Karavolias GK, Smirli A, Xanthos T, Troupis T, Khouri M, Papadimitriou L, Voudris V (2011): Long term quality of life improvement after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 162(2), 232-237
- Ghadimi K, Patel PA, Gutsche JT, Sophocles A, Anwaruddin S, Szeto WY, Augoustides JG (2013): Perioperative conduction disturbances after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27, 1414-1420
- Godin M, Eltchaninoff H, Furuta A, Tron C, Anselme F, Bejar K, Sanchez-Giron C, Bauer F, Litzler PY, Bessou JP (2010): Frequency of conduction disturbances after transcatheter implantation of an Edwards Sapien aortic valve prosthesis. *Am J Cardiol* 106(5), 707-712
- Goldman BS, Hill TJ, Weisel RD, Scully HE, Mickleborough LL, Pym J, Baird RJ (1984): Permanent cardiac pacing after open heart surgery: acquired heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 7(3 Pt 1), 367-371
- Gonska B, Seeger J, Rodewald C, Scharnbeck D, Rottbauer W, Wöhrle J (2017): Transfemoral valve-in-valve implantation for degenerated bioprosthetic aortic valves using the new balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve Catheter. *Cardiovasc Interv* 88(4), 636-643
- Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF (1989): Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 79(4), 845-853
- Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S (2005): First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 66(4), 465-469
- Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, Sauren B, Mohr FW, Walther T, Zickmann B (2007): Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second and current third generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30 day outcome. *J Am Coll Cardiol* 50(1), 69-76
- Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, De Wolf D, Petit J, Narayanswami S, Laser KT (2013): Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN™ pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol* 102(2), 119-128
- Habib G, Lancelotti P, Antunes M, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, Dulgheru R, Wl Khoury G, Erba PA, Iung B (2015): ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36(44), 3075-3128

- Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V, Terres W, Voelker W (2008): Diagnostic heart catheterization. *Clin Res Cardiol* 97(8), 475-512
- Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW (2005): Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 64(3), 322–326.
- Hassan WM (2010): Transcatheter percutaneous aortic valve implantation: The dream has become a reality. *Ann Saudi Med* 30(3), 183-186
- Herzbericht: <https://dgk.org/pressemitteilungen/herzbericht-2016/herzklappen-schonende-katheter-gestuetzte-implantation-immer-haeufiger-und-sicherer-alternative-zur-herzchirurgischen-operation-nicht-nur-fuer-sehr-alte-menschen/>; Zugriff am 26.06.2017
- Heyndrickx GR, Vilaine JP, Knigh DR & Vatner SF (1985): Effects of altered site of electrical activation on myocardial performance during inotropic stimulation. *Circulation* 71(5), 1010-1016
- Hoffmann R, Arbeitsgruppe Kardiovaskulärer Ultraschall der DGK (2004): Position paper on quality standards in echocardiography. *Z Kardiol* 93(12), 975-986
- Hoffmann R, Herpertz R, Lotfipour S, Aktug Ö, Brehmer K, Lehmacher W, Autschbach R, Marx N, Lotfi S (2012): Impact of a new conduction defect after transcatheter aortic valve implantation on left ventricular function, *JACC Cardiovasc Interv* 5(12), 1257-1263
- Hoppe UC, Erdmann E (2002): Chronische Herzinsuffizienz - Stellenwert der biventrikulären Stimulation. *Dtsch Med Wochenschr* 127, 677-681
- Houthuizen P, Van Garsse LA, Poels TT, de Jaegere P, van der Boon RM, Swinkels BM, Ten Berg JM, van der Kley F, Schalij MJ, Baan J Jr (2012): Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation* 126(6), 720-728
- Houthuizen P, van der Boon RM, Urena M, Van Mieghem N, Brueren GB, Poels TT, Van Garsse LA, Rodés-Cabau J, Prinzen FW, de Jaegere P (2014): Occurrence, fate and consequences of ventricular conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2(10), 1142-1150
- Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, Kasel AM, Kastrati A, Schunkert H, Hengstenberg C (2016): Predictors of permanent pacemaker implantations and new-onset conduction abnormalities with the SAPIEN 3 balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv* 2(3), 244-254
- Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf 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(13), 1231-1243

Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf 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(24), 2714-2720

IQTIG-Report: <https://iqtig.org/downloads/ergebnisse/qualitaetsreport/IQTIG-Qualitaetsreport-2015.pdf>; Zugriff am 26.06.2017

Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, Takasu J, Detrano R, O'Brien KD (2007): Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 50(3), 412–420

Kaden JJ (2006): Pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. *Herz* 31(7), 620-628

Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, Thielmann M, Kühl H, Peters J, Jakob HG (2009): Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz* 34(5), 398-408

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. *J Am Coll Cardiol* 60(15), 1438-1454

Katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, Bertoni AG, Budoff MJ, O'Brien KD (2006): Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 113(17), 2113–2119

Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S, Girdauskas E, Treede H, Schröfel H, Thielmann M, Walther T (2015): First registry results from the newly approved ACURATE TA™ TAVI system. *Eur J Cardiothorac Surg* 48(1), 137-141

Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, Spence MS, Brown S, Khan SQ, Walker N (2011): Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation* 123(9), 951-960

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(18), 1686–1695

Koos R, Mahnken AH, Dohmen G, Brehmer K, Günther RW, Autschbach R, Marx N, Hoffmann R (2011): Association of aortic valve calcification severity with the degree of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 150(2), 142–145

- Kvidal P, Bergström R, Hörte LG, Ståhle E (2000): Observed and Relative Survival After Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 35(3), 747-756
- Laborde J, Borenstein N, Behr L, Farah B, Fajadet J (2006): Percutaneous implantation of the Corevalve aortic valve prosthesis for patients presenting high risk for surgical valve replacement. *EuroIntervention* 1(4), 472-474
- Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, Kuck KH, Linke A, Nickenig G, Krülls-Münch J, Vöhringer M, Hambrecht R, Erbel R (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(4), E569-577
- Lee SJ, McCulloch C, Mangat I, Foster E, De Marco T, Saxon LA (2003): Isolated left bundle branch block and the left ventricular dysfunction. *J. Card Fail* 9(2), 87-92
- Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, Nataf P, Thomas M, Schächinger V, De Bruyne B, Eltchaninoff H, Thielmann M, Himbert D (2011): One year follow-up of the multi-center European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 32(2), 148-157
- 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(17), 1597–1607
- Liang M, Devlin G, Pasupati S (2012): The incidence of transcatheter aortic valve implantation-related heart block in self-expandable Medtronic CoreValve and balloon expandable Edwards Valves. *J Invasive Cardiol* 24(4), 173-176
- 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(6), 591-596
- Lim GB (2014): Valvular disease: implications of new-onset conduction abnormalities after TAVI. *Nat Rev Cardiol* 11(3), 127
- 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(18), 1696-1704
- Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G (2015): Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin Res. Cardiol* 104(1), 1-12

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14), 1787-1847
- Melek M, Esen O, Esen AM, Barutcu I, Onrat E, Kaya D (2006): Tissue Doppler evaluation of intraventricular asynchrony in isolated left bundle branch block. *Echocardiography* 23(2), 120-126
- Minha S, Magalhaes MA, Barbasch IM, Ben-Dor I, Dvir D, Okubagzi PG, Chen F, Torguson R, Kent KM, Suddath WO (2014): Impact of previous coronary artery bypass grafting on patients undergoing transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis. *Am J Cardiol* 113(7), 1222-1227
- Moreno R, Dobarro D, López de Sá E, Prieto M, Morales C, Calvo Orbe L, Moreno-Gomez I, Filgueiras D, Sanchez-Recalde A, Galeote G (2009): Cause of complete atrioventricular block after percutaneous aortic valve implantation: insights from a necropsy study. *Circulation* 120(5), e29-e30
- Mouillet G, Lellouche N, Yamamotoi M, Oguri A, Dubois-Rande JL, Van Belle E, Gilard M, Laskar M, Teiger E (2015): Outcomes following pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve (®) devices: Results from the FRANCE 2 Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 86(3), E158-166
- Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, Kapadia S, Babaliaros V, Rodés-Cabau J, Szeto WY, Jilaihawi H, Fearon WF, Dvir D (2014): Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience, *Eur Heart J* 35(24), 1599-1607
- Neragi-Miandoab S, Michler RE (2013): A review of most relevant complications of transcatheter aortic valve implantation. *ISRN Cardiol* 2013, 1-12
- NHLBI (1991): Balloon Valvuloplasty Registry: Percutaneous balloon aortic valvuloplasty: Acute and 30-day follow up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 84(6), 2383-2397
- Nuis RJ, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugeness AM, Cheng J, Piazza N, van Domburg RT, Serruys PW (2011): Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 32(16), 2067-2074
- Odell JA, Mulaany CJ, Schaff HV, Orszulak TA, Dlay RC, Morris JJ (1996): Aortic valve replacement after previous coronary artery bypass grafting. *ANN Thorac Surg* 62(5), 1424-1430

- O'Gara P, Braunwald E: Valvular Heart Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Hrsg. Harrison's principles of internal medicine, 17th edition, USA: The McGraw-Hill Companies, 2008: 1465-1480
- O'Neill WW (1991): Predictors of long survival after percutaneous aortic valvuloplasty: Report of the Mansfield scientific aortic valvuloplasty registry. *J Am Coll Cardiol* 17(1), 193-198
- Otto CM (2006): Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 47(11), 2141-2151
- Otto CM (2008): Calcific aortic stenosis-time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 359(13), 1395-1398
- Pai RG, Varadarajan P, Razzouk A (2008): Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction. *Ann Thorac Surg* 86(6), 1781-1789
- Pereira E, Ferreira N, Caeiro D, Primo J, Adão L, Oliveira M, Gonçalves H, Ribeiro J, Santos E (2013): Transcatheter aortic valve implantation and requirements of pacing over time. *Pacing Clin Electrophysiol* 36(5), 559-569
- Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, Afridi I, Blackstone EH, Stewart WJ, McCarthy PM, Thomas JD, Asher CR (2002): Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 39(8), 1356-1363
- Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, Kint PP, Maugenest AM, Anderson RH, de Jaegere PP, Serruys PW (2008 a): Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve. *JACC Cardiovasc Interv* 1(3), 310-316
- Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, Ramondo A, Ussia G, Wenaweser P, Windecker S (2008 b): Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) CoreValve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *Eurointervention* 4(2), 242-249
- Pohle K, Mäffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S (2001): Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 104(16), 1927-1932
- Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J Jr, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J (2014): Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol* 63(19), 1972-1981

Presstext DGK 01/2017, siehe Herzbericht 2016

Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, Thourani VH, Williams M, Zajarias A, Rihal CS, Brown DL, Smith CR, Leon MB (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 Trial (Cohort A). *J Am Coll Cardiol* 60(6), 548-558

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(6), 816-822

Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, Vahanian A, Bonow RO, O'Neill W (2008): Percutaneous and minimally invasive valve procedures – a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia, council on clinical cardiology, functional genomics and translation biology interdisciplinary working group, and quality of care and outcomes research interdisciplinary working group. *Circulation* 117(3), 1750-1767

Ross J Jr, Braunwald E (1968): Aortic stenosis. *Circulation* 38(1 Suppl), 61-67

Roten L, Meier B (2014): Left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation: still a matter of concern? *JACC Cardiovasc Interv* 7(2), 137-139

Roten L, Wenaweser P, Delacrétaz E, Hellige G, Stortecky S, Tanner H, Pilgrim T, Kadner A, Eberle B, Zwahlen M (2010): Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 106(10), 1473-1480

Sasayama S, Ross J Jr, Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB (1976): Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 38(3), 172-178

Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, Maisano F, Bruschi G, Latib A, Bijuklic K (2014): Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol* 63(8), 763-768

Schroeter T, Linke A, Haensig M, Merk DR, Borger MA, Mohr FW, Schuler G (2012): Predictors of permanent pacemaker implantation after Medtronic CoreValve bioprosthesis implantation. *Europace* 14(12), 1759-1763

Schwarz F, Baumann P, Manthey J, Hoffmann M, Schuler G, Mehmel HC, Schmitz W, Kübler W (1982): The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 66(5), 1105-1110

Schymik G, Tzamalīs P, Bramlage P, Heimeshoff M, Würth A, Wondraschek R, Gonska BD, Posival H, Schmitt C, Schröfel H (2015): Clinical impact of an new left-bundle branch block following TAVI implantation: 1-year results of the TAVIK cohort. *Clin Res Cardiol* 104(4), 351-362

- Sedaghat A, Sinning JM, Werner N (2013): First experience with a new balloon-expandable and recollapsible vascular sheath in transfemoral percutaneous aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 82(4), E613-616
- Seiffert M, Sinning JM, Meyer A, Wilde S, Conradi L, Vasa-Nicotera M, Ghanem A, Kempfert J, Hammerstingl C, Ojeda FM (2014): Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 103(8), 631-640
- Seiffert M, Conradi L, Kloth B, Koschyk D, Schirmer J, Schnabel RB, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H (2015): Single-centre experience with next-generation devices for transapical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 47(1), 39-45
- Simms AD, Hogarth AJ, Hudson EA, Worsnop VL, Blackman DJ, O'Regan DJ, Tayebjee MH (2013): Ongoing requirement for pacing post-transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 17(2), 328-333
- Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, Wenaweser P, Windecker S (2014): Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 64(2), 129-140
- Skjaerpe T, Hegrenaes L, Hatle L (1985): Noninvasive estimation of valve area in patients with aortic stenosis by Doppler ultrasound and two-dimensional echocardiography. *Circulation* 72(4), 810-818
- 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(23), 2187-2198
- Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T (1980): Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 62(3), 576-582
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM (1997): Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 29(3), 630-634
- Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, Kempfert J, Dewey T, Falk V, Mohr FW, Walther T (2011): Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 39(1), 33-37
- Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA (2009): AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 53(11), 976-981

- Tang GH, Lansman SL, Cohen M, Spielvogel D, Cuomo L, Ahmad H, Dutta T (2013): Transcatheter aortic valve replacement: current developments, ongoing issues, future outlook. *Cardiol Rev* 21(2), 55-76
- Testa L, Latib A, De Marco F, De Carlo M, Agnifili M, Latini RA, Petronio AS, Etori F, Poli A, De Servi S (2013): Clinical impact of persistent left bundle-branch block after transcatheter aortic valve implantation with CoreValve Revalving System. *Circulation* 127(12), 1300-1307
- Tzikas A, Piazza N, Geleijnse ML, Van Mieghem N, Nuis RJ, Schultz C, van Geuns RJ, Galema TW, Kappetein AP, Serruys PW (2010): Prosthesis-patient mismatch after transcatheter aortic valve implantation with the medtronic CoreValve system in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 106(2), 255-260
- Tzikas A, van Dalen BM, Van Mieghem NM, Gutierrez-Chico JL, Nuis RJ, Kauer F, Schultz C, Serruys PW, de Jaegere PP, Geleijnse ML (2011): Frequency of conduction abnormalities after transcatheter aortic valve implantation with the Medtronic-CoreValve and the effect on left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 107(2), 285-289
- Urena M, Mok M, Serra V, Dumont E, Nombela-Franco L, De Larocheilière R, Doyle D, Igual A, Larose E, Amat-Santos I (2012): Predictive factors and long-term clinical consequences of persistent left bundle branch block following transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *J Am Coll Cardiol* 60(18), 1743-1752
- Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Immè S, Briales JH (2014): Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation* 129(11), 1233-1243
- Ussia GP, Scarabelli M, Mulè M, Barbanti M, Sarkar K, Cammalleri V, Immè S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S (2011): Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 108(12), 1772-1776
- Vahanian A, Otto CM (2010): Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 31(4), 416-423
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, 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. *Eur Heart J* 28(2), 230-268

- Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 33(19), 2451-2496
- Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH (2015): Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 36(28), 1831-1838
- van der Boon RM, Nuis RJ, Van Mieghem NM, Jordaens L, Rodés-Cabau J, van Domburg RT, Serruys PW, Anderson RH, de Jaegere PP (2012): New conduction abnormalities after TAVI-frequency and causes. *Nat Rev Cardiol* 2(8), 454-463
- van der Boon RM, Van Mieghem NM, Theuns DA, Nuis RJ, Nauta ST, Serruys PW, Jordaens L, van Domburg RT, de Jaegere PP (2013): Pacemaker dependency after transcatheter aortic valve implantation with the self-expanding Medtronic CoreValve System. *Int J Cardiol* 168(2), 1269-1273
- Vernooy K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, Prinzen FW (2005): Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005 26(1), 91- 98
- Webb JG, Pasupati S, Achtem L, Thompson CR (2006): Rapid pacing to facilitate transcatheter prosthetic heart valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 68(2), 199-204
- Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D (2007): Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high risk patients with aortic stenosis. *Circulation* 116(7), 755-763
- Weber M, Brüggemann E, Schueler R, Momcilovic D, Sinning JM, Ghanem A, Werner N, Grube E, Schiller W, Mellert F (2015): Impact of left ventricular conduction defect with or without need for permanent right ventricular pacing on functional and clinical recovery after TAVR. *Clin Res Cardiol* 104(11), 964-974
- Wenaweser P, Windecker S (2008): Acute coronary syndromes: management and secondary prevention. *Herz* 33(1), 25-37
- Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA, Kadner A, Buellesfeld L, Gloekler S, Meier B (2011): Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Euro Interv* 7(5), 541-548
- Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P, Heine T, Kottenberg E, Massoudy P, Kamler M, Peters J, Erbel R, Jakob H (2009): Erfahrungen und Lernkurve mit der transapikalen Aortenklappenimplantation. *Herz* 34(5), 388-397

Wilczek K, Regula R, Bujak K, Chodor P, Długaszek M, Gasior M, (2016): Conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation procedures – predictors and management. *Adv Interv Cardiol* 12(3), 203-211

Yater WM and Cornell VH (1935): Heart block due to calcareous lesions of the bundle of His. Review and report of a case with detailed histopathologic study. *Ann Int Med* 8, 777

Zannad F, Huvelle E, Dickstein K, van Veldhuisen DJ, Stellbrink C, Køber L, Cazeau S, Ritter P, Maggioni AP, Ferrari R (2007): Left bundle branch block as a risk factor for progression to heart failure. *Eur J Heart Fail* 9(1), 7-14

Danksagung

Für die Überlassung des Themas sowie die hervorragende Betreuung bin ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Bernd-Dieter Gonska zu besonderem Dank verpflichtet. Seinem Interesse und der allzeit gewährten Unterstützung ist der Abschluss dieser Arbeit zu verdanken.

Des Weiteren geht mein Dank an Dr. med. A. Würth für die fachliche Unterstützung bei der Erhebung der Daten.

[Geben Sie Text ein]
