

**Perkutanes vs. chirurgisches Management bei Patienten und Patientinnen mit schwerer symptomatischer Aortenstenose und koronarer Herzkrankheit — eine retrospektive 30-Tage Outcome Analyse**

eingereicht von

**Karl-Patrik Kresoja**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinikum für Innere Medizin – Abteilung Kardiologie**

unter der Anleitung von

**PD Dr. Albrecht Schmidt**

**Univ. Prof. Dr. Heinrich Mächler**

Graz, 12. November 2015

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 12. November 2015*

*Karl-Patrik Kresoja eh*

## DANKSAGUNG

*An erster Stelle möchte ich meinem Diplomarbeitsbetreuer Albrecht Schmidt für die geduldige und kompetente Betreuung dieser Arbeit bedanken. Nicht nur hat er diese Diplomarbeit betreut, sondern auch als Mentor hat er mich Vieles gelehrt, was ich heute weiß.*

*Weiters möchte ich Heinrich Mächler danken, welcher sich freundlicherweise dazu bereit erklärt hat, diese Arbeit mit zu betreuen.*

*Meinen Eltern, Davor und Natalija, bin ich dankbar, da ohne sie meine lehrreiche Studienzeit in Graz so nicht möglich gewesen wäre und sie mich stets unterstützten.*

*Meinem guten Freund Stefan danke ich für viele augenöffnenden Diskussionen und so manch böartigen Kommentar!*

*Mein größter Dank gilt jedoch meiner lieben Sophie, die mich fünf wundervolle Jahre nicht nur durch das Studium begleitet hat und der mindestens ein halbes Medizinstudium und die Rechtschreibung dieser Arbeit gebührt!*

*Meinen herzlichsten Dank!*

## Abstract

**Aims** Concomitant significant coronary artery disease (CAD) is frequent in patients with severe aortic stenosis. An area of uncertainty exists around the management of these patients. So far, the impact of a percutaneous treatment strategy (TAVI and PCI) on prognosis when compared to surgical valve replacement and coronary artery bypass grafting (CABG) remains unclear. In this retrospective single center study we analyzed the outcome in patients undergoing either PCI and TAVI or surgical aortic valve replacement and CABG.

**Methods and results** Between November 2010 and February 2014, 121 consecutive patients from the catheterization laboratory of the clinical department of cardiology at the medical university of Graz with the diagnosis of coexisting symptomatic severe aortic stenosis and significant CAD were included in the study. 79 patients underwent simultaneous CABG and surgical valve replacement (SURGICAL), whereas 42 patients underwent staged PCI and TAVI (PERCUTANEOUS), as advised by the heart team. Risk score assessment revealed a log. Euro-SCORE of 19.5% for the PERCUTANEOUS group vs. 10.7% for the SURGICAL group ( $p < 0.0001$ ), similar differences were observed for Euro-SCORE II (9.9% vs. 5.1%,  $p < 0.0001$ ) and STS score (8.3% vs. 4.4%,  $p < 0.0001$ ). The PERCUTANEOUS group was characterized by a higher NYHA-classification (2.83 vs. 2.15,  $p < 0.001$ ), and atrial fibrillation was more common among patients scheduled for TAVI and PCI (53.6% vs 24.1%  $p < 0.003$ ). Clinical outcome at 30 days showed no significant differences in terms of overall mortality (4.88% PERCUTANEOUS vs. 5.06% SURGICAL, n.s.) and cardiovascular mortality (2.44% vs. 5.06%, n.s.). Furthermore, there was no significant difference in the occurrence of acute kidney injury (9.76% PERCUTANEOUS vs. 15.19% SURGICAL,  $p = 0.5732$ ) and major stroke (0% vs. 0%). There was a tendency for the 30d-combined VARC safety endpoint to be lower in the PERCUTANEOUS compared to the SURGICAL group; however, this failed to reach statistical significance (9.76% vs. 21.52%,  $p = 0.1382$ ). Device success rate at 30-days was comparable in both groups with excellent valve performance in the PERCUTANEOUS group (Pmax 15.5mmHg vs. 28.75mmHg,  $p < 0.0001$ ), and without moderate or severe aortic regurgitation or need for valvular re-intervention in either group. Conduction disturbances requiring permanent pacemaker implantation were more frequent in the

PERCUTANEOUS group (24.4% vs. 7.6%,  $p=0.206$ ). However, the percutaneous TAVI/PCI strategy resulted in a significantly shorter mean stay in hospital (15.9 d PERCUTANEOUS vs. 19.2d SURGICAL;  $p=0.0257$ ) and intensive care unit (2.8d vs. 5.7d;  $p=0.0003$ ).

**Conclusion** This single-center study indicates, that a combined percutaneous TAVI/PCI-approach in patients suffering from severe aortic stenosis and CAD is safe and comparable to CABG and surgical valve replacement with respect to 30-days outcome, despite a predicted higher risk in the PERCUTANEOUS group. Prospective randomized trials are warranted to confirm these results

## Zusammenfassung

**Ziele** Eine begleitende Koronare Herzkrankheit (KHK) ist häufig bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenstenose (AST). Es ist derzeit nicht klar, wie diese Patienten und Patientinnen optimal behandelt werden sollten. Bisher gibt es wenige Arbeiten, die ein perkutanes Vorgehen (TAVI und PCI) mit einer operativen Behandlungsstrategie (AKE und CABG) für dieses Patientenkollektiv miteinander vergleichen. In der vorliegenden retrospektiven Single-Center Analyse haben wir das klinische Outcome von Patienten und Patientinnen nach TAVI und PCI gegenüber dem von Patienten und Patientinnen nach AKE und CABG untersucht.

**Methoden und Resultate** 121 konsekutive Patienten und Patientinnen, die zwischen November 2010 und Februar 2014 im Herzkatheterlabor der Universitätsklinik Graz mit einer hochgradigen AST und begleitenden interventionsbedürftigen KHK diagnostiziert wurden, erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. 79 Patienten und Patientinnen unterzogen sich einer AKE mit CABG (OPERATIV), 41 Patienten und Patientinnen wurden mit TAVI und zeitnaher PCI (PERKUTAN) behandelt. Das Risikoassessment zeigte, dass für die perkutane Gruppe in unabhängig vom verwendeten Score (log. EuroSCORE (19.5% vs 10.7%,  $p < 0.0001$ ), EuroSCORE II (9.9% vs. 5.1%,  $p < 0.0001$ ) und STS Score (8.3% vs. 4.4%,  $p < 0.0001$ )) ein wesentlich höheres peri- und postoperatives Risiko als für die chirurgische Gruppe vorhergesagt wurde. Die perkutane Gruppe war charakterisiert durch eine höhere NYHA-Klassifikation (2.83 vs. 2.15,  $p < 0.0001$ ) und häufiger auftretendes Vorhofflimmern (53.6% vs. 24.1%,  $p < 0.003$ ). Die Hauptendpunkte nach 30-Tagen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gesamt-Mortalität (4.88% vs. 5.06%, n.s.) und die kardiovaskuläre Mortalität (2.44% vs. 5.06%, n.s.). Weiters gab es keinen signifikanten Unterschied bei akutee Nierenschädigung (9.76% vs. 15.19%, n.s.) und Schlaganfällen (0% vs. 0%). Der kombinierte VARC-Sicherheits-Endpunkt fiel tendenziell niedriger zugunsten der perkutanen Gruppe aus, allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (9.76% vs. 21.52%,  $p = 0.1382$ ). Die Erfolgsrate der Klappenimplantationen war in beiden Behandlungsarmen exzellent, klinisch relevante Insuffizienzen (d.h. mind. mittelgradig

oder höher) traten in keiner der beiden Gruppen auf, und es waren ebenfalls keine klappenbezogene Re-Interventionen erforderlich. Bezüglich der Klappenfunktion wiesen die TAVI Klappen einen niedrigeren maximalen Gradienten auf (15.5mmHg vs. 28.75 mmHg,  $p < 0.0001$ ). Reizleitungsstörungen, die zu einer Schrittmacherpflichtigkeit führten, waren signifikant häufiger in der perkutanen Gruppe zu beobachten. (24.4% vs. 7.6%,  $p = 0.0206$ ). Patienten und Patientinnen, die sich einer TAVI und PCI unterzogen, hatten einen im Schnitt deutlich kürzeren Krankenhausaufenthalt (15.9d vs. 19.2d,  $p = 0.0275$ ) und verbrachten signifikant weniger Tage auf der Intensivstation (2.8d vs. 5.7d,  $p = 0.0003$ ).

**Zusammenfassung** Die vorliegende Single-Center Studie zeigt, dass ein minimal-invasiver kombinierter perkutaner Eingriff aus TAVI und PCI bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger AST und begleitender KHK sicher und das 30-Tage-Outcome dem derzeitigen Goldstandard aus chirurgischem AKE und CABG zumindest vergleichbar ist, trotz eines höheren prädiktiven Eingriffsrisiko. Prospektive randomisierte Studien sind erforderlich, um diese vorläufigen Daten zu bestätigen.

Einführung .....	1
Aortenklappenstenose .....	2
Anatomie der Aortenklappe .....	2
Ätiologie der Aortenklappenstenose .....	3
Kalzifizierende Aortenstenose .....	3
Rheumatische Aortenstenose .....	3
Kongenitale Fehlbildung.....	4
Pathophysiologie der Aortenstenose .....	4
Verlauf und Prognose der Aortenstenose .....	5
Diagnostik der Aortenstenose .....	7
Klinische Präsentation .....	7
Elektrokardiogramm .....	8
Thoraxröntgen.....	9
Echokardiographie & Mehrschicht-CT.....	9
Herzkatheter.....	10
Therapie der Aortenstenose.....	11
Indikationen zum operativen Aortenklappenersatz .....	12
Indikation zur Ballonvalvuloplastie .....	13
Indikation zur Transkatheter-Aortenklappen-Implantation.....	13
SCORES - Differenzialindikation chirurgischer AKE vs. TAVI.....	13
Zugangswege für die Transkatheter Aortenklappen-Implantation .....	15
Transfemoraler Zugang.....	16
Transapikaler Zugang .....	17
Transaortaler Zugang .....	17
Subclavikulärer Zugang .....	18
Koronare Herzkrankheit.....	19
Risikofaktoren und Risikostratifizierung .....	19
Diagnostik der koronaren Herzkrankheit .....	20
Nicht-invasive Diagnostik .....	20
Invasive Diagnostik .....	21
Hibernating Myocardium.....	21
Indikationen zur Intervention.....	22
Therapiemöglichkeit .....	23
Koronare Herzkrankheit und Aortenstenose .....	25
Transkatheter Aortenklappn-Implantation – TAVI.....	26
Bestimmung der idealen Prothesengröße.....	26
Risiko Scores .....	28
TAVI und koronare Herzkrankheit.....	29
Material und Methoden.....	31

Rekrutierung des Patientenkollektivs.....	31
Einschlusskriterien.....	31
Ausschlusskriterien.....	31
Wahl der Parameter und Endpunkte.....	32
Baseline -Parameter.....	32
Prozedurale Spezifikationen.....	33
30-Tage-Daten Endpunkte.....	33
Kombinierte 30-Tage VARC-Sicherheits- und Effektivitätspunkt.....	40
Statistische Analyse.....	40
Ergebnisse.....	41
Baseline Daten.....	41
Baseline Echokardiographie und Links- Rechtsherzkatheter.....	45
Prozedurale Spezifikationen TAVI + PCI.....	49
Prozedurale Spezifikationen AVR + CABG.....	53
30 Tages Follow-up Daten.....	55
Diskussion.....	60
Limitationen.....	64
Ausblick.....	66
Conclusio.....	67
Appendix.....	68
Abkürzungsverzeichnis.....	68
Tabellenverzeichnis.....	70
Abbildungsverzeichnis.....	71
Literaturverzeichnis.....	72

## Einführung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung der alternden westlichen Bevölkerung. Der bisherige Gold-Standard der Therapie der symptomatischen Aortenstenose ist der chirurgische Klappenersatz, der zu einer beeindruckenden Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität führt. Dennoch wird trotz bestehender Indikation bei durchschnittlich jedem 3. Patienten und Patientin der operative Aortenklappenersatz nicht durchgeführt. Für Patienten und Patientinnen, die inoperabel sind oder für die das perioperative Risiko unverträglich hoch ist, konnte in den letzten 10 Jahren die transkathetäre Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) etabliert werden.

Im Jahr 2002 wurde die kathetergestützte Aortenklappen-Implantation (TAVI) erstmals als Alternative für inoperable Patienten und Patientinnen mit schwerer symptomatischer Aortenstenose erfolgreich eingeführt(1). Seither hat die TAVI eine rasante Entwicklung durchgemacht, schätzungsweise über 100.000 TAVI Systeme wurden zwischen 2002 und 2013 weltweit implantiert (2). Während laut österreichischem TAVI-Register in Österreich zwischen 2011 und 2013 vorwiegend zwei Klappensysteme (Medtronic CoreValve 73.30%, Edward SAPIENS 26.69%) (3) Verwendung fanden, hat die TAVI-Technologie in den letzten Jahren eine schnelle technische Weiterentwicklung durchlaufen, mit einem Fokus auf der Vereinfachung der Prozedur und einer Reduktion der Komplikationen, die mit den Erstgenerations-Devices verbunden waren. Mittlerweile sind die bestehenden Systeme weiterentwickelt worden. Die 2. und 3. Generations TAVI-Devices wurden hinsichtlich Klappen-Design und Delivery-System-Technologie verfeinert. Zusätzlich hat sich auch das Spektrum der CE-zertifizierten TAVI-Systeme erweitert (4).

Bei einem derartig neuen Verfahren in der Medizin ergeben sich viele offene Fragen und Graubereiche, aufgrund derer nicht eindeutig feststellbar ist, welches Therapiekonzept für den einzelnen Patienten und Patientin optimal geeignet ist.(2, 5) Einer dieser Graubereiche ist die Aortenstenose mit begleitender koronarer Herzkrankheit (KHK). Während eine begleitende KHK bei über 50% der über 70-Jährigen vorhanden ist,(6) tritt sie bei über 80-Jährigen, die sich einem chirurgischen Aortenklappenersatz

unterziehen, bereits bei über 60% auf.(7) Übersichtsarbeiten zeigten, dass 40% bis 75% der Patienten und Patientinnen, die sich einer TAVI unterziehen, auch zusätzlich an einer signifikanten, also interventionsbedürftigen KHK leiden(8). Wenige Arbeiten haben bisher diese Patientengruppe gezielt verglichen. Bisherige Studien haben entweder Patienten und Patientinnen mit isoliertem chirurgischem AKE mit einem kombinierten AKE und operativer Myokardrevaskularisation verglichen bzw. TAVI mit und ohne begleitende PCI analysiert.(9) (10) Jedoch gibt es nach derzeitigem Stand wenige Daten zum direkten Vergleich dieser beiden kombinierten Interventionen.

In der Einführung der vorliegenden Arbeit wird zunächst der theoretische Hintergrund zum Thema Aortenstenose und koronare Herzkrankheit vermittelt, bevor die eigentliche Forschungsarbeit diskutiert wird. Um zu ermitteln, welche Vor- bzw. Nachteile der interventionelle Ansatz gegenüber dem chirurgischen bei Patienten mit Aortenstenose und begleitender KHK hat, wurden die 30-Tages Patientendaten analysiert.

## **AORTENKLAPPENSTENOSE**

Bei der Aortenklappenstenose handelt es sich um eine Läsion des Klappenendothels, die zu einer Verengung der Klappenöffnungsfläche führt und meist auf einer Kalzifizierung der Taschenklappen beruht, wobei dieser Prozess stark dem der Atherosklerose ähnelt.(11) Die Aortenklappenstenose ist mittlerweile das häufigste Klappenitium in Europa und Nordamerika bei Männern und Frauen im Alter von über 65 Jahren mit einer Prävalenz von über 3%.(12)

### ***Anatomie der Aortenklappe***

Die Aortenklappe, auch *Valva aortae*, besteht wie auch die Pulmunalarterienklappe aus drei halbmondförmigen Taschenklappen, den *Valvulae semilunaris*. Diese drei Taschen sind nach ihren Lagen *Valvula semilunaris posterior*, *dextra* und *sinistra* benannt. Die Aortenklappe trennt den linken Ventrikel von dem *Sinus valsalvae*, der seinerseits wiederum in die *Aorta ascendens* übergeht.(13) Neben der tricuspiden Variante der Aortenklappe gibt es auch bicuspid (etwa 1% der Bevölkerung), sowie monocuspide

Varianten.(14) Bei etwa 30% der Patienten mit Aortenstenose wurden bicuspide Klappen identifiziert.(15) Bei Patienten mit bicuspider Aortenklappe kommt es in etwa 87% der Fälle zu Funktionsstörungen, wobei die Aortenstenose mit 87% den Großteil dieser Störungen darstellt.(16)



Abbildung 1: Gesunde tricuspide Aortenklappe

## **Ätiologie der Aortenklappenstenose**

### ***Kalzifizierende Aortenstenose***

Die kalzifizierende Aortenstenose (AS) ist die häufigste Form der erworbenen AS und unterliegt ähnlichen Prozessen wie die Atherosklerose.(11) Inflammatorische Prozesse aufgrund von subendothelialer Infiltration von oxidierten Low-density Lipoproteinen stellen den gemeinsamen initiiierenden pathophysiologischen Pathway dar. Dieser Prozess wird durch mechanische Belastung des Endothels sowohl in der KHK als auch der kalzifizierenden Aortenstenose weiter vorangetrieben.(11) (17) (18) Während Menschen mit bicuspider Klappe häufig bereits zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr einen Klappenersatz benötigen, ist der Altersgipfel bei tricuspiden Klappen erst später angesiedelt (70tes-90tes Lebensjahr).(12)

### ***Rheumatische Aortenstenose***

Die rheumatische Aortenstenose beruht auf einer Autoimmunreaktion im Zuge einer Streptokokken-Infektion und ist aufgrund von modernen Gesundheitssystemen nur noch

selten zu finden.(12) Bei der rheumatischen Form der AS kommt es meist zu einer Verschmelzung und Vernarbung im Bereich der Kommissuren. Sie ist außerdem fast immer begleitet von einer degenerativen Veränderung an der Mitralklappe.(19)

### ***Kongenitale Fehlbildung***

Etwa 1-2% der Fälle von AS beruhen auf sogenannten kongenitalen Fehlbildungen, wobei von Geburt an eine bicuspid, unicuspid oder quadricuspid Aortenklappe angelegt ist. Die unicuspiden und quadricuspiden Varianten sind dabei sehr selten. Meist sind diese Stenosen auch kombiniert mit Insuffizienzen oder anderen Herzfehlern. Noch seltener sind sogenannte supra- bzw. subvalvuläre Stenosen.(20)

### ***Pathophysiologie der Aortenstenose***

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe entspricht in etwa 2-4 cm<sup>2</sup>; ab einer Reduktion auf 1.5 cm<sup>2</sup> kommt es zu Ausbildung eines signifikanten Gradienten zwischen dem linken Ventrikel und der ascendierenden Aorta.(20) Aortenstenosen entwickeln sich meist über Jahre bis Jahrzehnte und das Herz-Kreislaufsystem hat dementsprechend Zeit, sich an die Veränderung anzupassen. Das Herz reagiert in der ersten Phase der linksventrikulären Druckbelastung mit einer konzentrischen Hypertrophie des Myokards, die es ermöglicht, eine physiologische Auswurfleistung des Herzens aufrecht zu erhalten.(21) (22) Das LaPlace Gesetz beschreibt das Verhältnis der Wanddicke des linken Ventrikels zum intraventrikulären Druck auf die Wandspannung.

$$T = \frac{p \times r}{2d}$$

(T = Wandspannung, p = intraventrikulärer Druck, r = enddiastolischer Durchmesser LV, d = LV Wanddicke) (23)

Solange die Relation aus Hypertrophie und Druckerhöhung sich ausgleichen, bleibt die Auswurfleistung bzw. die Wandspannung erhalten. Kommt es jedoch zu einer weiteren Erhöhung des Drucks, welcher nicht mehr durch Hypertrophie kompensiert werden kann, kommt es zu einer Verminderung des Auswurfs sowie einer Erhöhung der Wandspannung.(24) In weiterer Folge kommt es zu einer Steigerung der Nachlast und

dadurch zu einer weiteren Druckbelastung des linken Ventrikels, welcher schlussendlich dadurch dilatiert.(25)

Das konzentrische Remodeling des linken Ventrikels verursacht eine Abnahme der Compliance des Ventrikels und damit eine diastolischen Füllungsstörung.(26) Aufgrund der eingeschränkten passiven diastolischen Füllung kommt der aktiven atrialen Kontraktion bei einer Aortenstenose eine größere Bedeutung für die linkventrikuläre Füllung zu. ; Während physiologischerweise die atriale Kontraktion in etwa 20% der diastolischen Füllung ausmacht, trägt sie bei der Aortenstenose zu etwa 40% dazu bei.(27) Die hohe Beteiligung der atrialen Kontraktion an der Diastole erklärt, warum bei Patienten mit Aortenstenose und neu aufgetretenem Vorhofflimmern eine wesentliche Verschlechterung ihres klinischen Erscheinungsbildes zu beobachten ist.

Die Zunahme der myokardialen Muskelmasse hat einerseits zwar den Vorteil, dass es möglich ist, den erhöhten systemventrikulären Druck zu kompensieren, wodurch es jedoch zu einer Erhöhung der Muskelmasse in Relation zum koronaren Sauerstoffangebot kommt, was eine relative Sauerstoffunterversorgung der Innenschichten des Myokards nach sich zieht. Auch die koronaren Reserven und der koronare Fluss sind im Vergleich zu Patienten ohne Hypertrophie verringert.(28) So lässt sich auch erklären, warum Patienten mit Aortenstenose auch ohne koronare Herzkrankheit – besonders unter körperlicher Belastung – die Symptomatik einer Angina Pectoris entwickeln.

### ***Verlauf und Prognose der Aortenstenose***

Die kalzifizierende Aortenstenose ist eine degenerative Krankheit mit einer langen Latenzzeit. Solange keine Symptome auftreten, liegt die Rate von plötzlichem Herztod auch bei schwersten Stenosen nur etwa bei 1% pro Jahr.(29) Während eine große Variabilität in der Dauer der Latenzphase beobachtet wird, nimmt der Durchschnittliche Gradient über der Klappe um 7mmHg pro Jahr zu und die Öffnungsfläche der Klappe vermindert sich im selben Zeitraum um durchschnittlich 0.12 cm<sup>2</sup>.(30) Nach einem Jahr weisen nur etwa 18% der Patienten und Patientinnen mit Stenose Symptome auf, während es nach fünf Jahren bereits 67% sind(29). Es ist nach derzeitigem Wissensstand nicht möglich, das individuelle Risiko bezüglich der Progression der Sklerose abzuschätzen;

dementsprechend ist es notwendig, Patienten und Patientinnen mit asymptomatischer Aortenstenose regelmäßig und engmaschig zu kontrollieren.

Es gibt jedoch einige Risikofaktoren, die das Auftreten von Symptomen begünstigen. Neben dem Alter und dem Vorhandensein atherosklerotischer Veränderungen(31) können solche Risikofaktoren auch mithilfe von Echokardiographie, Fahrrad-Ergometrie und Laborparametern bestimmt werden. Das Ausmaß der Kalzifizierung, die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe(30) sowie die verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion(29) und die über den Gewebsdoppler bestimmte diastolische Dysfunktion(32) sind echokardiographisch feststellbare Risikofaktoren. Das Auftreten von Symptomen während einer Fahrrad-Ergometrie ermöglicht es gerade bei unter 70-Jährigen, ein mögliches Auftreten von frühen, möglicherweise noch durch die Adaptation kaschierten Symptomen innerhalb von 12 Monaten zuverlässig vorherzusagen.(33) Weiters lässt das B-typ natriuretische Peptid über 61 pg/ml ebenfalls eine zuverlässige Vorhersage für das erneute Auftreten von Symptomen zu.(32)

Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenstenose, welche Symptome entwickeln, haben eine deutlich schlechtere Prognose. Unbehandelt ist das Outcome dieser Gruppe in Bezug auf die Mortalität schlecht und weist ein Zwei-Jahres-Überleben von 50% und von nur 20% nach fünf Jahren auf.(34) Diesen Verlauf stellt Abbildung 2 dar.

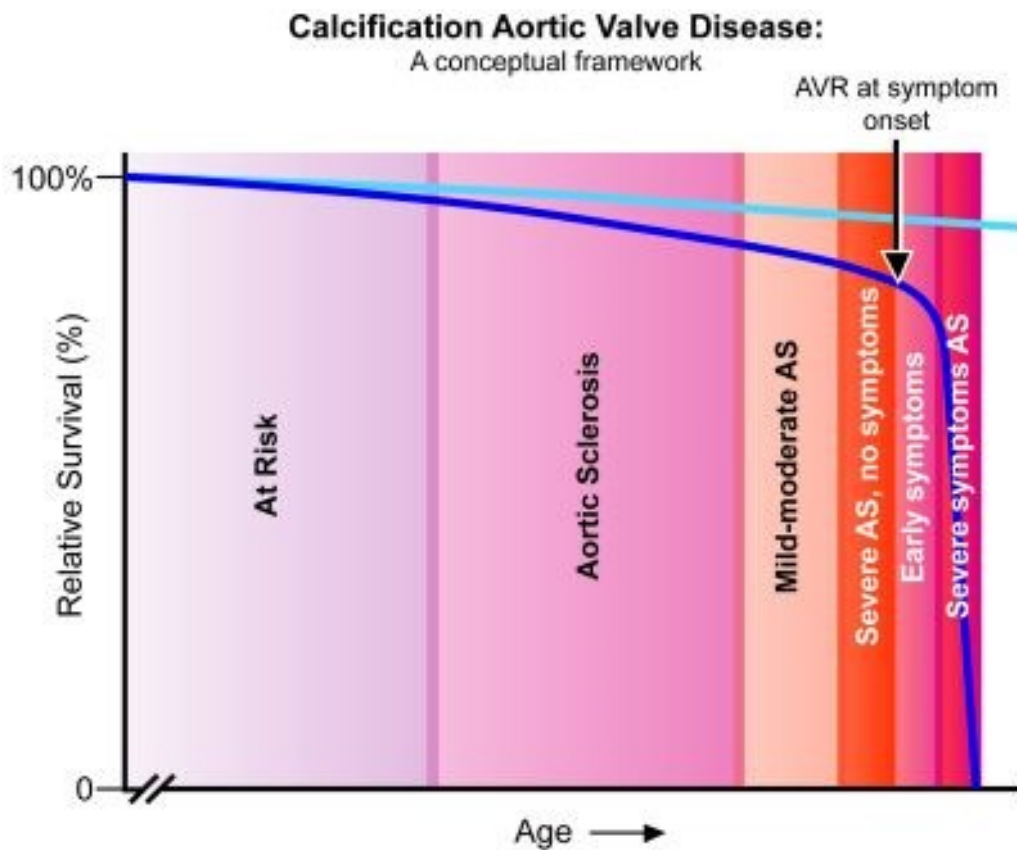


Abbildung 2: Klinischer Verlauf der Aortenstenose (35)

Abbildung 2 stellt das relative Überleben einer gesunden Population (hellblaue Linie) in Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit Aortenstenose (dunkelblaue Linie) dar. Während das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit der Progression der Stenose steigt, divergieren die Überlebenskurven dramatisch ab dem Zeitpunkt des Auftretens von Frühsymptomen. Dies stellt auch den Zeitpunkt dar, ab dem eine Intervention indiziert ist.(35)

## **Diagnostik der Aortenstenose**

### *Klinische Präsentation*

An erster Stelle steht bei der Evaluation einer Aortenstenose eine gründliche klinische Anamnese. Hier ist vor allem zu beachten, dass Patienten und Patientinnen möglicherweise viele Symptome nicht in ihrer eigentlichen Form wahrnehmen. Durch die

langsame Entwicklung der Kalzifizierung adaptieren die Betroffenen ihre Gewohnheiten langsam in Bezug auf die Leistungsreduktion. Körperliche Anstrengungen werden teilweise bewusst vermieden, so dass oft nicht die Angina Pectoris oder die Dyspnoe das Leitsymptom darstellen, sondern rezidivierende Synkopen.(31)

Auch die Symptome sind mithilfe des Wissens über die Pathophysiologie erklärbar. Dyspnoe und Kurzatmigkeit resultieren zum einem aus der diastolischen Dysfunktion und dadurch Rückstauung in den Lungenkreislauf, zum anderen sind sie auch durch ein gestörtes Verhältnis zwischen Myokarddicke und Linksventrikulärem-Druckgradienten bedingt. Die Synkopen sind bedingt durch eine zerebrale Minderperfusion, deren Ursache derzeit noch nicht eindeutig geklärt ist. Es wird jedoch vermutet, dass es sich um eine inadäquate Reaktion linksventrikulärer Barorezeptoren handelt. Zu beachten ist dabei, dass die meisten dieser Symptome erst im Rahmen einer schweren Aortenstenose auftreten, wobei leichte bis moderate Stenosen oft jahrelang klinisch stumm bleiben und häufig nur durch Zufallsbefunde entdeckt werden.(12)

Neben dem Auftreten von Symptomen fällt auch der Auskultation eine wichtige Rolle bei der Erstdiagnose einer Aortenstenose zu. Es lässt sich ein tieffrequentes, spindelförmiges (mitt/spät-systolisches) Austreibungsgeräusch auskultieren, welches deutlich vom ersten Herzton abgesetzt ist und vor dem zweiten endet. Das Punktum Maximum findet sich meist am zweiten ICR rechts, und wird in die Carotiden fortgeleitet. Es kann zu einer Abschwächung bis hin zum vollständigen Fehlen des zweiten Herztones kommen. Häufig hört man zusätzlich ein diastolisches Geräusch, welches auf ein kombiniertes Vitium hinweist.(36)-(20) Das Fehlen des zweiten Aorten-Geräusches ist ein sehr spezifisches Zeichen für eine Aortenstenose, jedoch nicht sehr sensitiv (37).

### *Elektrokardiogramm*

Dominierend im EKG bei Aortenstenose sind Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, die sich vor allem in einem erhöhten Sokolow-Lyon-Index widerspiegeln. ST-Strecken Senkungen in den Ableitungen I, aVL, V<sub>5</sub> und V<sub>6</sub> sind unspezifische Zeichen einer myokardialen Schädigung und sind auch für die Aortenstenose nicht sehr spezifisch. Das Fehlen von Auffälligkeiten im EKG kann eine Aortenstenose allerdings nicht ausschließen.(36) Wie bereits im Kapitel über die Pathophysiologie erwähnt, hat ein

vorhandenes Vorhofflimmern sowohl klinische als auch prognostische negative Auswirkungen und muss daher immer mit erhoben werden.

### *Thoraxröntgen*

Neben dem EKG gehört auch das Thoraxröntgen zum Standardprozedere in der Abklärung von Atemnot und Herzinsuffizienz.(38) Während im Stadium der konzentrischen Hypertrophie keine Vergrößerung des Herzschattens stattfindet, ist die Aorta ascendens bereits hier häufig dilatiert und elongiert. Kalkdepots selbst können nicht immer eindeutig identifiziert werden.(36)

### *Echokardiographie & Mehrschicht-CT*

Transtorakale Echokardiographie gilt als das wichtigste Instrument zur Diagnostik und Quantifizierung einer Aortenstenose. Neben der errechneten Aortenöffnungsfläche sind vor allem die Spitzen-Flussgeschwindigkeit, sowie der mittlere und maximale Druckgradient über der Klappe relevante Marker zur qualitativen Erfassung des Stenose-Grades.(39)

<i>Aortenstenose</i>	<b>Schwer</b>	<b>Moderat</b>	<b>Leicht</b>
<i>Klappenöffnungsfläche cm<sup>2</sup></i>	<1.0	1.0 - 1.5	>1.5
<i>Index KÖF cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup></i>	<0.6		
<i>Mittlerer Gradient (mmHg)</i>	>40	25 - 40	< 25
<i>Maximale Jet Geschwindigkeit (m/sec)</i>	>4.0	3.0 – 4.0	<3.0

*Tabelle 1: Graduierung der Aortenstenose (39) (20)*

Besonders bei Patienten und Patientinnen mit ungewöhnlich kleiner Körperoberfläche liefert der Index aus Klappenöffnungsfläche (KÖF) und Körperoberfläche zuverlässigere Werte als es die alleinige Klappenöffnungsfläche könnte.(31)

Wenn man bei Patienten und Patientinnen mit geringer Klappenöffnungsfläche auf keinen erhöhten Gradienten bzw. keine erhöhte Flussgeschwindigkeit trifft, so spricht

man von sogenannten *Low-Flow Low-Gradient* Stenosen. Oft gehen diese einher mit einer reduzierten Auswurfleistung und sind dahingehend erklärbar. In einer der größten prospektiven TAVI-Studien der „PARTNER-Trial“ hatten 45% der Patienten und Patientinnen, die zur TAVI randomisiert wurden, trotz signifikanter Reduktion der KÖF einen niedrigen transvalvulären Gradienten, wobei nur bei 15% von einer reduzierten Auswurfleistung gesprochen werden konnte.(40) Bei Patienten und Patientinnen mit reduzierter Auswurfleistung kann die geringe Klappenöffnungsfläche nicht zur Graduierung der Aortenstenose erfolgen, da es bedingt durch die fehlende Auswurfleistung in manchen Fällen zu keiner vollständigen Öffnung der Aortenklappe kommen kann. Die daraus entstehenden pseudo-schweren Aortenstenosen sind nicht interventionsbedürftig. Mithilfe eines Dobutamin-Stressechos kann eine Pseudo-Stenose von einer wahren Low-Flow Low-Gradient Stenose abgegrenzt werden. Handelt es sich um eine echte schwere Stenose, so kommt es zu einer deutlichen Erhöhung des mittleren Gradienten über 40 mmHg.(2)

Haben Patienten und Patientinnen trotz niedriger KÖF einen niedrigen Druckgradienten und dabei eine gute Auswurfleistung, so spricht man von einer paradoxen Low-Flow Low-Gradient Stenose(41). Guidelines empfehlen hier zuerst die Re-Evaluierung der gemessenen Parameter und die Berechnung der Index-KÖF mit der Körperoberfläche. In solchen Fällen hat sich die zusätzliche Durchführung eines Mehrschicht-CTs als zuverlässiges Mittel gezeigt um den Grad der Kalzifizierung der Klappe zu bestimmen. Vorteile ergeben sich vor allem dadurch, dass dieses Verfahren reproduzierbar ist und nicht wie die Echokardiographie von der Erfahrung des Anwenders beeinflusst wird.(42) Dobutamin-Stressechos und Mehrschicht-CT Aufnahmen sollten integrativ verwendet werden und nicht kompetitiv.

### *Herzkatheter*

Generell gilt die Empfehlung, dass vor einer Klappenintervention ein Links-Herz Katheter durchzuführen ist, um koronare Stenosen ausschließen zu können.(43) Der Links-Herz Katheter ist die einzige Möglichkeit, die intrakardialen Druckverhältnisse direkt zu messen. Daher wird dieser oft vor Klappenoperationen eingesetzt um genaue Informationen zu Gradienten und Funktion zu liefern. Sollte jedoch eine schwere

Aortenstenose sicher echokardiographisch beweisbar und eine KHK auszuschließen sein, so wird es empfohlen, keinen Katheter zu machen, um nicht eine unnötige Embolie hervorzurufen.(20)

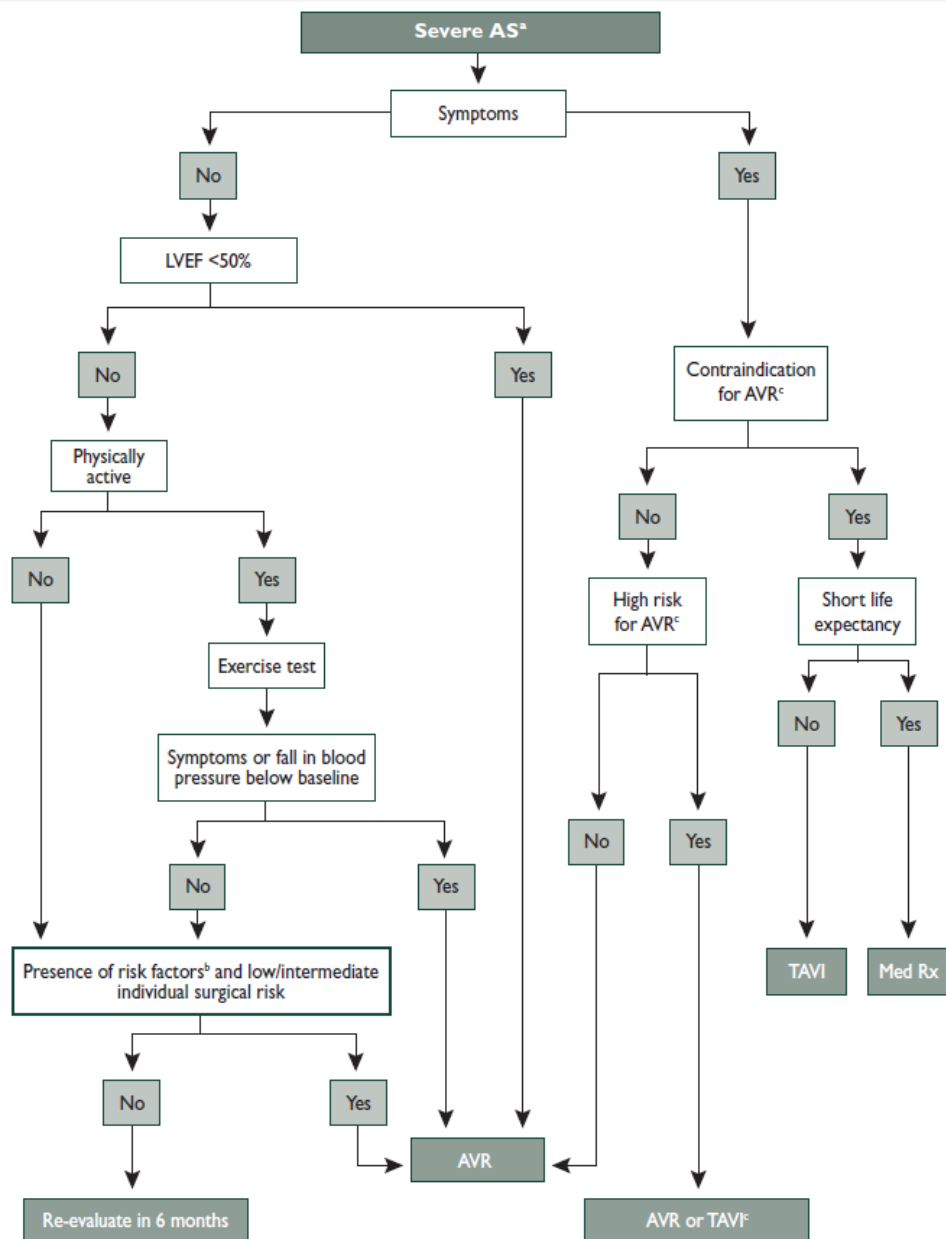
### **Therapie der Aortenstenose**

Noch immer gilt der chirurgische Aortenklappenersatz als Mittel der Wahl bei hochgradiger Aortenstenose. Mit einer operativen Mortalität von 1-3% bei unter 70-Jährigen und 4-8% in ausgewählten älteren Populationen stellt dies ein etabliertes und sicheres Verfahren dar.(37) Es konnte gezeigt werden, dass über 80-Jährige durchaus gute postoperative Ergebnisse in Bezug auf Komplikationen und Lebensqualität haben können. Das Alter allein sollte daher nicht der einzige Grund sein, der gegen eine mögliche Operation spricht.(44)

Die Ballonvalvuloplastie, ein Verfahren welches hauptsächlich in der Pädiatrie Anwendung findet, hat aufgrund seiner relativ hohen Komplikations- (>10%) und Restenoserate und der Tatsache, dass sie keinen signifikanten Vorteil gegenüber medikamentöser Therapie bringt, eher eine untergeordnete Rolle. Es hat sich aber gezeigt, dass sie sehr wohl gut einsetzbar ist, um Zeiträume von in etwa einem Jahr zu überbrücken, um Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose, die sich dringende einer großen, nichtkardialen Operation unterziehen müssen, anschließend einer TAVI oder AVR zuzuführen.(45)

TAVI hat besonders bei Patienten und Patientinnen mit hohem chirurgischem Risiko seine Vorteile gegenüber einer medikamentösen Therapie bewiesen. Hauptprobleme sind jedoch eine relative Häufung von Schlaganfällen und die permanente Schrittmacherpflichtigkeit.(46)

Abbildung 3 zeigt die aktuellen Empfehlungen der *European Society of Cardiology* bezüglich der Therapie der Aortenstenose.



AS = aortic stenosis; AVR = aortic valve replacement; BSA = body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; Med Rx = medical therapy; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.  
<sup>a</sup>See Table 4 for definition of severe AS.  
<sup>b</sup>Surgery should be considered (IIaC) if one of the following is present: peak velocity >5.5m/s; severe valve calcification + peak velocity progression ≥0.3 m/s/year. Surgery may be considered (IIbC) if one of the following is present: markedly elevated natriuretic peptide levels; mean gradient increase with exercise >20 mmHg; excessive LV hypertrophy.  
<sup>c</sup>The decision should be made by the 'heart team' according to individual clinical characteristics and anatomy.

Abbildung 3: ESC Empfehlungen zur Therapie der Aortenstenose(31)

### Indikationen zum operativen Aortenklappenersatz

Frühestmöglicher Aortenklappenersatz wird bei allen Patienten und Patientinnen mit symptomatischer schwerer Aortenstenose empfohlen. Sollte aufgrund der massiv erhöhten Nachlast eine niedrige Auswurfleistung vorliegen, so gibt es Evidenz, dass

Patienten und Patientinnen von einer frühen Operation profitieren und sich meist auch ihre Auswurfleistung deutlich verbessert.(47) Es liegen keine eindeutigen Daten vor, die einen Vorteil chirurgischer Intervention bei Patienten und Patientinnen mit asymptomatischer schwerer Aortenstenose nachweisen.(31)

#### *Indikation zur Ballonvalvuloplastie*

Wie bereits oben erwähnt, ist die Ballonvalvuloplastie in erster Linie ein Mittel, um den Zeitraum bis zu einer TAVI oder einem AVR zu überbrücken.(45) Die Ballonvalvuloplastie kann zudem erwogen werden bei hamodynamisch instabilen Patienten und Patientinnen mit hohem Operationsrisiko und bei Patienten und Patientinnen mit symptomatischer, schwerer AS, die sich dringend einer großen, nichtkardialen Operation unterziehen müssen. Zudem kann es auch als Palliativmaßnahme angewandt werden, wenn eine TAVI nicht möglich ist.(31)

#### *Indikation zur Transkatheter-Aortenklappen-Implantation*

TAVIs sollten nur in Kliniken ausgeführt werden, bei denen ein herzchirurgisches Team zur Verfügung steht. Es wird auch empfohlen, alle Patienten und Patientinnen zuvor in einem interdisziplinären Herz-Team, bestehend aus bildgebenden KardiologInnen, interventionellen KardiologInnen und HerzchirurgInnen, zu besprechen.(48)

Vor Erscheinen randomisierter Studien wurde initial empfohlen, die Indikationsstellung zur TAVI gegenüber dem chirurgischen AKE über die Beurteilung des perioperativen Risikos anhand des STS- bzw. logistischen EuroScores zu führen.

#### *SCORES - Differenzialindikation chirurgischer AKE vs. TAVI*

Die primär chirurgischen Scores sind für eine individualisierte Morbiditäts-/Mortalitäts-Risikoabschätzung nicht ausreichend und stellen heute nur noch einen Teilaspekt eines integrierten Beurteilungsansatzes im kardiologisch-herzchirurgischen Herzteam dar.

Ein Positionspapier der Deutschen Kardiologischen Gesellschaft zur TAVI-

Durchführung empfiehlt folgende Struktur zur Differenzial-Indikationsstellung TAVI vs. AKE bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose

**Primär operativer Aortenklappenersatz:**

Bei Pat. < 75 Jahre mit einem STS-Score < 5.0 und einem log. EuroScore < 10,0 ohne begleitende Risikofaktoren

**Primär TAVI:**

Bei Pat.  $\geq$  75 Jahre mit einem STS-Score  $\geq$  10 oder einem log. EuroScore  $\geq$  20,0

Bei Pat.  $\geq$  85 Jahre, auch ohne erhöhten STS-Score oder log. EuroScore

Bei Pat. mit degenerierter Aortenklappenbioprothese und/oder nach anderen Herzoperationen mit begleitenden Risikofaktoren

**Operativer Aortenklappenersatz oder TAVI:**

Bei Pat., die nicht unter Punkt 1. , 2. oder 3. fallen, hier erfolgt die individualisierte Entscheidung für eines der Verfahren im interdisziplinären Herzteam

**Konservative Therapie oder Valvuloplastie unter Beachtung der Gesamtprognose:**

Bei Pat. mit Kontraindikationen für TAVI (z.B. aufgrund von anatomischen Einschränkungen), einer infausten Prognose (Lebenserwartung < 1 Jahr) oder bei z.B. fortgeschrittene Demenz.

Ferner ist in diesem Ansatz der Wille des in einem persönlichen Gespräch umfassend aufgeklärten Patienten und Patientinnen und seiner Angehörigen eine wesentliche Grundlage für die Therapieentscheidung.

Nicht oder nur unzureichend erfasst werden in den bisherigen Score-Systemen u.a. relative oder absolute Kontraindikationen für ein konventionelles chirurgisches Vorgehen (wie z.B. die Porzellanaorta, frühere Bestrahlungen der Brustwand, Leberfunktionsstörungen,...), aber auch komplexe Bedingungen, die eine individuelle Einschätzung erfordern. Eine besondere Bedeutung für den älteren Patienten und Patientinnen kommt dabei der Gebrechlichkeit („frailty“) zu.

### **Zugangswege für die Transkatheter Aortenklappen-Implantation**

Zur Durchführung einer TAVI stehen verschiedene Zugangswege zur Verfügung, wo bereits die richtige Wahl des Zugangsweges als erster Schritt zum Erfolg gilt. Neben den drei am weitesten verbreiteten – transfemorale (TF), transapikale (TA) und transaortale (TAo) – stehen in Ausnahmefällen auch weitere weniger häufig benutzte Zugangswege zur Verfügung, nämlich transsubclaviär, retroperitoneal iliakal, transaxillär und transcarotal.<sup>(5)</sup> Registerstudien zeigen, dass in Europa 70% der TAVIs über den transfemorale-Zugang erfolgen.<sup>(49)</sup> Derzeit wird die Wahl des Zugangsweges hauptsächlich anhand anatomischer Gegebenheiten und den Erfahrungen des interventionellen Kardiologen bzw. Kardiologin bestimmt. Transarterielle Zugänge (TF, TAo, transsubclaviar) weisen bessere Daten bezüglich der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität auf. Allerdings sind die Gruppen nur bedingt vergleichbar, da die transapikale Gruppe in allen Studien einen deutlich höheren Risiko-Score und kränker im Bezug auf Ko-Morbiditäten war. Im Vergleich zum transapikalen sind die transarteriellen Zugangswege jedoch wesentlich häufiger mit vaskulären Komplikationen verbunden.<sup>(50)</sup> Abbildung 4 zeigt die verschiedenen Zugangswege für die TAVI: Oben links befindet sich der transfemorale Zugang, unten links der transapikale Zugang und unten rechts der transsubclaviäre Zugang.

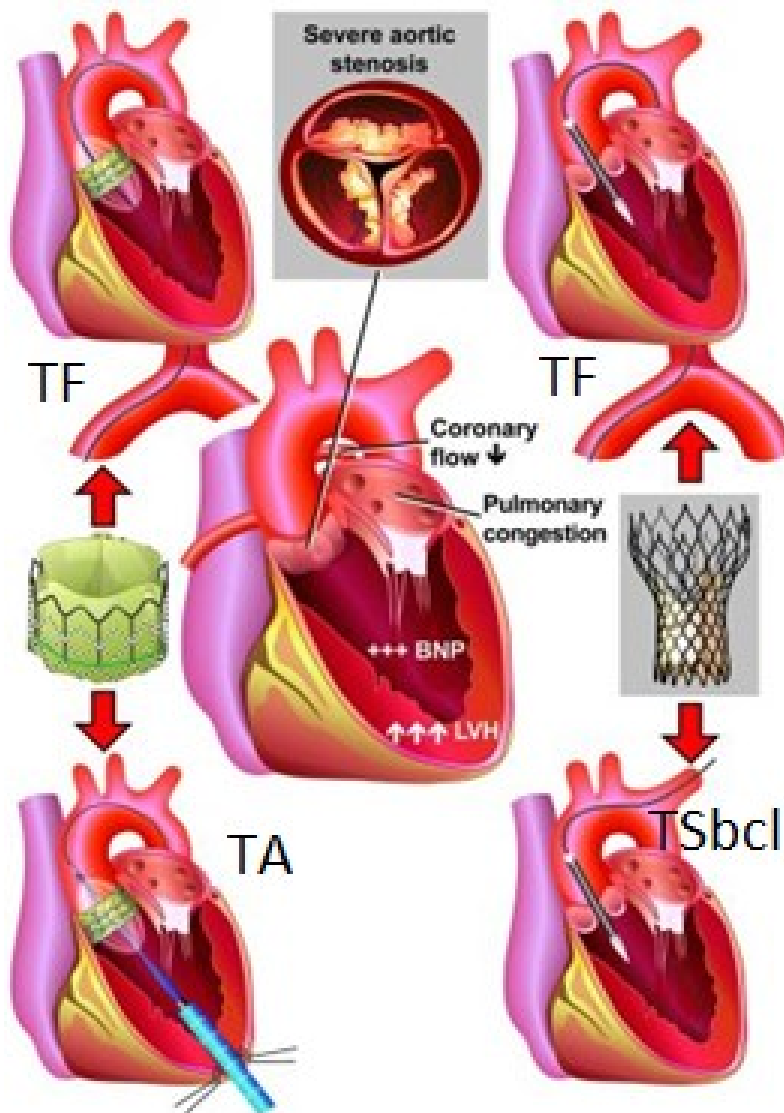


Abbildung 4: TAVI Zugangswege (51)

#### *Transfemoraler Zugang*

Der transfemorale Zugangsweg gilt als der Standard- und am wenigsten invasive Zugangsweg zur Aortenklappen-Implantation. Durch die voranschreitende Verringerung des Durchmessers des Implantationssystems ist dieses Verfahren auch bei Hochrisiko-Patienten und Patientinnen mit kleinem iliakalen Gefäßdurchmesser durchführbar. Die derzeit verfügbaren TAVI Systeme haben 14-20 French, was einem minimalen Gefäßdurchmesser von 6-6.5 mm entspricht. Es sollte für den transfemorale Zugang keine übermäßige Atherosklerose und auch kein „kinking“ der Gefäße geben, da diese eine Passage erschwert und das Risiko für embolische Ereignisse erhöht.(5) Patienten und

Patientinnen, die diese Kriterien nicht erfüllen, sollten mit einem nicht-transfemoralem Zugangsweg behandelt werden, da das Risiko für vaskuläre Komplikationen erhöht ist, welches wiederum zu einer schlechteren Prognose führt.(52)

### *Transapikaler Zugang*

Gemeinsam mit dem transfemoralem Zugang entwickelt, ist der transapikale Zugang meist für Patienten und Patientinnen vorbehalten, bei denen der transfemorale nicht möglich ist. Aufgrund der meist bestehenden massiven Atherosklerose oder eines ausgeprägten Kinkings der Iliofemoral-GEfäße, die es unmöglich macht den transfemoralem Zugang zu nutzen, haben diese Patienten und Patientinnen von vornherein ein wesentlich höheres Risiko für postoperative Komplikationen. Beim transapikalen Zugang hat der Operateur bzw. die Operateurin ideale Kontrolle über die Positionierung der Klappe, aufgrund derer auch valve-in-valve Eingriffe über den transapikalen-Zugang durchgeführt werden, welche prinzipiell auch über den transfemoralem Zugangsweg möglich sind. Relative Kontraindikationen sind schwerwiegende Erkrankungen der Lunge, Thoraxwand-Deformitäten, schwere linksventrikuläre Dysfunktionen und intraventrikuläre Thromben.(5)

### *Transaortaler Zugang*

Ursprünglich wurde dieser Zugangsweg entwickelt um eine Alternative zu haben, wenn sowohl der TF- als auch der TA-Zugang unmöglich sind.(53) Der TAo-Zugang über eine partielle oder Mini-Sterniotomie hat sich als sicher erwiesen und wird bei Patienten und Patientinnen eingesetzt, bei denen relative Kontraindikationen für die oben genannten Zugänge vorliegen.(54) Soll dieser Zugang gewählt werden, ist es unabdingbar, eine Mehrschicht-CT Aufnahme der Aorta zu machen, wobei speziell der Punktionsbereich der Aorta ascendens frei von atherosklerotischen Ablagerungen sein sollte.(55) Vorteile des transaortalen Zugangs sind unter anderem, dass die Kardiochirurgen bzw. Kardiochirurginnen mit diesem Zugangsweg vertraut sind, vaskuläre Probleme wesentlich seltener auftreten, es keine postoperative Beeinträchtigung der Lungenfunktion aufgrund einer Thorakotomie gibt, und es zu keiner Schädigung des linken Ventrikels kommt.(5)

### *Subclavikulärer Zugang*

Der transsubclavikuläre Zugangsweg hat sich als ein alternativer Weg für Patienten und Patientinnen mit schwerer Atherosklerose, bei denen konventionelle TF-AVI bzw. TA-AVIs nicht möglich sind, entwickelt.(56) Insgesamt wird die linke Arteria subclavia der rechten vorgezogen, weil sich ein besserer Winkel für die Implantation ergibt. Es sollte jedoch immer berücksichtigt werden, dass es bei Patienten und Patientinnen mit vorausgehendem CABG und Arteria mammaria Graft während der Prozedur zu Ischämien kommen kann.(5) Es gibt keine großen randomisierten Studien, die den subclavikulären Zugang mit dem transfemoralem vergleichen; jedoch gibt es Evidenz dafür, dass das Verfahren dem transfemoralem Zugang in Anbetracht klinischer Endpunkte nicht unterlegen ist.(57)

## **KORONARE HERZKRANKHEIT**

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Prinzipiell liegt ein Missverhältnis zwischen der Versorgung und dem Verbrauch von Sauerstoff und Metaboliten in der koronaren Zirkulation vor.(20)(12) Koronare Herzkrankheit ist die Hauptursache für Todesfälle in Europa, denn etwa 1.8 Millionen Todesfälle können auf KHK zurückgeführt werden. 22% der weiblichen Europäerinnen und 20% der männlichen Europäer sterben an der koronaren Herzkrankheit oder an ihren Folgen.(58) Im Folgenden wird auf die Risikofaktoren, Diagnostik, Interventions-bedürftigkeit, Therapiemöglichkeiten und KHK bei bestehender Aortenstenose eingegangen.

### ***Risikofaktoren und Risikostratifizierung***

Viele Risikofaktoren-Berechnungsmodelle haben sich bis heute entwickelt. Neben den beiden wohl am häufigsten verwendeten Framingham und SCORE, gibt es noch einige weitere wie: Assign, Q-Risk, PROCAM und WHO.(59) Die Guidelines empfehlen für Europa die Verwendung des SCORE Systems, da dieses anhand einer großen für Europa repräsentativen Bevölkerung erhoben wurde.(60)

Zu den Hauptrisikofaktoren gehören:(59) (20) (36)

- Hypercholesterinämie / Dyslipidämie
- Alter
  - Das Risiko für Männer steigt zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr um das Sechsfache
  - Frauen haben ein erhöhtes Risiko für KHK nach der Menopause
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Chronischer Nikotinabusus (Risiko steigt proportional zur Anzahl der Packyears)
- Genetische Prädisposition

## ***Diagnostik der koronaren Herzkrankheit***

Die derzeitige Empfehlung der ESC Richtlinie zur Diagnostik von Patienten und Patientinnen mit stabiler koronarer Herzkrankheit legt eine Kombination aus Belastungsuntersuchungen und Bildgebung nahe.(61)

### ***Nicht-invasive Diagnostik***

Allgemein besteht die Empfehlung, dass nicht-invasive Diagnostik bei Patienten und Patientinnen mit stabiler koronarer Herzkrankheit der invasiven vorausgehen sollte. Gleichzeitig wird jedoch auch betont, dass unnötige diagnostische Schritte vermieden werden sollten.(61) Es muss das Risiko von möglichen Schäden durch Kontrastmittel, Strahlen und invasiven Verfahren gegen die möglichen Folgen einer verzögerten Diagnose abgewogen werden.(62) In den letzten Jahren hat sich gerade das Mehrschicht-CT (64 Schichten), sowohl bei der Erkennung als auch beim Ausschluss von relevanten Stenosen der koronaren Gefäße als geeignet erwiesen.(63)

Bei den Belastungsuntersuchungen versucht man entweder eine verminderte Perfusion zu erzeugen oder ischämische Wandbewegungsstörungen zu provozieren. Dies erreicht man durch pharmakologische oder körperliche Belastung. Neben der Echokardiographie und der Perfusions-Szintigraphie, die den diagnostischen Standard bei der Belastungsuntersuchung darstellen, haben sich auch die Magnetresonanztomographie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) etabliert.(64)

Neben diesen bildgebenden Verfahren gibt es auch noch die Möglichkeit, ein EKG zu schreiben, welches sich jedoch bei Patienten und Patientinnen mit stabiler KHK häufig ohne pathologischen Befund präsentiert. Zur Demaskierung der Ischämie kann daher, ähnlich wie bei den bildgebenden Verfahren, eine Belastung induziert werden. Häufig kommt hierzu auch die Ergometrie zur Anwendung. Dabei ist zu beachten, dass ST-Streckenveränderungen bei der Ergometrie nicht einem koronaren Perfusionsgebiet zugewiesen werden können (im Gegensatz zu akut auftretenden Ischämien -> STEMI).(20)

### *Invasive Diagnostik*

Die invasive Koronarangiographie gilt als der Goldstandard in Bezug auf Diagnose und Graduierung der koronaren Herzkrankheit. Jedoch können auch erfahrene interventionelle Kardiologen bzw. Kardiologinnen nicht immer das genaue Ausmaß von grenzwertigen Stenosen ohne funktionelle Parameter bestimmen.(64) Daher gibt es die Möglichkeit der Bestimmung der Fractional-Flow-Reserve (FFR). Diese ist vor allem bei der Frage nach grenzwertigen Stenosen ein nützlicher funktioneller Parameter, der zuverlässige Aussagen darüber trifft, ob eine koronare Intervention bzw. Bypass Chirurgie durchzuführen ist.(65) Ein FFR-Wert höher oder gleich 0.75 sagt, dass eine Aufschiebung einer koronaren Intervention problemlos möglich ist; die Wahrscheinlichkeit auf einen stenosebedingten Tod liegt bei etwa 1% pro Jahr und wird nicht verbessert durch etwaiges Stenting der Stenose.(66) Perkutane koronare Interventionen, die nach Vorgaben der FFR durchgeführt werden, bringen einen signifikanten Vorteil gegenüber medikamentöser Therapie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit.(67)

### *Hibernating Myocardium*

Hibernating Myocardium stellt im Prinzip eine der wichtigsten Limitationen bzw. Indikationen der Revaskularisation dar und soll deswegen an dieser Stelle kurz behandelt werden. Bei Hibernating Myocardium handelt es sich um Myocardiozyten, welche in einem hypoxischen Gebiet ihre Funktion zwar eingestellt haben, grundsätzlich jedoch funktionsfähig und vital sind. Gelingt es, eine Revaskularisation im Versorgungsgebiet dieser Zellen zu erreichen, so aktivieren diese sich wieder, wodurch ein alter Teil der Funktion wiederhergestellt werden kann. Dies erklärt, warum nach einiger Zeit eine koronare Intervention die Auswurfleistung des Herzens verbessern kann. Dagegen muss beachtet werden, dass bei fehlendem Hibernating Myocardium eine Reperfusion des betroffenen Strömungsgebiets keine Verbesserung bringt und daher prinzipiell davon Abstand zu nehmen ist.(68)

Verschiedene Techniken haben sich bei der Bestimmung eines Hibernating Myocardium als nützlich erwiesen: Neben der F-18-Fluorodeoxyglucose(FDG)-PET und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie lässt sich auch durch eine

Belastungs-Echokardiographie eine gute Aussage über die myokardialen Reserven treffen.(69)

Die PET Untersuchung macht sich die Tatsache zu Nutze, dass durch die verminderte O<sub>2</sub> Zufuhr die Beta-Oxidation nicht möglich ist, um ausreichend Energie zu produzieren und daher auf die wesentlich Glukose-intensivere Laktatproduktion ausgewichen wird. Dadurch kommt es zu einer Akkumulation von Glukose in entsprechenden Gebieten, welche von der PET erkannt wird.(20)

Die PARR-2 Studie, welche sich auf FDG-PET bezieht, zeigte, dass Patienten und Patientinnen mit vermehrten Hibernating Myocardia eher von einer Revaskularisation profitieren, als Patienten und Patientinnen ohne solche myokardialen Reserven.(70)

### ***Indikationen zur Intervention***

Im Folgenden wird lediglich von Patienten und Patientinnen mit stabiler koronarer Herzkrankheit gesprochen. Grundsätzlich gilt die Empfehlung, zuerst die medikamentöse Therapie bei stabiler KHK auszuschöpfen. Bei Ausschöpfung der medikamentösen Therapie und gleichzeitiger Verschlechterung der Symptome ist eine Intervention empfohlen.(61) Medikamentöse Therapie und Intervention sollten einem integrativen und nicht kompetitiven Ansatz folgen.(64) Erst ab einer signifikanten Ischämie bringt die Intervention einen Vorteil gegenüber der medikamentösen Therapie. (71)

Zur Revaskularisation stehen unter anderem die perkutane koronare Intervention (PCI) und der koronare Bypass (CABG) zur Verfügung. Nach derzeitigem Wissensstand werden die besten PCI Ergebnisse durch sogenannte Drug-Eluting Stents (DES) der neuen Generation erreicht; bei CABG geschieht dies durch den maximalen Einsatz von arteriellen Grafts.(64)

Die COURAGE Studie hat über 2000 Patienten und Patientinnen mit objektiven Symptomen einer KHK randomisiert und einer PCI plus medikamentöser oder einer alleinigen medikamentösen Therapie zugeordnet. Es konnte kein Unterschied bezüglich Mortalität, Schlaganfall und Herzinfarkt gezeigt werden. Unter PCI kam es zu einer anfänglich deutlichen Besserung von pectanginösen Beschwerden gegenüber der

medikamentösen Therapie; dieser Effekt konnte jedoch nach 5 Jahren nicht mehr gezeigt werden.(72)

Erst die FAME2 konnte zeigen, dass Patienten und Patientinnen mit stabiler KHK von einer kombinierten interventionellen Therapie mit medikamentenbeschichteten Stents und medikamentöser Behandlung (PCI+MT) nicht nur symptomatisch, sondern auch hinsichtlich harter klinischer Endpunkte profitieren (weniger Todesfälle, Myokardinfarkte (MI) oder dringenden Revaskularisierungen im Vergleich zu Patienten und Patientinnen, die nur eine medikamentöse Behandlung erhielten). Voraussetzung war aber, dass vor Intervention mittels invasiver Druckdraht-Messung die hämodynamische Relevanz der behandelten Stenosen (fractional-flow reserve (FFR)  $\leq 0,80$ ) nachgewiesen wurde. (73)

Anders verhält es sich, wenn zusätzlich zur KHK eine Klappenerkrankung wie die Aortenstenose vorliegt (vgl. hierzu Kapitel „Koronare Herzkrankheit und Aortenstenose“).

### ***Therapiemöglichkeit***

Prinzipiell gilt, wie bereits oben erwähnt, dass die Revaskularisation mittels PCI bei stabiler KHK nur bei einer FFR von kleiner oder gleich 0.80 einen Vorteil gegenüber einer optimierten medikamentösen Therapie bringt.(67)

Sollte eine Revaskularisation nötig sein, so kann abhängig vom Koronarstatus und der Situation des Patienten bzw. Patientin eine PCI oder ein CABG erfolgen. Viele Studien, die diese beiden Möglichkeiten miteinander vergleichen, konnten zeigen, dass weder die eine noch die andere Therapieoption für sich alleine eine Lösung für Patienten und Patientinnen mit stabiler KHK darstellen.(64) Der CABG hat aber gerade bei proximalen Stenosen den Vorteil, dass er im Gegensatz zur PCI diese umgehen kann.

Lange Zeit galt bei der Stenose des linken Hauptstamms die chirurgische Versorgung mittels Bypass-Graft als bevorzugte Therapie.(74) Das Problem liegt an der grundsätzlichen Pathophysiologie der Hauptstammstenose, welche die Einsetzbarkeit von PCI begrenzt. Zum einen sind 80% der Hauptstammstenosen an der Bifurkation

gelegen, wodurch eine PCI erschwert wird und zum anderen sind bei fast 80% der Patienten mit Hauptstammstenose mehrere Koronarien betroffen.(64) (75):(76)

Eine große Meta-Analyse, die das Outcome von Patienten nach arteriellem CABG und PCI (DES und Bare metal stent) miteinander vergleicht, kommt zu dem Ergebnis, dass CABG bezüglich Mortalität, Herzinfarkt und Risiko einer Reintervention einen Vorteil bringt, jedoch das Schlaganfallrisiko dabei erhöht ist.(77) Generell zeigen große Analysen, dass CABG wesentlich häufiger mit cerebrovaskulären Ereignissen einhergeht als PCI.(78) In Abbildung 5 sind die derzeitigen ESC-Empfehlungen bezüglich der Wahl des Verfahrens ersichtlich.

Recommendations for combined valvular and coronary interventions			
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
<b>Diagnostic modalities</b>			
Coronary angiography is recommended before valve surgery in patients with severe valvular heart disease and any of the following: • history of CAD • suspected myocardial ischaemia • LV systolic dysfunction • in men aged over 40 years and in postmenopausal women • ≥1 cardiovascular risk factor for CAD.	I	C	-
Coronary angiography is recommended in the evaluation of secondary mitral regurgitation.	I	C	-
CT angiography should be considered before valve surgery in patients with severe valvular heart disease and low probability for CAD or in whom conventional coronary angiography is technically not feasible or of high risk.	IIa	C	-
<b>Primary valve intervention and coronary revascularization</b>			
CABG is recommended in patients with a primary indication for aortic/mitral valve surgery and coronary artery diameter stenosis >70% in a major epicardial vessel.	I	C	-
CABG should be considered in patients with a primary indication for aortic/mitral valve surgery and coronary artery diameter stenosis 50–70% in a major epicardial vessel.	IIa	C	-
PCI should be considered in patients with a primary indication to undergo TAVI and coronary artery diameter stenosis >70% in proximal segments.	IIa	C	-
PCI should be considered in patients with a primary indication to undergo transcatheter mitral valve interventions and coronary artery diameter stenosis >70% in proximal segments.	IIa	C	-
<b>Primary revascularization and non-coronary intervention</b>			
Mitral valve surgery is indicated in patients with severe mitral regurgitation undergoing CABG, and LVEF >30%.	I	C	-
Mitral valve surgery should be considered in patients with moderate mitral regurgitation undergoing CABG to improve symptoms.	IIa	B	432
Repair of moderate-to-severe mitral regurgitation should be considered in patients with a primary indication for CABG and LVEF ≤35%.	IIa	B	431
Stress testing should be considered in patients with a primary indication for CABG and moderate mitral regurgitation to determine the extent of ischaemia and regurgitation.	IIa	C	-
Aortic valve surgery should be considered in patients with a primary indication for CABG and moderate aortic stenosis (defined as valve area 1.0–1.5 cm <sup>2</sup> [0.6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> to 0.9 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> body surface area] or mean aortic gradient 25–40 mmHg in the presence of normal flow conditions).	IIa	C	-

CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; CT = computed tomography; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; PCI = percutaneous coronary intervention; TAVI = transcatheter aortic valve implantation.  
<sup>a</sup>Class of recommendation.  
<sup>b</sup>Level of evidence.  
<sup>c</sup>References.

Abbildung 5: ESC Empfehlung CABG oder PCI (79)

## KORONARE HERZKRANKHEIT UND AORTENSTENOSE

Wie bereits am Anfang der Einführung erwähnt, tritt die Aortenstenose in 40-75% der Fälle zusammen mit einer interventionsbedürftigen KHK auf.(8) Bei Patienten und Patientinnen mit signifikanter KHK und gleichzeitiger Aortenstenose verringert die Kombination aus CABG und chirurgischem Aortenklappenersatz (AVR) sowohl die perioperative Mortalität als auch perioperative Herzinfarkte im Vergleich zu gleichen Patienten und Patientinnen die nur eine AVR bekommen.(80) Das kombinierte Verfahren aus AVR und CABG weist jedoch eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur isolierten AVR auf.(81)(82) Während das chirurgische Verfahren also mit einer erhöhten Mortalität bei Aortenstenose und KHK einhergeht, konnte dies bei dem kombinierten Eingriff aus TAVI und PCI nicht nachgewiesen werden.(83) Es konnte kein erhöhtes Risiko für Myokardinfarkte, Mortalität, lebensbedrohliche Blutungen oder Schlaganfälle gefunden werden, im Vergleich zu Patienten, die nur eine TAVI ohne PCI erhielten.(84) Ein Großteil der heute zugänglichen Daten legt nahe, dass bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenstenose eine begleitende KHK mit erhöhter Rate für peri- und postinterventionelle Komplikationen vergesellschaftet ist.(85) In einer retrospektiven Analyse von 201 Patienten und Patientinnen, welche sich einer TAVI unterzogen, konnte gezeigt werden, dass die Gesamtsterblichkeit bei Patienten und Patientinnen mit begleitender KHK sowohl nach 30 Tagen (13.1% vs 1.2%,  $p=0.002$ ) als auch nach 1 Jahr (35.7% vs 18.4%  $p=0.01$ ) signifikant anstieg. (86) Jedoch konnte in großen Registern wie zum Beispiel dem Royal Kingdom TAVI Registry die KHK nicht als unabhängiger Prediktor für eine 1-Jahresmortalität nachgewiesen werden. (49)

Ein Grund hierfür könnte sein, dass die KHK ein sehr heterogenes Krankheitsbild aufweist und von simplen Ein-Gefäß-Erkrankungen bis hin zu komplexen Drei-Gefäß-Läsionen variieren kann. Hier konnte Stefanini 2014 zeigen, dass es eine Beziehung zwischen dem Schweregrad der KHK, definiert über den Syntax Score, und dem Outcome von Patienten und Patientinnen nach TAVI nach einem Jahr gibt. Patienten und

Patientinnen mit einem Syntax Score von >22 zeigten ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle, kardiovaskuläre Sterblichkeit oder Herzinfarkte als Patienten mit einem Syntax Score <22 bzw. Patienten und Patientinnen ohne KHK. (87)

Die Entscheidung, welche Läsionen per PCI behandelt werden sollen, wird heute vorwiegend anhand klinischer Gesichtspunkte und dem Befund der Coronarangiographie getroffen, da funktionelle Messungen zur Detektion von Ischämien bisher noch nicht ausreichend an Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenstenose getestet und validiert wurden.(84) (9, 88, 89) Derzeit liegen keine eindeutigen Daten vor, ob eine koronare Intervention vor oder während der TAVI durchgeführt werden sollte. Die Entscheidung muss in jedem Fall individuell gefällt werden und vor allem die Dringlichkeit der Revaskularisation, die Nierenfunktion und die Komplexität der Läsion berücksichtigen.(79)

Alternativ zu den beiden hier gegenüber gestellten Methoden gibt es auch noch die Möglichkeit eines Hybrid-Eingriffs. Hierbei wird die Klappe chirurgisch saniert und die koronare Revaskularisation per PCI durchgeführt. Die Daten hierzu sind jedoch nicht sehr ertragreich und beschränken sich auf wenige Fallberichte.(90)

## **TRANSKATHETER AORTENKLAPPN-IMPLANTATION – TAVI**

### ***Bestimmung der idealen Prothesengröße***

Die genaue Quantifizierung des Aortenklappenrings ist essentiell für die Bestimmung der Prothesengröße. Dreidimensionale bildgebende Verfahren haben sich als vorteilhaft gegenüber zweidimensionalen bewiesen, da letztere dazu neigen, den Durchmesser des Klappenrings zu unterschätzen.(91) Wird zusätzlich zu zweidimensionalen TEE Aufnahmen die dreidimensionale Bildgebung durchgeführt, so kommt es in 40% der Fälle zu der Wahl einer anderen Prothesengröße als ursprünglich geplant.(92) Für den klinischen Alltag hat sich ein Mehrschicht-CT mit semi-automatisierter Software als Gold-Standard bewährt. Entscheidend ist dabei die präzise Platzierung der Annulusebene im Bereich der Segel-Insertion im LVOT durch den Untersucher bzw. Untersucherin.

Ferner liefern das Ausmaß und die Verteilung der Annulus- und Segel-Verkalkung wichtige Informationen zur Auswahl des zu implantierenden Klappentyps und zur Planung der Intervention. (93)

Mittels dreidimensionaler Transesophagealer Echokardiographie (TEE) und Mehrschicht-CT können Werte wie der minimale und der maximale Klappendurchmesser berechnet werden. Trifft man die Wahl der Klappengröße jedoch nur anhand dieser Werte, so kommt es häufig zu einer Unter- oder Überschätzung der tatsächlichen Größe, da nur diese zwei Parameter für sich genommen keine Möglichkeit haben, die nicht zirkuläre Geometrie des Aortenringes abzubilden.(94) Eine Unterschätzung der Größe führt zu einer Häufung von paravalvulären Insuffizienzen, während eine Überschätzung das Risiko für Klappenring-Rupturen erhöht. Es hat sich gezeigt, dass der Umfang bzw. die planimetrische Flächenbestimmung bessere Ergebnisse betreffend der passenden Prothesengröße liefern.(95)-(94)(96)

Abbildung 6 zeigt die Empfehlung bezüglich der Wahl der Klappengröße und der Ballondilatation für das CoreValve und Edwards Sapiens System.

**Table 2** Proposed sizing chart for the Edwards SAPIEN valve and the CoreValve system based on multi-detector row computed tomography measurements

	Edwards SAPIEN/SAPIEN XT prosthesis size			
	20-mm	23-mm	26-mm	29-mm
Diameter (mean), mm	17.3–20.3	20.3–23.3	23.3–26.3	26.3–29.3
Area, cm <sup>2</sup>	2.41–3.20 <sup>a</sup>	3.20–4.15 <sup>b</sup>	4.15–5.30 <sup>c</sup>	5.30–6.62 <sup>d</sup>
Perimeter, mm	55.6–65.4	65.4–75.2	75.2–85.0	85.0–94.8
	Edwards SAPIEN 3			
	—	23-mm	26-mm	29-mm
Area, cm <sup>2</sup>	—	3.38–4.30	4.30–5.46	5.40–6.80
Area-derived diameter, mm	—	20.7–23.4	23.4–26.4	26.2–29.5
	CoreValve system			
	23-mm	26-mm	29-mm	31-mm
Diameter (mean), mm	18–20	20–23	23–27	26–29
Area, cm <sup>2</sup>	2.54–3.14	3.14–4.15	4.15–5.72	5.31–6.60
Perimeter, mm	56.5–62.8	62.8–72.3	72.3–84.8	81.6–91.1

<sup>a</sup>Consider balloon underfilling from 2.4 to 2.7 cm<sup>2</sup>.

<sup>b</sup>Consider balloon underfilling from 3.20 to 3.50 cm<sup>2</sup>.

<sup>c</sup>Consider balloon underfilling from 4.20 to 4.45 cm<sup>2</sup>.

<sup>d</sup>Consider balloon underfilling from 5.35 to 5.60 cm<sup>2</sup>.

Abbildung 6: Wahl der Prothesengröße (97) (2)

Wenn man sich bei der Auswahl der Klappengröße auf echokardiographische Daten stützt, sollte prinzipiell beachtet werden, dass dreidimensionale TEE Aufnahmen zweidimensionalen transthorakalen Aufnahmen vorzuziehen sind, da sie seltener zu paravalvulären Insuffizienzen führen. Vorteilhaft bei der echokardiographischen Flächenbestimmung ist zwar, dass die Patienten und Patientinnen keiner Strahlung oder nephrotoxischen Kontrastmitteln ausgesetzt werden, jedoch wird selbst bei dreidimensionalen TEE Aufnahmen die Aortenringfläche unterschätzt; darüber hinaus ist das Verfahren maßgeblich von den Fähigkeiten des Untersuchers bzw. der Untersucherin abhängig.(98)

### **Risiko Scores**

Derzeitige Leitlinien empfehlen, dass vor der Entscheidung, ob ein chirurgischer Aortenklappenersatz (AVR) oder eine TAVI gewählt wird, prinzipiell der AVR der Vorzug gegeben werden sollte. TAVI wird nur bei Kontraindikationen zur AVR bzw. Patienten und Patientinnen mit hohem chirurgischen Risiko empfohlen.(31) Zwei Risiko-Berechnungsmodelle finden derzeit in den Richtlinien Anwendung: der „Society of Thoracic Surgeons-Predicted Risk of Mortality score“, kurz STS-PROM, und der „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation System“, kurz EuroSCORE. Bei einem STS-PROM Wert  $\geq 10\%$  oder einem logistischen EuroSCORE  $\geq 20\%$  gilt die TAVI als die bevorzugte Methode gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz.(31)

Das Problem der beiden Scores ist, dass beide für chirurgische Patientengruppen mit moderatem Risiko entwickelt und validiert wurden und nur Aussagen über die 30-Tages Mortalität bzw. die Gesamt-Krankenhausmortalität geben können. Beide Systeme sind daher nur bedingt geeignet für die heterogene Hochrisiko-Population wie man sie bei TAVI Patienten vorfindet.(2)

Eine Weiterentwicklung des logistischen EuroSCOREs stellt der EuroSCORE II dar, welcher aus einer Population von über 20.000 Patienten und Patientinnen entwickelt wurde, die sich im Jahr 2010 eines kardiochirurgischen Eingriffs unterzogen. Der neue Score bezieht unter anderem die New York Heart Association (NYHA) functional class, die aktuelle Mobilität des Patienten und Patientinnen und ob der Patient bzw. die Patientin

an insulinpflichtigem Diabetes mellitus leidet, mit ein.(99) Es zeigte sich, dass der EuroSCORE II eine wesentlich bessere prädiktive Aussage über die 30-Tages Mortalität liefern kann als der veraltete logistische EuroSCORE.(100)

Die Risikoscores sind für ein allgemeines Patientengut entwickelt und können daher nie die mit einem einzelnen Eingriff verbundenen spezifischen Risikofaktoren berücksichtigen. Während Atherosklerose und Diabetes zum Beispiel in die Risiko Scores miteinfließen, sind für TAVI relevante Faktoren wie Porzellanaorta, Gefäßtorsion, Brustkorbdeformitäten und Gebrechlichkeit nicht miteinbezogen.(2) Die Definition der Risikofaktoren sollte allgemein nach standardisierten Richtlinien, wie zum Beispiel den VARC-Kriterien (Valve Academic Research Consortium), erfolgen.(101)

Der EuroSCORE II zeigte sich bei der Vorhersage der 30-Tages Mortalität gegenüber dem logistischen EuroSCORE als auch dem STS-PROM Score überlegen.(102) Anhand der Daten des französischen TAVI Registers hat man versucht, einen individuell für TAVI zugeschnittenen Score zu verwenden, welcher unter anderem auch den Zugangsweg berücksichtigt. Dieser Score hatte jedoch die gleiche prädiktive Qualität wie der logistische EuroSCORE, welcher als der unpräziseste der drei gängigen Scores verstanden wird.(103)

Es gibt derzeit noch keinen idealen Score, der hilft, Patienten und Patientinnen einer TAVI oder einem AVR zuzuweisen. Es gilt daher, sich an die Leitlinien-Empfehlung zu halten, dass für Patienten und Patientinnen, die sowohl für TAVI als auch AVR geeignet sind, immer in einem interdisziplinären Herz-Team eine gemeinsame Entscheidung über die Therapie getroffen werden sollte.(31)

### ***TAVI und koronare Herzkrankheit***

40-75% der Patienten und Patientinnen, die sich einer TAVI unterziehen, haben eine begleitende KHK(8) und über 60% der 80-Jährigen, die sich einer AVR unterziehen, leiden ebenfalls an koronarer Herzkrankheit(7). Der Einfluss von koronarer Herzkrankheit auf das Outcome von TAVI Patienten und Patientinnen wurde in einer Studie untersucht, welche die begleitende KHK nach SYNTAX Score klassifiziert hat. Das 1-Jahres Follow-up hat gezeigt, dass Patienten und Patientinnen mit hohem SYNTAX Score ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfälle, kardiovaskuläre

Mortalität und Herzinfarkt im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit niedrigen SYNTAX Score haben.(85) Laut Richtlinien sollten alle Patienten und Patientinnen, bei denen eine begleitende koronare Herzkrankheit nicht sicher ausgeschlossen werden kann, im Rahmen der Diagnostik zur TAVI eine Koronarangiographie erhalten.(31)

Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von TAVI und PCI sicher ist und zu keiner Steigerung von MACCE (Major Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events) führt.(8, 9, 84) Da es keine funktionellen Methoden gibt, welche bei einer Aortenstenose zuverlässige Aussagen, über die Notwendigkeit einer Revaskularisierung geben, ist dies meist von Klinik zu Klinik unterschiedlich.(2) Während einige Kliniken eine Intervention bei > 50% Stenosen anstreben (9), intervenieren andere erst bei Stenosen > 70%(84).

Größere Studien zu diesen Themen stehen derzeit noch aus, vor allem wenn beide Möglichkeiten der PCI+TAVI als auch CABG+AVR gegeben sind. Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit präsentiert, welche diese beiden Verfahren bei einer heterogenen Patienten-Population miteinander vergleicht.

Im Zuge der vorliegenden Arbeit gingen wir der Frage nach, ob bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger Aortenstenose und begleitender KHK eine perkutane Behandlung mittels TAVI und PCI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz und Bypass eine sichere und vergleichbare Therapie darstellt. Die harten klinischen Endpunkte wie Tod, lebensbedrohliche Blutungen, Herzinfarkt und Schlaganfall wurden sowohl als kombinierter Endpunkt als auch als einzelne Punkte betrachtet. Neben diesen harten Endpunkten wurde auch Augenmerk auf weichere Endpunkte gelegt, wie die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation oder auch echokardiographische Werte zur Kontrolle der Performance der Prothesen nach 30 Tagen.

## Material und Methoden

### **REKRUTIERUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS**

Alle Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von November 2010 bis Februar 2014 konsekutiv aufgrund einer hochgradigen Aortenstenose mittels einer Rechts-/Linksherzkatheterunter im Herzkatheterlabor der Klinischen Abteilung für Kardiologie der MUG invasiv untersucht und bei denen zusätzlich eine signifikante koronare Herzerkrankung festgestellt wurde, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Patienten und Patientinnen unterzogen sich entweder einem chirurgischen Aortenklappenersatz mit simultander Bypass-OP (SURGERY) oder einer TAVI mit zeitnaher PCI, wie von der interdisziplinären Herzkonferenz empfohlen. Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv über das elektronische Patientendatenverwaltungsprogramm Medocs. Sämtliche medizinischen Daten (Arztbriefe, echokardiographische Befunde, Laborparameter und Bildgebung) wurden in pseudoanonymisierter Form analysiert.

### ***Einschlusskriterien***

- Diagnose hochgradige symptomatische Aortenstenose mit begleitender signifikanter koronaren Herzerkrankung
- Konsekutiv Chirurgischer (AVR) Aortenklappenersatz mit koronarem Bypass (CABG) oder interventioneller (TAVI) Aortenklappenersatz in Kombination mit perkutaner koronarer Revaskularisation (PCI)
- Alter über 60 Jahre

Die perkutane Revaskularisation musste innerhalb eines maximalen Abstandes von sechs Monaten zum Aortenklappenersatz erfolgt sein.

### ***Ausschlusskriterien***

Ausgeschlossen wurden Patienten und Patientinnen, die sich neben dem Aortenklappenersatz noch gleichzeitig eines anderen Eingriffes unterzogen, wie zum Beispiel: modifizierte Bentall de Bono Operation, Mitralklappenrekonstruktion etc.

Es gab keine weiteren Ausschlusskriterien, da es unser Ziel war, ein möglichst realitätsnahes Patientengut zu untersuchen.

## **WAHL DER PARAMETER UND ENDPUNKTE**

Bei der Erhebung der Baseline Daten lag der Fokus vor allem auf Parametern zur Erfassung des Gesundheitszustandes der Patienten und Patientinnen und zur Quantifizierung der Aortenstenose bzw. zum Schweregrad der KHK. Schwerpunkt der 30-Tages-Parameter war das klinische Outcome der Patienten und die Prothesenfunktion. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit internationalen Arbeiten zu ermöglichen, haben wir uns bei der Erhebung der 30-Tages-Endpunkte an den VARC-Kriterien orientiert.(104) Im Folgenden werden die wichtigsten Parameter und Definitionen kurz beschrieben werden.

### ***Baseline -Parameter***

Der Basis-Patientendatensatz umfasst neben Alter, Größe und Gewicht die kardiologischen Risikofaktoren (Bluthochdruck, Raucher, Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK) sowie die kardiovaskuläre medizinische Vorgeschichte (Anamnese für Herzinfarkt, PCI, CABG, Schlaganfall).

Die Symptomatik der Patienten und Patientinnen wurde bzgl. Belastungsdyspnoe (NYHA-Klassifikation), Vorhandensein von Angina pectoris und Synkopen-Anamnese ausgewertet. Aus den Unterlagen wurde ferner vorbekanntes Vorhofflimmern oder eine bereits erfolgte Schrittmacherimplantation erfasst. Die Basis-Medikation wurde erhoben.

Die Ausgangs-Nierenfunktion wurde mittels Kreatinin-Wert und errechneter glomerulärer Filtrationsrate dokumentiert. Welche am Tag vor der Intervention bzw. Operation dokumentiert wurde.

Zur Vergleichbarkeit des operativen Risikos wurde für alle Patienten und Patientinnen der STS-Score, der logEuroSCORE und der EuroIIScore berechnet.

Der Schweregrad der Aortenstenose wurde für alle Patienten und Patientinnen zunächst echokardiographisch quantifiziert (errechnete Aortenöffnungsfläche, Pmax, Pmean). Eine begleitende Aorten- oder Mitralinsuffizienz wurde semiquantitativ als minimal, leicht, mittel oder schwer beurteilt (I-IV).

In der invasiven Herzkatheterdiagnostik wurde koronarangiographisch das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (KHK) dokumentiert. Eine sign. KHK wurde als ein Stenosegrad von  $>50\%$  in mindestens einem Koronargefäß (bzw. als Z.n. PCI oder Z.n. Bypass-Operation) definiert (KHK I-III). Die Indikation zur Myokardrevaskularisation (CABG oder PCI) wurde durch den Untersucher bzw. die Untersucherin bei Patienten und Patientinnen mit einer Koronararterienstenosen  $\geq 70\%$  und primärer Indikation für eine Aortenklappenimplantation (chirurgischer AVR oder perkutane TAVI) gestellt. In der kombinierten Rechts-/Linksherzkatheteruntersuchung wurden neben den Rechtsherzdrücken (Pulmonalkapillärer-Verschlussdruck (PCWP); diastolischer, mittlerer und systolischer Pulmarterieller Druck (PAPsys, diast., mean)) auch das Herzzeitvolumen (Thermodilutionsmethode) gemessen. Zusammen mit den invasiv ermittelten mittleren transvalvulären Gradienten über der Aortenklappe errechnete sich hieraus die Aortenklappenöffnungsfläche (Gorlin-Formel).

### ***Prozedurale Spezifikationen***

Eine Reihe von prozeduralen Parametern ist so verfahrensspezifisch, dass sie sich nur bedingt zu einem direkten Vergleich eignen. Hinsichtlich Erfolg der Prozedur, Anzahl der revaskularisierten Gefäße, periprozedurale Komplikationen, Tage auf der Intensivstation bzw. Gesamt-Hospitalisierungsdauer konnten jedoch für beide Verfahren aussagekräftige Daten erhoben werden.

### ***30-Tage-Daten Endpunkte***

VARC -Consensus Kriterien wurden für die folgenden Endpunkte erhoben: Mortalität/kardiovask. Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutungen, akute Nierenschädigung, Gefäßkomplikationen, Klappenprothesenfunktion und für den kombinierten VARC-Sicherheits- und Effektivitätspunkt. Laborparameter wurden wenn möglich am 3. Tag nach der Intervention bzw. Operation erfasst.

Zusammengefasst werden diese wie folgt definiert (für die detaillierte Beschreibung wird auf den Consensus Report des „Valve Academic Research Consortium“ verwiesen.

(104)

**Kardiovaskuläre Mortalität**

- Tod in direkter Verbindung zu kardiogener Ursache (Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Herzinsuffizienz)
- Unbekannte Todesursache
- Mortalität im Rahmen bzw. als direkte Auswirkung des Eingriffs
- Tod durch nicht koronare Gefäßprobleme (Cerebrovaskulär, Pulmonalarterien Embolie, Aortenrupturen, etc.)

*Tabelle 2: VARC Kardiovaskuläre Mortalität Definition (104)***Myokardinfarkt**

<b>Peri-prozedural (&lt;72h nach dem Eingriff)</b>	Neu aufgetretene Ischämie-Zeichen in Verbindung mit einem Anstieg der myokardsensiblen Biomarker
<b>Spontan (&gt;72h nach dem Eingriff)</b>	<p>Anstieg von myokardsensiblen Biomarkern in Verbindung mit einem der folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ischämie Zeichen im EKG (LSB, ST-Strecken-veränderungen)</li> <li>• Pathologische Q-Wellen in 2 konkordanten Ableitungen</li> <li>• Wandbewegungsstörungen</li> </ul> <p>Unerwarteter Tod aufgrund einer kardiogenen Ursache</p> <p>Bestätigung durch Autopsie</p>

*Tabelle 3: VARC Myokardinfarkt Definition (104)*

**Blutungen**

<b>Lebensbedrohliche Blutungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutung mit tödlichem Ausgang</li> <li>• Blutungen in kritischen Organen (intrakranial, intraspinal, intraocular, perikardial mit erforderlicher Ausräumung)</li> <li>• Blutungen mit konsequentem hypovolämischen Schock</li> <li>• Transfusionsbedarf von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten</li> </ul>
<b>Große Blutungen</b>	Transfusionsbedarf von 2 bis 3 Erythrozyten-Konzentraten bei gleichzeitigem Nicht-Erfüllen der Kriterien für lebensbedrohliche Blutungen
<b>Kleine Blutungen</b>	Kleine Blutungen, die zwar klinisch notiert werden sollten (Zugangsstellen Hämatom), aber weder die Kriterien für lebensbedrohliche noch große Blutungen erfüllen

Tabelle 4: VARC Blutungen Definition (104)

**Schlaganfall**

<b>Schlaganfall diagnostische Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plötzlich einsetzende fokale oder globale neurologische Defizite mit zumindest einem der folgenden Punkte: Bewusstseinsbeeinträchtigung, Hemiplegie, Hemiparese, einseitiges Taubheitsgefühl, Dysphasie oder Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax, oder andere neurologische Symptome passend zu einem Schlaganfall</li> <li>• Dauer eines neurologischen Defizits &gt;24h oder &lt;24h falls es zu einer therapeutischen Intervention kam, oder bildgebende Verfahren, die einen</li> </ul>
---	--

	<p>Schlaganfall beweisen, oder die neurologischen Defizite direkt zum Tod führen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein anderer Grund welcher sich für die klinische Präsentation auszeichnet (z.B. Trauma, Hirntumor, Infektion, Hypoglycaemie, etc.)</li> <li>• Bestätigung der Diagnose durch zumindest: Neurologen oder Neurochirurgen, bildgebendes Verfahren, Lumbalpunktion</li> </ul>
<b>Schlaganfall Definition</b>	<p><b>Transiente Ischämische Attacke:</b></p> <p>Neu aufgetretenes neurologisches Symptom, welches innerhalb von 24h ohne Intervention regredient ist</p> <p><b>Major Schlaganfall</b></p> <p>Modifizierter Rankin Score <math>\geq 2</math> nach 30 und 90 Tagen</p> <p><b>Minor Schlaganfall</b></p> <p>Modifizierter Rankin Score <math>&lt; 2</math> nach 30 und 90 Tagen</p>

*Tabelle 5: VARC Schlaganfall Definition (104)*

**Akute Nierenschädigung (modifizierte RIFLE Classification)**

<b>Stufe 1</b>	Anstieg des 72h postinterventionellen Kreatinins um mehr als 0.3mg/dL
<b>Stufe 3</b>	Anstieg des 72h postinterventionellen Kreatinins um über 300% und alle Patienten, bei denen ein Nierenersatzverfahren angewendet werden muss

*Tabelle 6: VARC Akute Nierenschädigung Definition (104)*

**Gefäß- und Zugangsweg bedingte Komplikationen**

<b>Schwere Gefäßkomplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thorakale Aortendissektionen</li> <li>• Zugangsweg assoziierte Gefäßverletzungen (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, AV-Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom), welches zu Tod, mehr als 4 Einheiten Bluttransfusionen, ungeplanter Intervention oder irreversiblen Endorganschäden führt</li> <li>• Distale Embolisation (nicht cerebral), welche zu einer Amputation oder einem irreversiblen Endorganschaden führt</li> </ul>
<b>Leichte Gefäßkomplikationen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugangsweg assoziierte Gefäßverletzungen (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, AV-Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, Bluttransfusion bis 2 Einheiten), welche keine Intervention erfordern oder in irreversiblen Endorganschäden resultieren</li> <li>• Distale Embolisation (nicht cerebral), welche zu keiner Amputation oder irreversiblen Endorganschaden führt</li> <li>• Postinterventionelle Probleme beim Verschluss der Punktionsstelle, welche interventionell (z.B. Stent Graft) behandelt werden müssen, welche keine irreversiblen Endorganschäden zur Folge haben</li> </ul>

*Tabelle 7: VARC Gefäß- und Zugangsweg bedingte Komplikationen (104)*

**Potentielle Herzklappenprothesendysfunktion**

<b>Aortenstenose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stent creep</li> <li>• Pannus</li> <li>• Kalzifizierung</li> <li>• Beschädigung des Halteapparats</li> <li>• Falsche Klappengröße</li> <li>• Endocarditis</li> <li>• Klappenthrombose</li> </ul>
<b>Aorteninsuffizienz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pannus</li> <li>• Kalzifizierung</li> <li>• Beschädigung des Halteapparats</li> <li>• Endocarditis</li> <li>• Klappenthrombose</li> <li>• Fehlerhafte Positionierung</li> <li>• Fehlerhafte Coaption</li> <li>• Beschädigung der Kunstklappe</li> </ul>

*Tabelle 8: VARC Potentielle Herzklappenprothesendysfunktion(104)*

**Klappenprothesen assoziierte Komplikationen**

<b>Reizleitungsstörungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AV-Block Grad III</li> <li>• Linksschenkelblock</li> <li>• Schrittmacherpflichtigkeit</li> </ul>
<b>Koronarobstruktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malposition der Klappe und Verschluss des Koronarostiums</li> <li>• Embolisation</li> <li>• Naht-bedingt bei AVR</li> </ul>
<b>Andere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitralklappenschädigung</li> <li>• Neuer VSD</li> <li>• Aortenwurzelruptur</li> </ul>

Tabelle 9: VARC Klappenprothesen assoziierte Komplikationen(104)

**Klinischer Benefit Endpunkt**

<b>Gesamt Krankenhaus Aufenthalt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Staged TAVI+PCI wurden beide Aufenthalte addiert</li> <li>• Erster und letzter Tag zählen als voller Tag</li> </ul>
<b>Tage auf der Intensivstation</b>	

Tabelle 10: Klinischer Benefit Endpunkt

**Klappenprothesen Stenose Kriterien**

<b>Peak Velocity (m/s)</b>	<3
<b>Mittlerer Gradient (mmHg)</b>	<20
<b>Doppler Velocity Index</b>	>0.3
<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	>1.2
<b>Jet Kontur</b>	Triangulär, früher Peak
<b>Beschleunigungs Zeit (ms)</b>	<80

*Tabelle 11: Klappenprothesen Stenose Kriterien*

***Kombinierte 30-Tage VARC-Sicherheits- und Effektivitätsempunkt***

Neben diesen einfachen Endpunkten gibt es auch den sogenannten „VARC combined safety endpoint at 30 days“ welcher neben der Sterblichkeit auch relevante Schlaganfälle, lebensbedrohliche Blutungen, akute Nierenschädigungen der Stufe 3 (RIFLE 3), periprozedurale Herzinfarkte, bedrohliche vaskuläre Komplikationen und Reinterventionen an der Aortenklappe berücksichtigt.(104)

Bei den meisten Patienten und Patientinnen lagen zusätzlich zu den Koronarangiographien auch Links- und Rechtsherzkatheter Befunde vor, welche speziell bei der Graduierung der Aortenstenose auch Aussagen über die Beteiligung des Lungenkreislaufs trafen.

**STATISTISCHE ANALYSE**

Die statistische Analyse wurde mittels dem Programm SAS Statistics Version 9.3 erstellt. Die Patienten und Patientinnen wurden entsprechend Ihrer Behandlung in zwei Gruppen aufgeteilt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$ Standardabweichung dargestellt (SD) und wurden mithilfe vom t-Test und nicht-metrischen Wilcoxon Test analysiert. Die Prüfung auf Gauss'sche Normalverteilung wurde über den Shapiro Wilk Test durchgeführt. Kategorische Variablen werden in ihrer Häufigkeit genannt und wurden mittels Chi-Quadrat und Fishers Exakt Test auf Signifikanz geprüft. Ein p-Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## Ergebnisse

**BASELINE DATEN**

Von ursprünglich 130 Patienten und Patientinnen, welche in unserem Herzkatheter behandelt wurden und eine schwere Aortenstenose und relevante KHK aufwiesen, konnten 120 in die Studie eingeschlossen werden. Alle 130 Patienten und Patientinnen wurden entweder einem chirurgischen oder interventionellen Aortenklappenersatz zugeführt und hatten eine Revaskularisation. Zehn der Patienten und Patientinnen mussten ausgeschlossen werden, da sie sich neben der AVR noch einem weiteren parallelen Eingriff unterzogen.

<i>Baseline Patientendaten</i>	TAVI + PCI (n = 41)	AVR + CABG (n = 79)	p Wert
Alter (years, mean $\pm$ SD)	83.64 $\pm$ 4.93	77.55 $\pm$ 5.58	<.0001
Males (n / %)	19 (46.34%)	42 (53.16%)	0.5646
BMI (kg/m <sup>2</sup> , mean $\pm$ SD)	25.52 $\pm$ 4.55	27 $\pm$ 4.26	0.0808
Körpergröße (cm, mean $\pm$ SD)	164.22 $\pm$ 8.77	165.18 $\pm$ 7.81	0.5424
Gewicht (kg, mean $\pm$ SD)	68.75 $\pm$ 12.41	74.03 $\pm$ 14.58	0.0411
<b>Kardiologische Risikofaktoren</b>			
Bluthochdruck	41 (100%)	73 (92.41%)	0.0702
Raucher	2 (4.88%)	4 (5.13%)	0.9527
Diabetes mellitus	10 (24.39%)	21 (26.58%)	0.7947
Dyslipidämie	31 (75.61%)	53 (67.09%)	0.3340
Extrakardiale Arteriopathie	7 (17.07%)	22 (27.85%)	0.1910
<b>Medizinische Vorgeschichte</b>			
Herzinfarkt	6 (14.63%)	19 (24.05%)	0.2283
PCI	6 (14.63%)	8 (10.13%)	0.4657
Koronar-Bypass	5 (12.2%)	0 (0.00%)	0.0015
Schlaganfall	5 (12.2%)	8 (10,31%)	0.7295
<b>Symptomatik</b>			
Angina Pectoris	10 (24,39%)	18 (22,78%)	0.8437
Synkope	7 (17.07%)	8 (10.13%)	0.2752
NYHA Klasse			<0.0001
0	0 (0%)	3 (3.8%)	
I	1 (2.44%)	8 (10.13%)	
II	10 (24.39%)	45 (56.96%)	

TAVI + PCI vs. AVR + CABG

III	25 (60.98%)	20 (25.32%)	
IV	5 (12.2%)	3 (3.8%)	
<b>Rhythmologie</b>			
Vorhofflimmern	22 (53.66%)	19 (24.05%)	0.0021
Schrittmacherpflichtigkeit	4 (9.76%)	6 (7.59%)	0.6846
<b>Risikomanagment</b>			
EuroSCORE 2 (% , mean ± SD)	9.92 ±5.77	5.12 ±3.15	<0.0001
Log. EuroSCORE (% , mean ± SD)	19.47 ±9.38	10.71 ±6.35	<0.0001
STS-Score (% , mean ± SD)	8.3 ±4.02	4.42 ±2.43	<0.0001
<b>Medikation</b>			
Acetylsalicylsäure	19 (46.34%)	55 (69,62%)	0.0129
Clopidogrel	3 (7,32%)	13 (16,46%)	0.1625
Orale Antikoagulation	21 (51,22%)	19 (24.05%)	0.0028
<b>Nierenfunktion</b>			
Kreatinin (mg/dL mean ± SD)	1.17 ±0.38	1.12 ±0.33	0.4870
GFR (ml/min, mean ± SD)	56.01 ±19,5	60,92 ±20,97	0.2155

Tabelle 12: Baseline Patientendaten

Der erste Unterschied in den beiden Vergleichsgruppen zeigt sich bereits im Alter. Während die TAVI+PCI Gruppe durchschnittlich 84 Jahre alt ist, ist die AVR+CABG Gruppe sechs Jahre jünger (78). Der Altersunterschied in den beiden Gruppen ist signifikant ( $p < 0.0001$ ). Positiv in der weiteren Beurteilung ist, dass sich in keinem der körperlichen Parameter (Größe, Gewicht, BMI, Geschlechtsverteilung) sich ein signifikanter Unterschied ergibt. Dadurch ist ein valider Vergleich dieser beiden Gruppen möglich. Es zeigt sich der Trend, dass die AVR Gruppe tendenziell einen höheren BMI hat.

Die klassischen kardiologischen Risikofaktoren sind in beiden Populationen ähnlich oft vertreten und gleichmäßig verteilt. Der Anteil an Rauchern und Raucherinnen stellt sich in beiden Gruppen als sehr gering heraus (4.88% vs 5.13%). Einzig die extrakardiale

Arteriopathie ist häufiger in der AVR Gruppe zu finden, jedoch zeigt sich hier keine signifikante Häufung.

Trotz mehr Herzinfarkten in der AVR Gruppe (24.05% vs 14.63%) hatten beide Gruppen eine ähnlich große Anzahl an Koronarinterventionen (14.63% vs 10.13%). Im Gegensatz zur TAVI Gruppe hat sich kein Patient bzw. Patientin aus der AVR Gruppe zuvor einer kardiochirurgischen Myokardrevaskularisation unterzogen (12.2% vs 0.00%).

Bei der klinischen Präsentation zeigt sich die Dyspnoe als führendes Symptom, wobei hier die TAVI Gruppe signifikant eingeschränkter in der Leistungsfähigkeit ist. Angina Pectoris besteht bei etwa einem Fünftel der Patienten und Patientinnen beider Gruppen. Synkopen sind etwas häufiger in der TAVI Gruppe zu finden (17.07% vs 10.13%, n.s.).

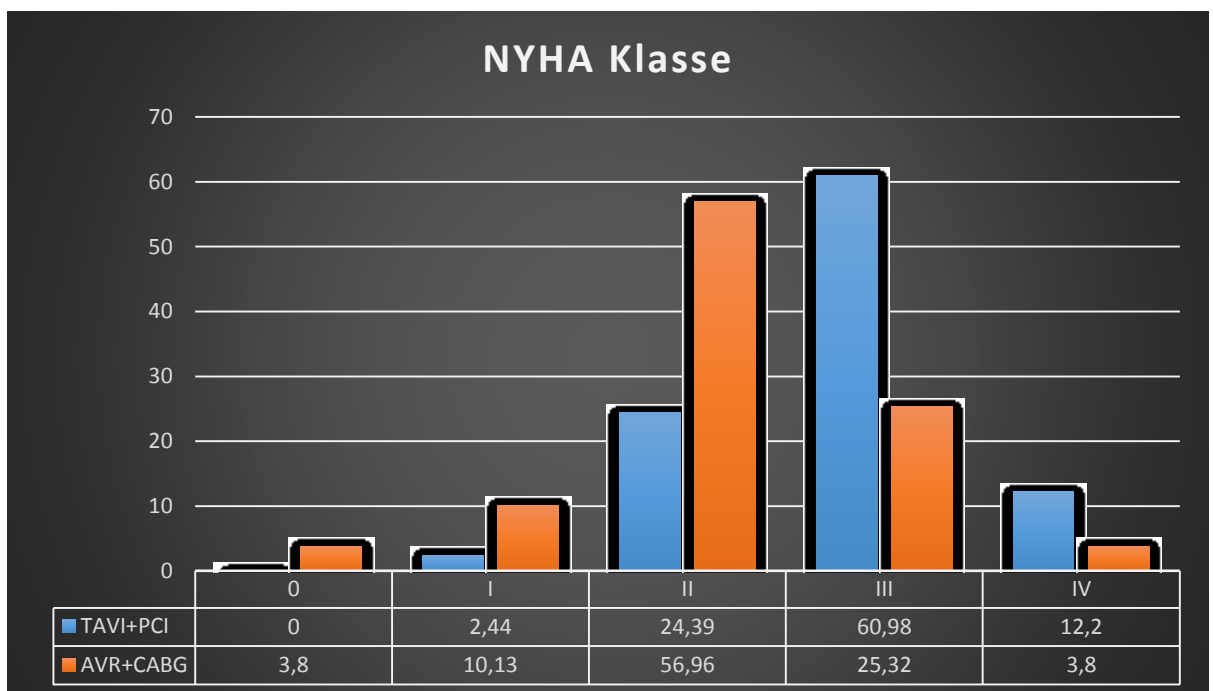


Abbildung 7: New York Heart Association Herzinsuffizienz Klasse

Alle 3 Scores, die zur Risikostratifizierung verwendet werden, zeigen für die TAVI Gruppe ein signifikant erhöhtes peri- und postoperatives Risiko im Vergleich zur operativen Gruppe. Während der Risiko Score in der AVR Gruppe gemeinsam mit dem Alter ansteigt, zeigt sich in der TAVI Gruppe eine umgekehrte Beziehung zwischen Alter und Risiko. Je älter die TAVI Patienten und Patientinnen, desto niedriger ist ihr Score.

## TAVI + PCI vs. AVR + CABG

Dieses Phänomen ist insofern zu erklären, da Patienten und Patientinnen, die in jungen Jahren zu einer TAVI zugewiesen werden, oft multimorbid sind oder sich bereits kardiochirurgischen Eingriffen unterzogen haben. Im Gegensatz dazu stehen ältere Patienten und Patientinnen, deren Hauptrisikofaktor oft nur das Alter ist.

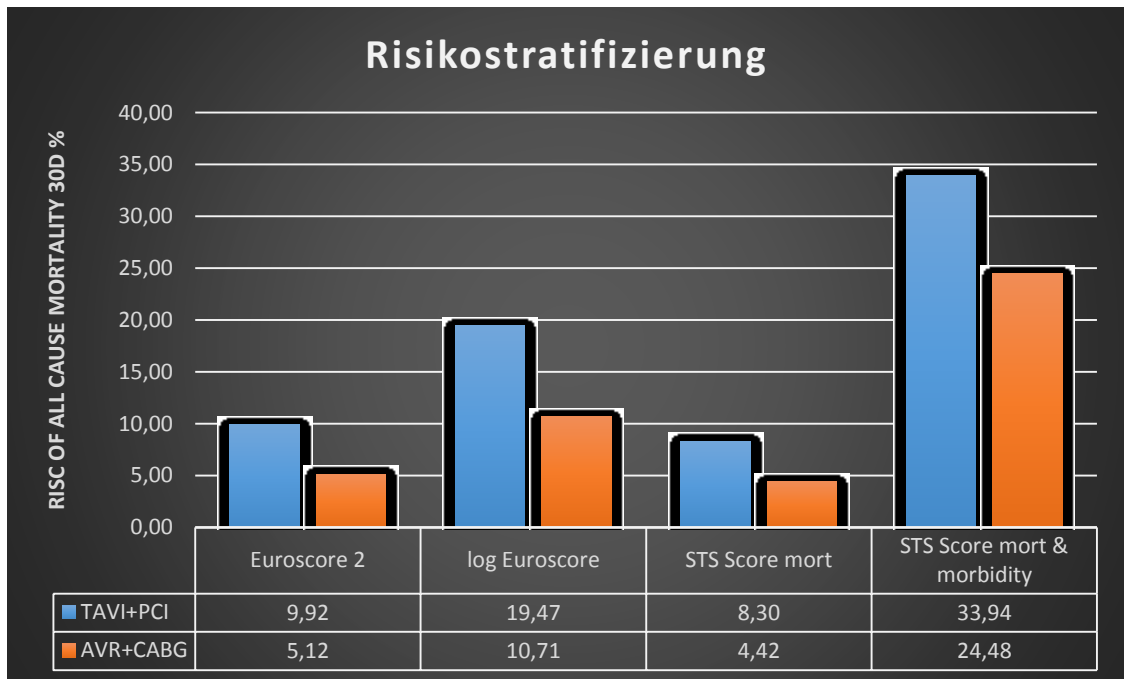


Abbildung 8: Risikostratifizierung

Vorhofflimmern ist bei mehr als der Hälfte aller TAVI Patienten und Patientinnen zu beobachten, während es nur ein Viertel der chirurgischen Population betrifft (53.66% vs 24.05%). Die Anzahl der Patienten und Patientinnen, die orale Antikoagulation einnehmen (TAVI 51.22% vs PCI 24.05%), spiegelt in etwa die Zahlen der Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmern wider; was möglicherweise ein Indiz dafür ist, dass es sich vor allem um eine bekannte, chronische Form des Vorhofflimmerns handelt.

Die Nierenfunktion ist in beiden Populationen im Mittel geringfügig eingeschränkt (Kreatinin 1.17mg/dL vs 1.12mg/dL, n.s.).

**BASELINE ECHOKARDIOGRAPHIE UND LINKS- RECHTSHERZKATHETER**

Der Echokardiographie kommt sowohl für Diagnose und Schweregradeinteilung der Aortenstenose als auch für die Quantifizierung der Annulus-Dimension eine wichtige Rolle zu.

<i>Echokardiographie</i>	TAVI + PCI (n = 41)	AVR + CABG (n = 79)	p Wert
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%; mean ± SD)	50.29 ±7.85	50.23 ±9.78	0.9736
Aortenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> , mean ± SD)	0.67 ±0.19	0.7 ±0.21	0.3817
Mittlerer Gradient (mmHg, mean ± SD)	46.91 ±11.08	46.55 ±15.7	0.9073
Peak Gradient (mmHg, mean ± SD)	76.93 ±13.86	70.93 ±26.28	0.2533
Aorteninsuffizienz			0.0009
Keine	2 (5.13%)	28 (36.84%)	
Minimal	4 (10.26%)	7 (9.21%)	
Leicht	28 (71.79%)	33 (43.42%)	
Moderat	5 (12.82%)	8 (10.53%)	
Schwer	0 (0%)	0 (0%)	
Mitralinsuffizienz			0.0486
Keine	0 (0%)	10 (13.16%)	
Minimal	3 (7,69%)	5 (6.58%)	
Leicht	25 (64,10%)	32 (42.11%)	
Moderat	8 (20,51%)	27 (35.53%)	
Schwer	3 (7,69%)	2 (2,63%)	

*Tabelle 13: Baseline Echokardiographie Daten*

Die Daten der Echokardiographie zeigen, dass sich die beiden Gruppen, trotz der Differenzen das Alter betreffend, auf Grundlage echokardiographischer Parameter gut vergleichen lassen.

TAVI + PCI vs. AVR + CABG

Im Mittel weisen beide Gruppen eine grenzwertige reduzierte linksventrikuläre systolische Auswurfleistung (LVEF) auf (TAVI 50.3% vs AVR 50.2%). Die Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) zeigt in beiden Populationen Öffnungsflächen deutlich unter 1cm<sup>2</sup> (0.67cm<sup>2</sup> vs 0.7cm<sup>2</sup>). Auch der mittlere Gradient liegt im Mittel deutlich über dem Grenzwert für eine hochgradige Aortenstenose (46.9mmHg vs 46.5mmHg).

Relevante Mitralinsuffizienzen (moderat und schwer) treten bei 28.2% der TAVI Patienten und 38.16% der AVR Patienten auf und sind somit häufiger als Aorteninsuffizienzen. Aortenstenosen sind häufig mit sekundären Mitralinsuffizienzen assoziiert. Es ist derzeit noch Gegenstand der Forschung, wie sich eine Sanierung der Aortenklappe auf den Schweregrad der Mitralinsuffizienz postinterventionell auswirkt.

<i>Links- und Rechtsherzkatheter</i>	TAVI + PCI (n = 41)	AVR + CABG (n = 79)	p Wert
<b>Linksherzkatheter</b>			
KHK			0.5416
I	12 (29.27%)	16 (20.25%)	
II	11 (26.83%)	24 (30.38%)	
III	18 (43.90%)	39 (49.37%)	
Aortenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> , mean ± SD)	0.56 ±0.16	0.65 ±0.21	0.2613
Mittlerer Gradient (mmHg, mean ± SD)	49.73 ±17.66	44.68 ±18.34	0.1715
Peak-Peak Gradient (mmHg, mean ± SD)	58.21 ±24.72	49.08 ±23.8	0.0654
<b>Rechtsherzkatheter</b>			
PCWP mean (mmHg, mean ± SD)	17.15 ±6.63	16.67 ±7.95	0.7821
PAP sys (mmHg, mean ± SD)	45.59 ±11.69	40 ±16.96	0.0485
PAP dia (mmHg, mean ± SD)	16.37 ±5.11	16.14 ±8.09	0.8907
PA mean (mmHg, mean ± SD)	28.11 ±7.01	25.85 ±11.55	0.3459

Tabelle 14: Baseline invasive Messungen

Die Linksherzdaten zeigen, dass der Schweregrad-Einteilung der koronaren Herzkrankheit (KHK I- III) eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen bestand (43.9% vs 49.37%).

Auch die aus invasive gemessenen Parametern berechnete Aortenöffnungsfläche, betätigt die Diagnose eine hochgradigen Aortenstenose in beiden Gruppen ( $0.56 \text{ cm}^2$  vs  $0.65 \text{ cm}^2$ ). Trotzdem in beiden Gruppen auch eine sign. Anteil sogenannter Low-Flow Low-Gradient Stenosen vertreten ist und diese den Durchschnittswert für die Gradienten etwas reduzieren, sprechen die mittleren Gradienten in beiden Gruppen für eine vergleichbare hochgradige Stenosierung der Aortenklappe in beiden Behandlungsgruppe (Mean gradient  $49.7 \text{ mmHg}$  für TAVI+PCI vs  $44.7 \text{ mmHg}$  für sAVR+CABG). In der folgenden Grafik ist die gute Vergleichbarkeit zwischen der invasiv und echokardiographisch gemessenen Aortenöffnungsfläche dargestellt. Wobei die invasive Diagnostik eher dazu neigt, die KÖF zu unterschätzen, während die echokardiographische Messung zu einer Überschätzung tendiert.

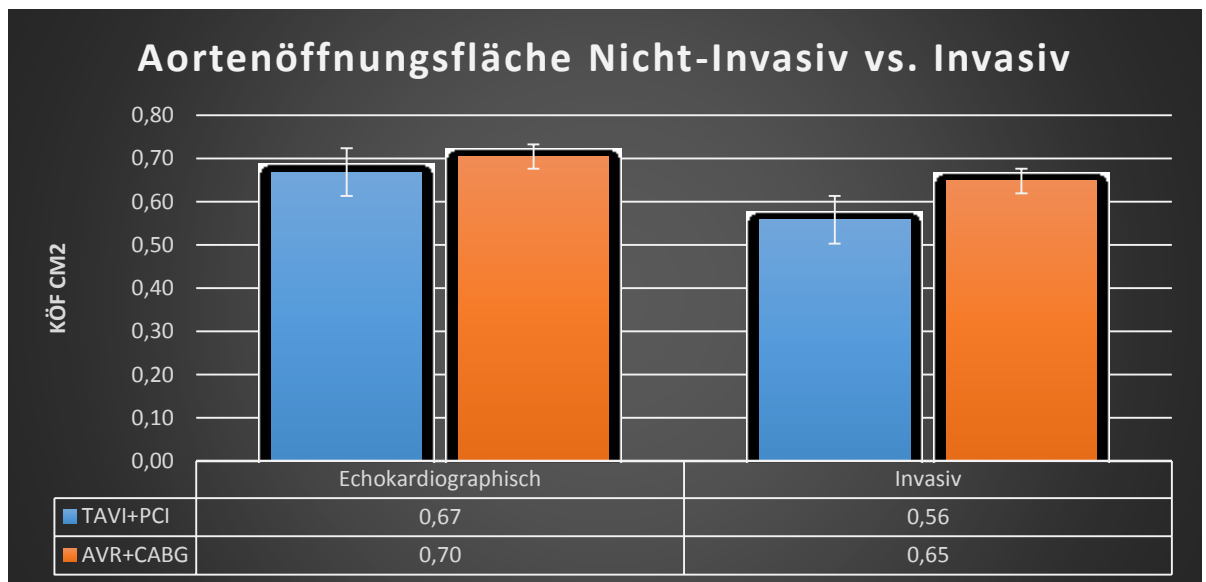


Abbildung 9: Aortenöffnungsfläche, Vergleichende Gegenüberstellung der echokardiographischen und invasiven Messungen

Im Schnitt sind die pulmonalarteriellen Drücke in beiden Gruppen moderat erhöht (PAmean  $28. (TAVI+PCI)$  vs  $25.9 \text{ mmHg} (AVR+CABG)$ ; n.s.). Die Linksherzbelastung führt durch Rückstau in den Lungenkreislauf zu einer sek. pulmonalen Druckerhöhung, mit potentiell chronischer Druckbelastung des rechten Herzens.

Der erhöhte pulmonalkapilläre Verschlussdruck (Wedge-occlusion-pressure) spiegelt die Füllungsstörung des linken Ventrikels und die damit einhergehenden erhöhten diastolischen Drücke wider (PCWP 17.2 mmHg vs 16.7 mmHg).

Vergleicht man die invasiv gemessenen mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe mit den echokardiographisch gemessenen, besteht eine Korrelation, welche sich jedoch gerade im höheren Druckbereich als unzuverlässig erweist, da hier die echokardiographische Messung dazu neigt, den Druck zu unterschätzen. Da diese Druckunterschätzung jedoch erst bei wesentlich höheren Drücken als 40mmHg signifikant wird, hat dies keine Relevanz für die exakte Graduierung der Stenose.

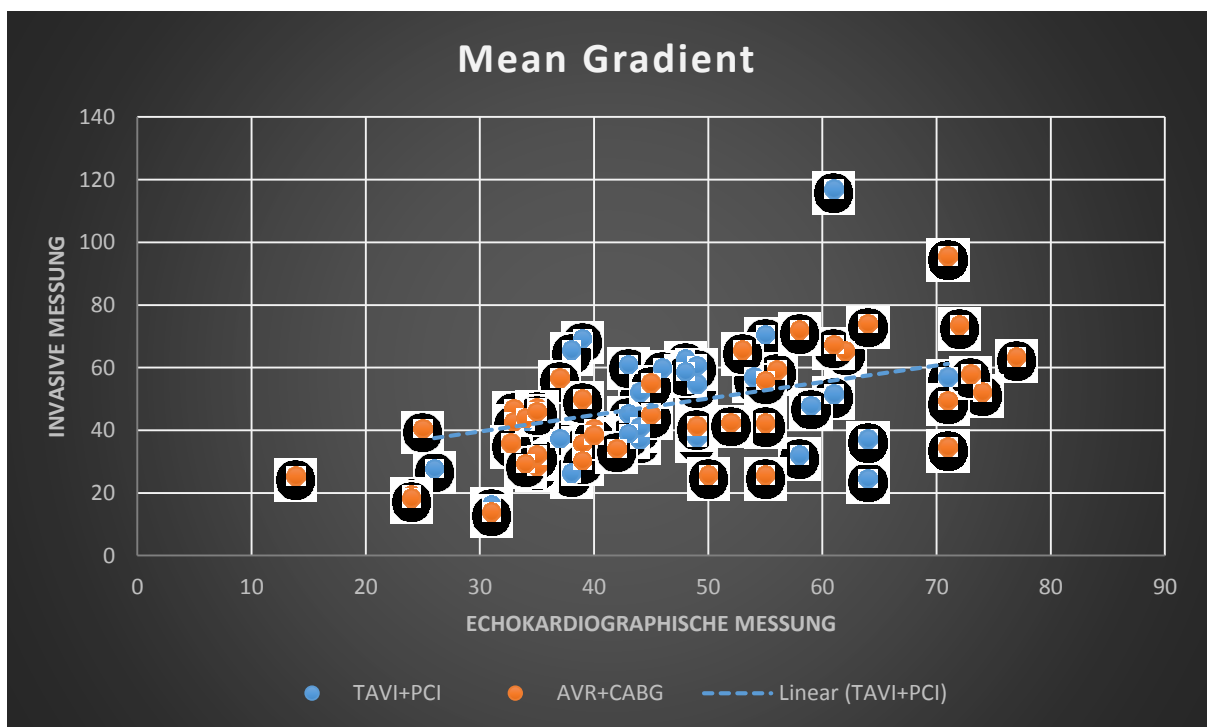


Abbildung 10: Mittlerer Gradient über der Aorten-Klappe, Korrelation von echokardiographischer und invasiver Messung

**PROZEDURALE SPEZIFIKATIONEN TAVI + PCI**

<i>Prozedurale Spezifikationen TAVI</i>	TAVI+PCI (n = 79)
Zeit nach der PCI (d, median)	5
Dauer der TAVI (m, mean ± SD)	114.17 ±43.93
<b>Zugangsweg</b>	
Tranfemoral (n,%)	34 (82.93%)
Transapikal (n,%)	5 (12.20%)
Transaortal (n,%)	2 (4.88%)
<b>Klappensystem</b>	
CoreValve 2	37 (90.24%)
Edwards Sapiens	4 (9.76%)
Klappengröße (mm, median)	29
Erfolg der Prozedur (n, %)	41 (100.00%)
Peri-prozeduraler Myokardinfarkt (n, %)	0 (0.00%)
Peri-prozeduraler Tod (n, %)	0 (0.00%)
Peri-prozeduraler Schlaganfall (n, %)	0 (0.00%)
Reinterventionspflichtigkeit (n, %)	0 (0.00%)
<b>Paravalvuläres Leak</b>	
Keines (n, %)	14 (34.15%)
Minimal (n, %)	17 (41.46%)
Leicht (n, %)	10 (24.39%)
Mittel & Schwer (n, %)	0 (0.00%)
Hospitalisierungsdauer (d, mean ± SD)	15.92 ±5.9
Tage auf der Intensivstation (d, mean ± SD)	2.82 ±2.45

Tabelle 15: Prozedurale Spezifikationen TAVI

Wie aus der Tabelle ersichtlich, erfolgte die PCI meist in kurzem Abstand zur TAVI, ging ihr jedoch in jedem Fall voraus (median 5d). Zur Auswertung wird bewusst der Median herangezogen, da der Mittelwert durch einige hohe Ausreißer sehr nach oben verzerrt ist (24.73d ±38). Der Eingriff der TAVI selbst gestaltet sich eher kurz (mean 114 min). Die Dauer der TAVI ist häufig abhängig von der Schwierigkeit der Intervention, aber auch von der Erfahrung des Behandelnden bzw. der Behandelnden und des Proctors

bzw. der Procter. Die Zeit der PCI wird nicht zu dieser Zeit hinzugerechnet, ein direkter Vergleich mit der chirurgischen Operationsdauer, welche AVR als auch CABG erfasst, ist daher nicht legitim.

Die Häufigkeit der Verwendung transaortaler und transapikaler Zugangswege ist hier höher als in den österreichischen Register-Daten. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass sich der transfemorale Zugangsweg bei diesen Patienten und Patientinnen oft als schwierig oder ungeeignet erwiesen hat.

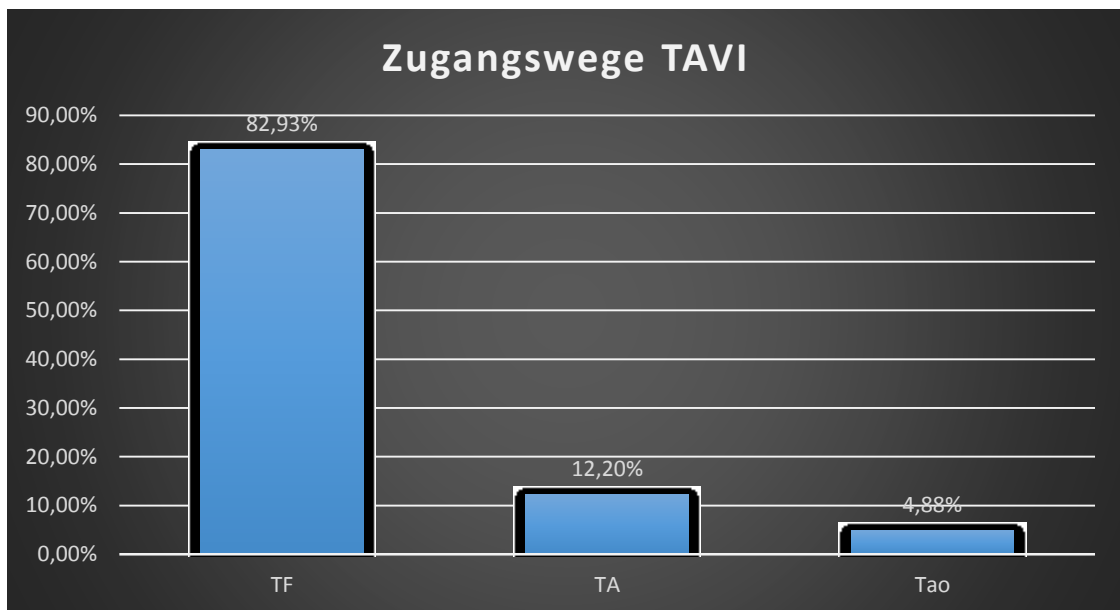


Abbildung 11: Zugangswege TAVI, TF = Transfemorale, TA = Transapikal, Tao = Transaortal

Neben der CoreValve Klappe wird auch das Edwards Sapiens System verwendet. Die Edwards Sapiens Klappen werden in unserem Zentrum bisher fast ausschließlich im transapikalen Zugang verwendet. Die median verbaute Klappengröße betrug dabei 29mm, wie aus der in der folgenden Grafik genauen Aufschlüsselung ersichtlich ist.

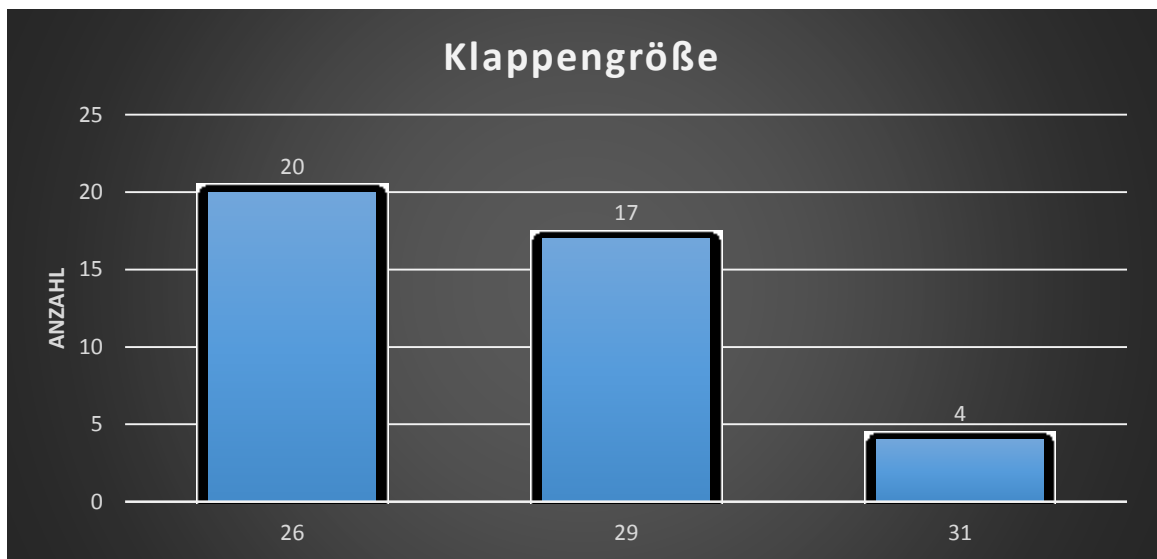


Abbildung 12: Größe der implantierten Klappen bei TAVI Patienten

Alle der 41 TAVI-Interventionen gestalten sich erfolgreich und haben keine initialen Komplikationen, wie Herzinfarkt, Tod oder Schlaganfälle. Weiters zeigt sich keine relevanten paravalvulären Leaks (0, 0.00%), was wiederum für eine hohe Erfahrung des Behandelnden bzw. der Behandelnden spricht.

Die meisten TAVI Patienten und Patientinnen können bereits durchschnittlich innerhalb von 3 Tagen auf eine Normalstation verlegt werden und sind bereits nach insgesamt 16 Tagen wieder entlassen oder direkt an die Rehabilitation transferiert.

<i>Prozedurale Spezifikationen PCI</i>	TAVI+PCI (n = 79)
Anzahl an Stents (n, mean $\pm$ SD)	1.83 $\pm$ 1.45
<b>Anzahl der Gefäße</b>	
1-Koronarie (n,%)	30 (73.17%)
2-Koronarien (n,%)	9 (21.95%)
3-Koronarien (n,%)	2 (4.88%)
<b>Stents pro Koronarie</b>	
Linker Hauptstamm (n,%)	1 (1.41%)
LAD (n,%)	35 (49.30%)
RCA (n,%)	20 (28.17%)
CX (n,%)	11 (15.49%)
OM (n,%)	3 (4.23%)
ALA (n,%)	1 (1.41%)
30 Tages Reintervention (n, %)	0 (0.00%)

*Tabelle 16: Prozedurale Spezifikationen PCI*

Durchschnittlich wird jeder Patient und Patientin mit etwas weniger als zwei Stents (1.83  $\pm$ 1.45) versorgt. Beim Großteil der Patienten und Patientinnen stellt sich lediglich eine Interventionsbedürftigkeit in einem Gefäß heraus (73.17%).

In der Übersicht ist zu sehen, dass der LAD in etwa die Hälfte (49.30%) aller Interventionen ausmacht, während Interventionen in den kleineren Gefäßen (OM und ALA) seltener sind (4 Stents, 5.64%). Wichtig ist hierbei, dass diese Tabelle die absolute Anzahl der implantierten Stents zählt und nicht nur ob in dem Gefäß interveniert wurde oder nicht.

**PROZEDURALE SPEZIFIKATIONEN AVR + CABG**

<i>Prozedurale Spezifikationen AVR + CABG</i>	AVR+CABG (n = 79)
Dauer der Prozedur (m, mean ± SD)	269.48 ±82.77
Klappendurchmesser (mm, median)	21
Erfolg der Prozedur (n, %)	78 (98.73%)
<b>Klappenart</b>	
Ungestentete Bioprothese (n,%)	44 (55.70%)
Gestentete Bioprothese (n,%)	29 (36.71%)
Nahtlose Bioprothese (n,%)	5 (6.33%)
Mechanische Prothese (n,%)	1 (1.27%)
Peri-prozeduraler Tod (n,%)	1 (1.27%)
Peri-prozeduraler Myokardinfarkt (n, %)	2 (2.53%)
Peri-prozeduraler Schlaganfall (n, %)	1 (1.27%)
Anzahl der Grafts (mean ± SD)	2.05 ±0.82
<b>CABG Gefäß</b>	
LAD (n, %)	63 (38.89%)
RCA (n, %)	41 (25.31%)
CX (n, %)	34 (20.99%)
OM (n, %)	18 (11.11%)
ALA (n, %)	6 (3.70%)
Venöser Graft (%)	83.89%
Arterieller Graft (%)	16.11%
Postoperative Wundinfektion (n, %)	6 (7.59%)
Koronare Reintervention (n, %)	2 (2.53%)
Klappen-Reintervention (n, %)	0 (0.00%)
Paravalvuläres Leak (n, %)	0 (0.00%)
Hospitalisierungsdauer (d, mean ± SD)	19.34 ±8.00
Tage auf der Intensivstation (d, mean ± SD)	5.82 ±4.37

Tabelle 17: Prozedurale Spezifikationen AVR und CABG

Fast alle Klappen (n=78, 98.73%), die implantiert sind, haben biologische Taschen. Dies erklärt sich daraus, dass der Großteil der Patienten und Patientinnen bereits sehr alt und damit die Wahrscheinlichkeit groß ist, dass die Lebensdauer der Klappen nicht die der Patienten unterschreitet. Darüber hinaus müssen diese biologischen Klappen nicht

langzeitig antikoaguliert werden.

Die Verteilung der intervenierten Gefäße ähnelt hier jener der PCI Interventionen, bei denen auch der LAD am häufigsten interveniert wurde, gefolgt vom RCA bzw. CX. Venöse Grafts wurden deutlich häufiger verwendet als arterielle, welche nur 16.11% der Grafts ausmachen.

Das postoperative Ergebnis liefert exzellente Werte, wobei es zu keinem paravalvulären Leak kommt und auch keine Reintervention an der Klappe notwendig ist. Lediglich in einem Fall gelingt der operative Eingriff nicht und endete mit dem Tod des Patienten.

**30 TAGES FOLLOW-UP DATEN**

<i>30 Tages Follow-up</i>	TAVI + PCI (n = 41)	AVR + CABG (n = 79)	p Wert
Gesamtmortalität (n, %)	2 (4.88%)	4 (5.06%)	0.9648
Kardiovaskuläre Mortalität (n, %)	1 (2.44%)	4 (5.06%)	0.4951
VARC kombinierter Endpunkt (n, %)	2 (4.88%)	11 (13.92%)	0.1305
Tödlicher Herzinfarkt (n, %)	0 (0.00%)	2 (2.53%)	0.3042
Nicht tödlicher Herzinfarkt (n, %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1
Schlaganfall (n, %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1
Zugangsweg-Komplikationen (n, %)	2 (4.88%)	5 (6.33%)	0.7477
Lebensbedrohliche Blutung (n, %)	1 (2.44%)	5 (6.33%)	0.3538
Große Blutung (n, %)	3 (7.32%)	5 (6.33%)	0.2134
Kleine Blutung (n, %)	9 (21.95%)	7 (8.86%)	0.0454
Vaskuläre Komplikationen (n, %)	0 (0.00%)	1 (1.27%)	0.4694
Endocarditis (n, %)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1
Thrombose (n, %)	0 (0.00%)	3 (3.80%)	0.2063
Arrhythmien (n, %)	11 (26.83%)	12 (15.19%)	0.1245
Schrittmacherpflichtigkeit (n, %)	10 (24.39%)	6 (7.59%)	0.0206
Acute Kidney Injury RIFLE Gesamt (n, %)	4 (10.26%)	12 (16.22%)	0.3876
Acute Kidney Injury RIFLE Stufe 3 (n, %)	0 (0.00%)	1 (1.27%)	0.4689
Kreatinin (mg/dL, mean ± SD)	1.14 ±0.49	1.15 ±0.52	0.8984
GFR (ml/min, mean ± SD)	59.89 ±21.69	63.29 ±24.47	0.4688

Tabelle 18: 30-Tages Follow-up Endpunkte

Bei den Hauptendpunkten Gesamtmortalität (4.88% vs 5.06%), kardiovaskuläre Mortalität (2.44% vs 5.06%), tödlicher Herzinfarkt (0.00% vs 2.53%), Schlaganfall (0.00% vs 0.00%), lebensbedrohliche Blutung (2.44% vs 6.33%) und Acute Kidney Injury Stage III (0.00% vs 1.27%) kann kein signifikanter Unterschied zwischen den

### TAVI + PCI vs. AVR + CABG

beiden Gruppen festgestellt werden. Auch in den Nebenendpunkten, wie z.B. der großen Blutung (7.32% vs 6.33%, n.s.), Thrombose (0.00% vs 3.8%; n.s.) etc. lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

Der kombinierte VARC Endpunkt, welcher sich aus Gesamtmortalität, tödlichem Herzinfarkt, Schlaganfall, lebensbedrohlicher Blutung und AKI III zusammensetzt, zeigt zwar eine Tendenz, in der TAVI+PCI-Gruppe niedriger auszufallen als im chirurgischen Vergleichsarm (TAVI+PCI 4.88% vs AVR+CABG 13.92%, n.s.), kann aber keine ausreichende Signifikanz erreichen.

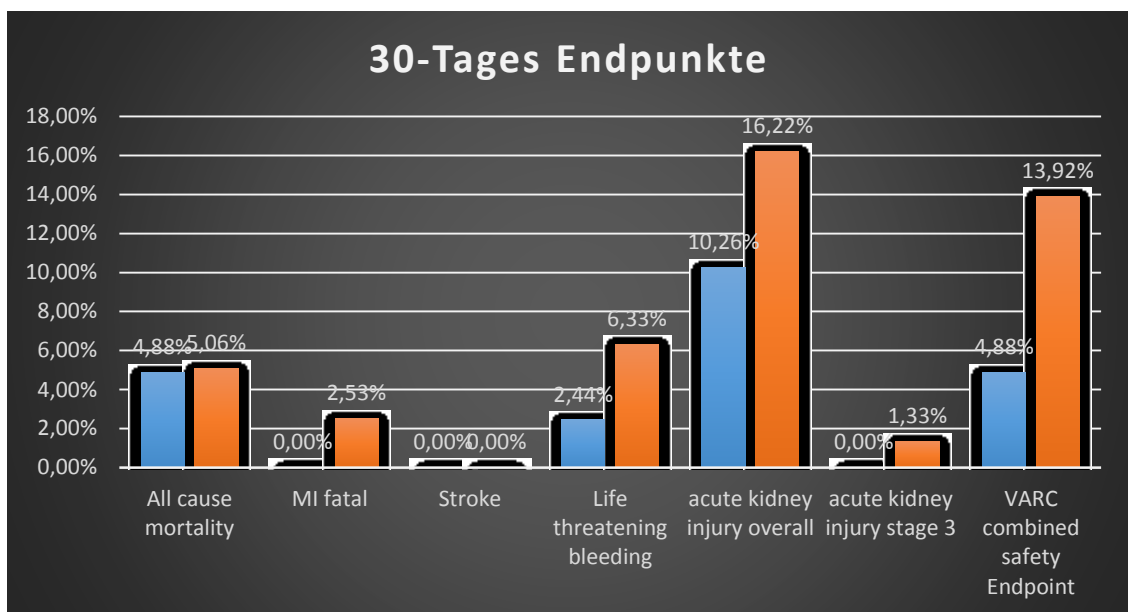


Abbildung 13: 30-Tages Follow-up Endpunkte

Die postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit häuft sich signifikant in der TAVI +PCI-Gruppe (24.39% vs. 7.59%,  $p = 0.0206$ ). Ein unbeobachteter AV Block Grad 3 ist auch der Grund für einen kardiovaskulär verstorbenen Patienten in der TAVI+PCI-Gruppe.

Die Nierenretentionsparameter sind vergleichbar in beiden Gruppen und ein akutes Nierenversagen kommt auch in ähnlicher Häufung in den beiden Populationen vor (TAVI+PCI vs. AVR+CABG 10.26% vs. 16.22%).

TAVI + PCI vs. AVR + CABG

<i>Echokardiographie</i>	TAVI + PCI (n = 41)	AVR + CABG (n = 79)	p Wert
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%; mean ± SD)	52.62 ±7.46	51.98 ±7.89	0.6865
Mittlerer Gradient (mmHg; mean ± SD)	7.78 ±3.45	19.57 ±11.32	0.0001
Peak Gradient (mmHg; mean ± SD)	15.50 ±5.85	28.75 ±9.24	0.0001
<b>Aorteninsuffizienz</b>			<.0001
Keine (%)	24.32%	89.39%	
Minimal (%)	35.14%	1.52%	
Leicht (%)	40.54%	9.09%	
Moderat und schwer (%)	0.00%	0.00%	1
<b>Mitralinsuffizienz</b>			0.6908
Keine (%)	16.22%	17.86%	
Minimal (%)	8.11%	3.57%	
Leicht (%)	62.16%	57.14%	
Moderat (%)	13.51%	21.43%	
Schwer (%)	0.00%	0.00%	

Tabelle 19: 30-Tages Follow-up echokardiographischer Daten

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbessert sich postinterventionell in beiden Gruppen geringfügig (52.6% vs 52%). Der mittlere Gradient kann in beiden Gruppen deutlich gesenkt werden. Aufgrund der Tatsache, dass hier jedoch einige Werte von Patienten und Patientinnen fehlen, wäre es nicht legitim, ihn in einem etwaigen Vergleich miteinzubeziehen.

Der Peak Gradient, welcher für fast alle Patienten und Patientinnen vorhanden war, zeigt, dass die TAVI Klappen postinterventionell signifikant niedrigere Gradienten im Vergleich zu den chirurgischen Aortenklappenprothesen (15.5 mmHg vs. 28.75 mmHg, p <0.0001) haben.

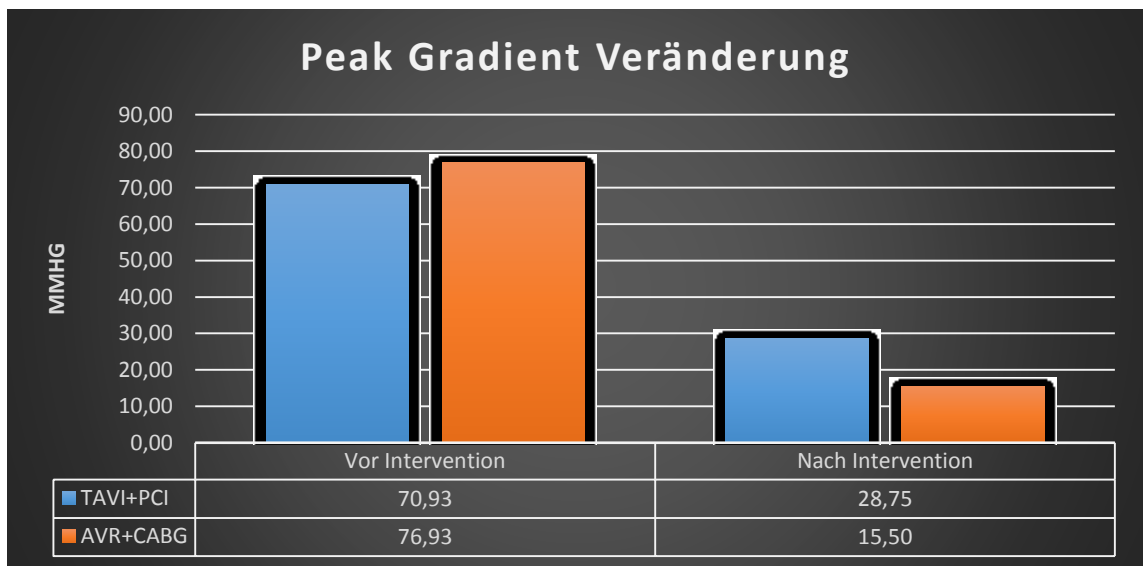


Abbildung 14: Veränderung des maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe

Postinterventionelle Aorteninsuffizienzen treten in der TAVI+PCI Population gehäuft auf und sind meistens paravalvulär bedingt, jedoch alle nur leichtgradig ausgeprägt. In beiden Gruppen gibt es keine hämodynamisch relevante Aorteninsuffizienz (moderat – schwer).

Die folgende Grafik stellt die Wirkung des Eingriffs auf die Schwere der Mitralinsuffizienz dar. Wie man aus beiden Grafiken entnehmen kann, kommt es zu einer deutlichen Regredienz von hämodynamisch relevanten Mitralinsuffizienzen in beiden untersuchten Gruppen. Während 16.73% der AVR Gruppe und 14.69% der TAVI Gruppe der mittelgradig bis schweren Insuffizienzen sich regredient zeigen, sind in beiden Gruppen die ursprünglich schweren Mitralinsuffizienzen (TAVI 7.69% vs. AVR 2.63%) nicht mehr nachweisbar.

TAVI + PCI vs. AVR + CABG

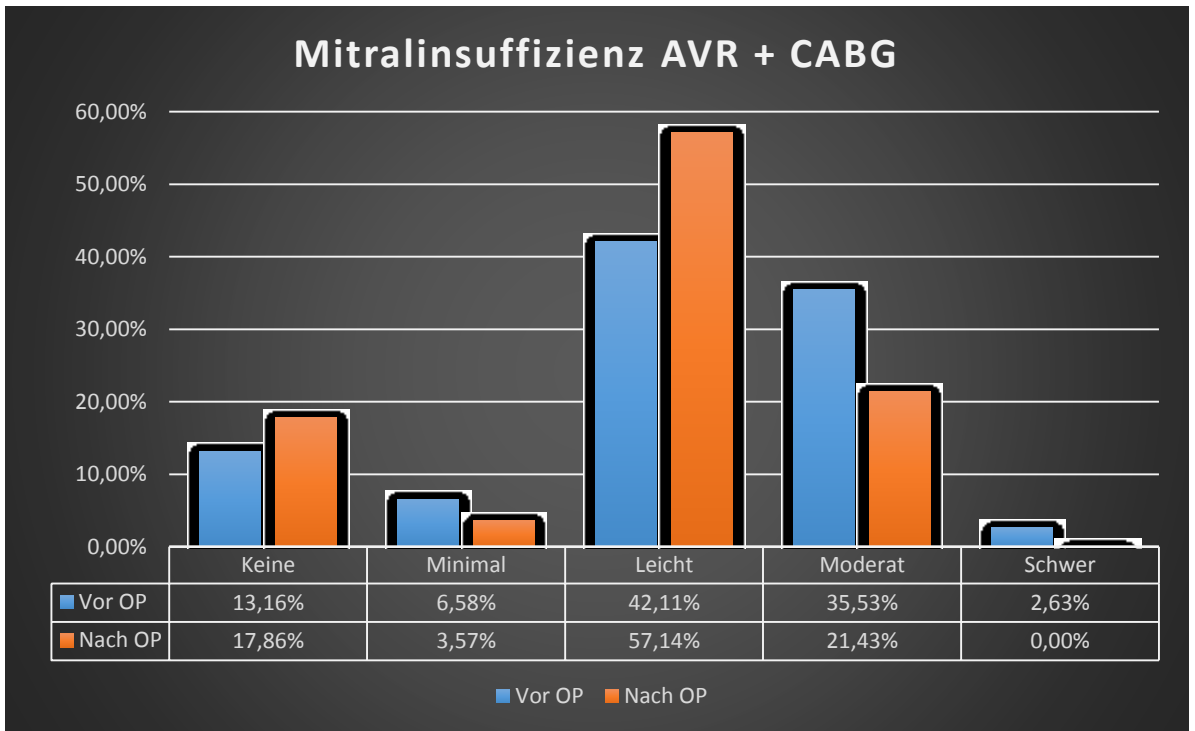


Abbildung 15: Veränderung der Mitralinsuffizienz nach AVR und CABG

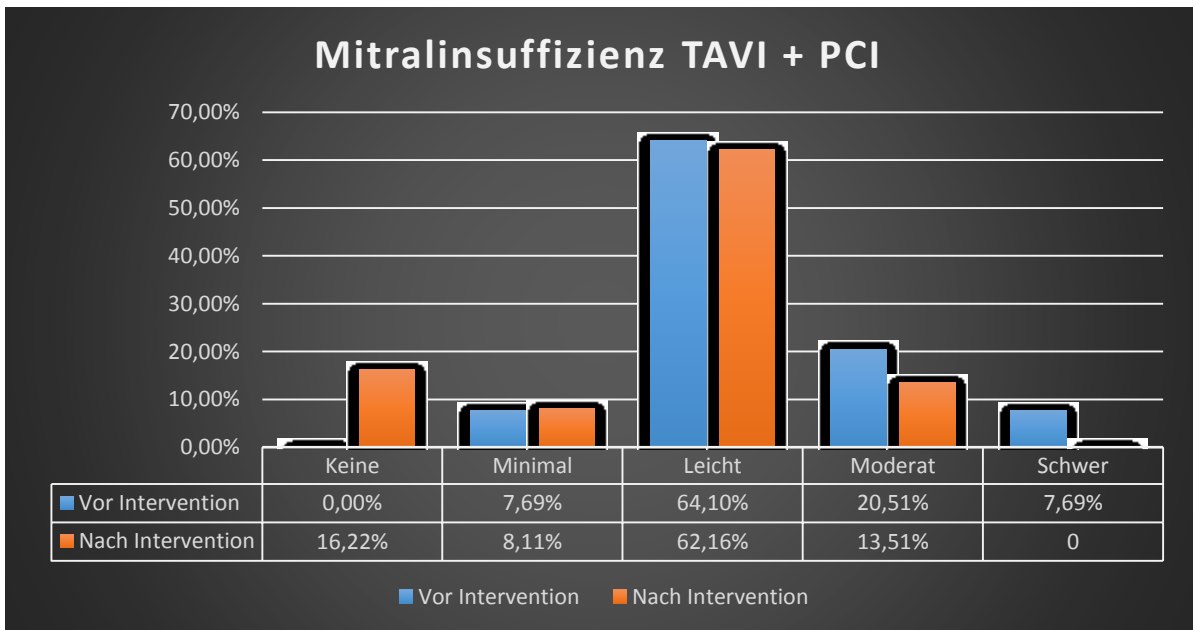


Abbildung 16: Veränderung der Mitralinsuffizienz nach TAVI und PCI

## Diskussion

Bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger symptomatischer Aortenstenose konnte gezeigt werden, dass TAVI im Vergleich zu medikamentöser Therapie sowohl einen Überlebensvorteil bringt als auch zu einer Symptom-Regredienz bei Patienten und Patientinnen führt, die nicht für einen chirurgischen Eingriff geeignet sind.(46) Bei mehr als der Hälfte der Patienten und Patientinnen, die für eine TAVI in Frage kommen, besteht eine KHK, die einen Risikofaktor für eine verschlechterte Prognose darstellt.(105) Studien legen nahe, dass eine gleichzeitige Intervention an Aortenklappe und Koronargefäßen zu keinem erhöhten Risiko im Vergleich zu einer isolierten TAVI führt.(84) Während in den großen Studien zwar TAVI mit chirurgischen Populationen mit intermediärem Risiko verglichen wurde, wurde hier das Augenmerk nicht auf parallele Revaskularisierung gelegt.(106) Dagegen zeigten Arbeiten, dass bei einem chirurgischen Aortenklappenersatz und gleichzeitiger koronarer Revaskularisation ein erhöhtes operatives Risiko und ein schlechteres Outcome als im Vergleich zu isolierten Prozeduren besteht.(107) Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob TAVI in Kombination mit PCI dem chirurgischen Pendant AVR mit CABG vergleichbar ist.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass TAVI in Kombination mit PCI mit vergleichbarer Mortalität wie der chirurgischen Population (siehe: Tabelle 18) bei einem gleichzeitig signifikant höheren prädiktiven operativen Risiko der TAVI Gruppe (siehe: 12) sicher und gut durchführbar ist. Außerdem gab es auch keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufung der kardiovaskulären Mortalität, von Herzinfarkten, lebensbedrohlicher Blutungen oder Schlaganfällen. Der von VARC geforderte kombinierte Endpunkt konnte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zeigen. Es gab jedoch eine Tendenz zugunsten des kombinierten 30-VARC-Sicherheits- u. Effektivitäts-Endpunkts von TAVI Patienten und Patientinnen. Aufgrund der begrenzten Teilnehmerzahl konnte jedoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Die Analyse der Prothesenfunktion demonstriert postinterventionell einen niedrigeren Gradienten für die Transkatheter-Klappen im Vergleich zu den chirurgisch implantierten Prothesen, Zahlen, wie sie auch in den großen Landmark-Trials erhoben wurden, wobei anzumerken ist, dass insgesamt für beide Behandlungsverfahren eine exzellente

Prothesenfunktion attestiert werden konnte. Die Komplikationszahlen auf beiden Seiten sind deutlich niedriger als in internationalen Studien berichtet.(107) Dies kann möglicherweise auch auf die konstruktive Zusammenarbeit im interdisziplinären Herzteam zurückgeführt werden und verdeutlicht die Wichtigkeit einer gemeinsamen individualisierten Therapieentscheidung für diese komplexe Patientengruppe, um ein bestmögliches Outcome zu erzielen.

Während das Risiko bei zeitversetzter TAVI und PCI für vaskuläre Komplikationen steigt, wird postuliert, dass es durch eine relative Verringerung der Interventionszeit zu weniger Nierenschäden und Plaquerupturen kommt. Dies legen auch unsere Zahlen nahe, da es weder zu periprozeduralen Schlaganfällen noch Herzinfarkten kam und auch keine klinisch relevante Nierenschädigung induziert wurde. Obwohl spekuliert werden kann, dass in der perkutanen Interventionsgruppe mittels PCI im Vergleich zum chirurgischen CABG häufiger eine unvollständige Revaskularisierungen vorliegt, waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen keine neuerlichen Revaskularisation in der TAVI Gruppe erforderlich. Es ist derzeit fraglich, ob und welche Läsionen bei hochgradiger Aortenstenose und KHK behandelt werden sollten. In einer Untersuchung von Beach im Jahr 2013 zeigte sich kein Unterschied im Revaskularisationsbedarf, sowohl im Kurzzeit- als auch Langzeit-Follow-Up, zwischen isolierter AVR und AVR plus CABG bei Patienten und Patientinnen mit hochgradiger AST und KHK. (108) Eine Untersuchung von Van Mieghem aus dem selben Jahr legt nahe, dass eine PCI bei Patienten und Patientinnen, die sich einer TAVI unterziehen, sich auf proximale große epikardiale Gefäße fokussieren sollte.(109) Dieser selektive Ansatz führt zu einem verminderten Gebrauch von Kontrastmittel, Strahlung, der Eingriffsdauer und mindert potentiell die daraus resultierenden Komplikationen(87)

Die Tatsache, dass 53.66% der Patienten und Patientinnen in der TAVI Population Vorhofflimmern hatten, wirft die problematische Frage auf, welcher Stent für die PCI verwendet werden sollte. In der Behandlung der isolierten KHK haben der Einsatz von Drug-Eluting Stents (DES) das klinische Outcome deutlich verbessert (vorwiegend durch die seltenere Stentrestenose) im Vergleich zu Bare-Metal-Stents (BMS).(110) In Anbetracht des häufigen Auftretens von Vorhofflimmern bei TAVI Patienten und Patientinnen stellt die Auswahl der Stents ein Problem dar. Die Tripple Therapie, bei der

eine orale Antikoagulation und zwei Thrombozytenaggregationshemmer eingesetzt werden, welche bei DES bei Patienten und Patientinnen mit Vorhofflimmern nötig ist, führt zu einem erhöhten Risiko für Blutungen.(111) Die Dauer der Antikoagulation nach DES bzw. BMS wird noch immer diskutiert, sollte jedoch laut den aktuellen ESC Guidelines im Fall von BMS jedoch einen Monat und im Fall von DES sechs Monate nicht unterschreiten.(64)

Trotz des höheren Alters der TAVI Patienten und Patientinnen hatten sie sowohl einen signifikant kürzeren Gesamtaufenthalt im Krankenhaus als auch einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation. Auch wenn hier das lokale Entlassungsmanagement insbesondere der chirurgischen Patienten und Patientinnen in die anschließende Rehabilitation eine Rolle gespielt haben kann, so deckt sich dieses Ergebnisse auch mit anderen Studien, welche die Wirtschaftlichkeit von TAVI und AVR vergleichen. Höhere Device-bedingte Klappenimplantationskosten werden für TAVI-Patienten und Patientinnen werden dabei durch einen im Schnitt kürzeren Krankenhaus-Gesamtaufenthalt kompensiert, so dass in der Summe die Kosten für die beiden Eingriffe nahezu identisch sind (TAVI \$181,912 vs \$196,298 AVR).(112) Das bisher häufig angeführte Argument, TAVI sei das wesentlich teurere Verfahren,(112) ist damit zumindest in Frage gestellt. Für den älteren und oftmals in der Mobilität schon eingeschränkten Patienten bzw. Patientin, ist die kürzere Liegezeit auch für eine möglichst schnelle und erfolgreiche Rehabilitation von großer Wichtigkeit. Der erreichte funktionelle Status des Patienten bzw. der Patientin bestimmt dabei entscheidend die Lebensqualität des Patienten bzw. der Patientin und seine Möglichkeit nach der Aortenklappenimplantation, ein unabhängiges Leben ohne fremde Unterstützung weiterzuführen.(113) Hier spielt auch der kürzere Intensivstationsaufenthalt der TAVI Patienten und Patientinnen eine relevante Rolle.

Die TAVI Gruppe benötigte signifikant häufiger eine Schrittmacherimplantation aufgrund periinterventionell höhergradiger AV-Blockierungen (zumeist AV Block dritten Grades). Unsere erhobene Daten sind dabei gut vergleichbar mit jenen der publizierten Literatur, insbesondere die selbstexpandierenden Core Valve Klappen betreffend, die anscheinend einen vermehrten mechanischen Stress subvalvulär im Bereich des LVOT auf das Reizleitungssystem ausüben.(84):(112) Insgesamt scheint jedoch die

Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation keinen Einfluss auf Mortalität und Outcome zu haben. Interessanterweise legen unsere eigenen internen Daten zur Qualitätsicherung nahe, dass die Schrittmacherpflichtigkeit für die TAVI+PCI-Gruppe ungefähr doppelt so hoch wie für die Gruppe mit isolierter TAVI. Inwieweit eine begleitende KHK bei hochgradiger Aortenstenose ein Prädiktor für höhergradige AV-Blockierungen sein könnte, ist derzeit noch Gegenstand der Forschung. Erste Daten zur neuen Core Valve Generation (CoreValve Evolut R) sind insofern vielversprechend, da sie eine Halbierung der Schrittmacherpflichtigkeit mit dieser 3. Generationsklappe implizieren.(114) Die Langzeitergebnisse der Studie stehen jedoch noch aus.

## LIMITATIONEN

Da es sich hier um eine retrospektive Single-Center Analyse handelt, können die Ergebnisse dieser Studie nicht direkt auf eine größere Population übertragen werden. Die Ergebnisse für unsere ungematchten „real-life“ Population, waren zwar für TAVI und PCI der chirurgischen AVR und CABG Therapie vergleichbar. Aufgrund der niedrigen Inzidenzen der Endpunkte lassen sich hieraus noch keine statistisch validen Schlussfolgerungen ableiten. Hier bedarf es größerer Multi-Center Studien, die dieser Frage nachgehen. Eine weitere Limitation der Untersuchung ist, dass die Patienten und Patientinnen nicht randomisiert wurden. Die erhobenen Daten spiegeln vielmehr reale Patientenkollektive wieder, für die auf der Grundlage eines Heart-Team-Beschlusses einer bestimmten Behandlungsstrategie durchgeführt wurde. Daraus erklärt sich zum Beispiel, dass die TAVI+PCI- Patienten und Patientinnen wesentlich älter waren als die AVR+CABG Patienten und Patientinnen. Umgekehrt könnte bei interventionsbedürftigen Mehrgefäßerkrankungen die Entscheidung häufiger zu Gunsten einer operativen Myokardrevaskularisation ausgefallen sein. Bei anderen Basis-Parametern, wie dem Schweregrad der Aortenstenose (Aortenöffnungsfläche, Druckgradienten), der systolischen Pumpfunktion (LVEF) oder auch dem BMI waren die Gruppen gut vergleichbar. Insgesamt soll festgehalten werden, dass es sich bei den Patienten und Patientinnen beider Gruppen um meist multimorbide Patienten mit einem heterogenen Krankheitsbild handelt. Die erhobenen Parameter dienen dazu, eine relative Vergleichbarkeit zwischen den beiden Populationen darzustellen, können jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Auch waren bei den 30-Tages Follow-up Untersuchungen nicht alle Parameter vollständig erhebbar. So musste z.B. bei den Echodaten auf die statistische Auswertung des mittleren Gradienten (Pmean) bei inkomplettem Datensatz verzichtet werden, dagegen war der transvalvuläre maximale Gradienten nach Klappenimplantation verfügbar.

Bei der Liegedauer ist zu beachten, dass oftmals Patienten und Patientinnen nicht direkt in die Rehabilitation verlegt werden können und es so zu verlängerten Liegedauern vor

#### TAVI + PCI vs. AVR + CABG

allein auf der Normalstation kommt. Diese Daten spiegeln somit zwar den Realzustand in österreichischen Krankenhäusern wieder, lassen sich jedoch möglicherweise nicht auf andere Gesundheitssysteme übertragen.

## AUSBLICK

Das Thema Aortenstenose und koronare Herzkrankheit wurde gerade in den Anfangsjahren der TAVI Entwicklung wissenschaftlich nicht ausreichend behandelt. Aktuell laufen drei große Studien, von denen erwartet wird, dass sie wichtige Daten zur Therapieentscheidung bei hochgradigen Aortenstenose mit begleitender signifikanter KHK liefern werden. ACTIVATION (ISRCTN75836930) randomisiert 310 Patienten und Patientinnen mit Aortenstenose und KHK zu TAVI mit jeweils medikamentöser Therapie oder perkutaner Intervention. Die beiden großen Studien SURTAVI (NCT01586910) und PARTNER II (NCT01314313) untersuchen Patienten und Patientinnen mit einem intermediären Risiko. Zwar legen diese dabei hauptsächlich den Fokus auf den Vergleich zwischen TAVI und AVR, jedoch werden auch Patienten und Patientinnen mit Indikation zur Revaskularisation eingeschlossen. Offensichtlich gibt es aber noch immer keine Studie, die ihren Schwerpunkt auf den Vergleich von AVR und CABG mit TAVI und PCI legt. Dies unterstreicht noch einmal den potentiellen Stellenwert der vorliegenden Arbeit, trotz der diskutierten Limitationen.

Die nächste weiterentwickelte Generation von implantierbaren Klappen verspricht gute Ergebnisse hinsichtlich verbesserter Sicherheit und Effektivität und weitere Modelle stehen kurz vor der Marktreife. Der Einfluss der koronaren Herzerkrankung auf den Krankheitsverlauf, die Therapie und das Outcome der schweren Aortenstenose sollte nicht unterschätzt werden und bedarf größerer multizentrischer Studien.

## **CONCLUSIO**

Unsere Daten zeigen, dass TAVI in Kombination ein sicheres und praktikables Verfahren und mit der chirurgischen Variante vergleichbar ist. Gefahrenpotenzial beinhaltet allerdings die hohe Inzidenz von AV Blöcken dritten Grades gerade in den ersten Tagen. Die passageren Schrittmacher werden meist in den ersten Tagen nach der Intervention entfernt, jedoch empfiehlt es sich, alle Patienten und Patientinnen nach einem TAVI Eingriff telemetrisch während ihres Stationsaufenthaltes zu überwachen.

Der Grad der Revaskularisierung muss in jedem Fall einzeln vom Herz-Team besprochen werden und nach individuellen Vor- und Nachteilen für jeden Patienten und Patientin beschlossen werden.

Es bleiben jedoch einige Fragen offen, die den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würden, und es werden noch weitere Studien benötigt, um diese Daten validieren zu können. Weiters sollte noch eruiert werden, wie sich diese beiden Verfahren im Bereich einer intermediären Risikopopulation verhalten.

## Appendix

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AST</b>	Aortenstenose
<b>AV</b>	Atrioventricular
<b>AVR</b>	Aortic Valve replacement
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BMS</b>	Bare-Metal Stent
<b>BNP</b>	Brain Natriuretic Peptide
<b>BSA</b>	Body Surface Area / Körperoberfläche
<b>CABG</b>	Coronary Artery Bypass Grafting
<b>CAD</b>	Coronary Artery Disease
<b>CT</b>	Computer Tomographie
<b>CX</b>	Ramus Circumflexus
<b>DES</b>	Drug-Eluting Stent
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>EuroSCORE</b>	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)
<b>FDG</b>	Fluordesoxyglucose
<b>FFR</b>	Fractional Flow Reserve
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LAD</b>	Left Anterior Descending
<b>LIMA</b>	Left internal mammary Artery
<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>MACCE</b>	Major Adverse Cardiovascular and Cerebral Adverse Events
<b>MI</b>	Myokardinfarkt
<b>MINS</b>	Mitralinsuffizienz
<b>OM</b>	Ramus Marginalis
<b>PAP</b>	Pulmonalarterieller Druck
<b>PCWP</b>	Pulmonary Capillary Wedge Pressure

TAVI + PCI vs. AVR + CABG

<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie
<b>Pmax</b>	Maximaler Druckgradient
<b>Pmean</b>	Mittlerer Druckgradient
<b>RCA</b>	Right Coronary Artery
<b>RIFLE</b>	Risk, Injury, and Failure Nierenrisikoscore
<b>RV</b>	Rechter Ventrikel
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>STEMI</b>	ST-Elevations Myokardinfarkt
<b>STS</b>	Society of Thoracic Surgeons
<b>TA</b>	Transapikal
<b>TAo</b>	Transaortal
<b>TAVI</b>	Transarterielle Aortenklappen Implantation
<b>TEE</b>	Transesophageale Echokardiographie
<b>TF</b>	Transfemorale
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>VSD</b>	Ventrikelseptum Defekt

## TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tabelle 1: Graduierung der Aortenstenose (39) (20)</i> .....	9
<i>Tabelle 2: VARC Kardiovaskuläre Mortalität Definition (104)</i> .....	34
<i>Tabelle 3: VARC Myokardinfarkt Definition (104)</i> .....	34
<i>Tabelle 4: VARC Blutungen Definition (104)</i> .....	35
<i>Tabelle 5: VARC Schlangenanfall Definition (104)</i> .....	36
<i>Tabelle 6: VARC Akute Nierenschädigung Definition (104)</i> .....	36
<i>Tabelle 7: VARC Gefäß- und Zugangsweg bedingte Komplikationen (104)</i> .....	37
<i>Tabelle 8: VARC Potentielle Herzklappenprothesendysfunktion(104)</i> .....	38
<i>Tabelle 9: VARC Klappenprothesen assoziierte Komplikationen(104)</i> .....	39
<i>Tabelle 10: Klinischer Benefit Endpunkt</i> .....	39
<i>Tabelle 11: Klappenprothesen Stenose Kriterien</i> .....	40
<i>Tabelle 12: Baseline Patientendaten</i> .....	42
<i>Tabelle 13: Baseline Echokardiographie Daten</i> .....	45
<i>Tabelle 14: Baseline invasive Messungen</i> .....	46
<i>Tabelle 15: Prozedurale Spezifikationen TAVI</i> .....	49
<i>Tabelle 16: Prozedurale Spezifikationen PCI</i> .....	52
<i>Tabelle 17: Prozedurale Spezifikationen AVR und CABG</i> .....	53
<i>Tabelle 18: 30-Tages Follow-up Endpunkte</i> .....	55
<i>Tabelle 19: 30-Tages Follow-up echokardiographischer Daten</i> .....	57

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abbildung 1: Gesunde tricuspidale Aortenklappe</i>	3
<i>Abbildung 2: Klinischer Verlauf der Aortenstenose (35)</i>	7
<i>Abbildung 3: ESC Empfehlungen zur Therapie der Aortenstenose(31)</i>	12
<i>Abbildung 4: TAVI Zugangswege (51)</i>	16
<i>Abbildung 5: ESC Empfehlung CABG oder PCI (79)</i>	24
<i>Abbildung 6: Wahl der Prothesengröße (97):(2)</i>	27
<i>Abbildung 7: New York Heart Association Herzinsuffizienz Klasse</i>	43
<i>Abbildung 8: Risikostratifizierung</i>	44
<i>Abbildung 9: Aortenöffnungsfläche, Vergleichende Gegenüberstellung der echokardiographischen und invasiven Messungen</i>	47
<i>Abbildung 10: Mittlerer Gradient über der Aorten-Klappe, Korrelation von echokardiographischer und invasiver Messung</i>	48
<i>Abbildung 11: Zugangswege TAVI, TF = Transfemorale, TA = Transapikale, Tao = Transaortale</i>	50
<i>Abbildung 12: Größe der implantierten Klappen bei TAVI Patienten</i>	51
<i>Abbildung 13: 30-Tages Follow-up Endpunkte</i>	56
<i>Abbildung 14: Veränderung des maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe</i>	58
<i>Abbildung 15: Veränderung der Mitralinsuffizienz nach AVR und CABG</i>	59
<i>Abbildung 16: Veränderung der Mitralinsuffizienz nach TAVI und PCI</i>	59

Abbildung 1: Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der Universität Basel unter dem Link:  
<http://alf3.urz.unibas.ch/pathopic/intro.htm>

**LITERATURVERZEICHNIS****LITERATURE CITED**

1. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C. Première implantation humaine d'une valve aortique artificielle par voie percutanée dans un cas de rétrécissement aortique calcifié. *Annales de cardiologie et d'angéiologie* 2003; 52(3):173–5.
2. Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation. *European heart journal* 2014 [cited 2015 Jan 25]; 35(38):2627–38. Available from: URL: 25062952.
3. Zweiker D, Maier R, Lamm G, Maurer E, Heigert M, Neunteufl T et al. The Austrian transcatheter aortic valve implantation (TAVI) Registry--3 years' data. *International journal of cardiology* 2014; 177(1):114–6.
4. Mack MJ, Holmes DR, Webb J, Cribier A, Kodali SK, Williams MR et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(17 Suppl):S1-10.
5. Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *European heart journal* 2014 [cited 2015 Jan 25]; 35(38):2639–54. Available from: URL: 25062953.
6. Mostafa AE, Geist V, Abdel-Wahab M. Ad-hoc percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve implantation as a combined transfemoral procedure. *J Invasive Cardiol* 2011; 23(5):E102-5.
7. Roberts WC, Ko JM, Garner WL, Filardo G, Henry AC, Hebler RF et al. Valve structure and survival in octogenarians having aortic valve replacement for aortic stenosis (+/- aortic regurgitation) with versus without coronary artery bypass grafting at a single US medical center (1993 to 2005). *The American journal of cardiology* 2007; 100(3):489–95.
8. Goel SS, Ige M, Tuzcu EM, Ellis SG, Stewart WJ, Svensson LG et al. Severe aortic stenosis and coronary artery disease--implications for management in the transcatheter aortic valve replacement era: a comprehensive review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62(1):1–10.
9. Abdel-Wahab M, Mostafa AE, Geist V, Stöcker B, Gordian K, Merten C et al. Comparison of outcomes in patients having isolated transcatheter aortic valve implantation versus combined with preprocedural percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2012; 109(4):581–6.
10. Li Z, Anderson I, Amsterdam EA, Young JN, Parker J, Armstrong EJ. Effect of coronary artery disease extent on contemporary outcomes of combined aortic valve replacement and coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96(6):2075–82.
11. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90(2):844–53.
12. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2012.
13. Fanghänel J, Waldeyer A. Waldeyer Anatomie des Menschen: [Lehrbuch und Atlas in einem Band]. 18. Aufl. Berlin [u.a.]: de Gruyter; 2009.

14. Böcker W, Aguzzi A. Pathologie. 4., vollst. überarb. Aufl. München [etc.]: Urban & Fischer; 2008.
15. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Human pathology* 1993; 24(12):1330–8.
16. Roberts WC, Vowels TJ, Ko JM. Natural history of adults with congenitally malformed aortic valves (unicuspid or bicuspid). *Medicine* 2012; 91(6):287–308.
17. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *The New England journal of medicine* 2008; 359(13):1395–8.
18. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1995; 15(9):1512–31.
19. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon, Antonio C, Faxon DP, Freed MD et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(13):e1-142.
20. Steffel J, Lüscher TF, Brunckhorst C. *Herz-Kreislauf*. Heidelberg: Springer; 2011.
21. Sasayama S, Ross J, Franklin D, Bloor CM, Bishop S, Dilley RB. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circulation research* 1976; 38(3):172–8.
22. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1980; 62(3):576–82.
23. Carabello BA. The relationship of left ventricular geometry and hypertrophy to left ventricular function in valvular heart disease. *The Journal of heart valve disease* 1995; 4 Suppl 2:S132-8; discussion S138-9.
24. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, Monrad ES, Hoppeler H. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. *European heart journal* 1988; 9 Suppl E:19–23.
25. Ross J. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *Progress in cardiovascular diseases* 1976; 18(4):255–64.
26. Gaasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK. Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *The American journal of cardiology* 1976; 38(5):645–53.
27. Stott DK, Marpole DG, Bristow JD, Kloster FE, Griswold HE. The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. *Circulation* 1970; 41(6):1031–41.
28. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *The New England journal of medicine* 1982; 307(22):1362–6.
29. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111(24):3290–5.
30. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95(9):2262–70.
31. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal* 2012; 33(19):2451–96.

32. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *The American journal of cardiology* 2010; 105(3):383–8.
33. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *European heart journal* 2005; 26(13):1309–13.
34. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(1 Suppl):61–7.
35. Otto CM. Calcific aortic valve disease: outflow obstruction is the end stage of a systemic disease process. *European heart journal* 2009; 30(16):1940–2.
36. Basislehrbuch Innere Medizin. München: [Urban & Fischer in Elsev; 2012.
37. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. The ESC textbook of cardiovascular medicine. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
38. McMurray, John J V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K et al. 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. *European heart journal* 2012; 33(14):1787–847.
39. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 2009; 22(1):1-23; quiz 101-2.
40. Herrmann HC, Pibarot P, Hueter I, Gertz ZM, Stewart WJ, Kapadia S et al. Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis. *Circulation* 2013; 127(23):2316–26.
41. Clavel M, Dumesnil JG, Capoulade R, Mathieu P, Sénéchal M, Pibarot P. Outcome of patients with aortic stenosis, small valve area, and low-flow, low-gradient despite preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 60(14):1259–67.
42. Clavel M, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA et al. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(24):2329–38.
43. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2010; 31(20):2501–55.
44. ElBardissi AW, Shekar P, Couper GS, Cohn LH. Minimally invasive aortic valve replacement in octogenarian, high-risk, transcatheter aortic valve implantation candidates. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2011; 141(2):328–35.
45. Tissot C, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly M et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011; 7(1):49–56.
46. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363(17):1597–607.
47. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, Guéret P, Petit-Eisenmann H, Baleynaud S et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53(20):1865–73.
48. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, Antunes M, Bax J, Cormier B et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of

Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal* 2008; 29(11):1463–70.

49. Moat NE, Ludman P, de Belder, Mark A, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 58(20):2130–8.
50. Khatri PJ, Webb JG, Rodés-Cabau J, Fremes SE, Ruel M, Lau K et al. Adverse effects associated with transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of contemporary studies. *Annals of internal medicine* 2013; 158(1):35–46.
51. Buellesfeld L, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: the evidence is catching up with reality. *European heart journal* 2011; 32(2):133–7.
52. Thomas M, Schymik G, Walther T, Himbert D, Lefèvre T, Treede H et al. One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2011; 124(4):425–33.
53. Bapat V, Thomas M, Hancock J, Wilson K. First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2010; 38(6):811–3.
54. Bruschi G, Marco F de, Botta L, Cannata A, Oreglia J, Colombo P et al. Direct aortic access for transcatheter self-expanding aortic bioprosthetic valves implantation. *The Annals of thoracic surgery* 2012; 94(2):497–503.
55. Bapat VN, Attia RQ, Thomas M. Distribution of calcium in the ascending aorta in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation and its relevance to the transaortic approach. *JACC. Cardiovascular interventions* 2012; 5(5):470–6.
56. Bojara W, Mumme A, Gerckens U, Lindstaedt M, Gotzmann M, Germing A et al. Implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis via a subclavian artery approach: a case report. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2009; 98(3):201–4.
57. Petronio AS, Carlo M de, Bedogni F, Marzocchi A, Klugmann S, Maisano F et al. Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2010; 3(4):359–66.
58. Melanie Nichols, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012 ED*. European Heart Network 2012 [cited 2015 Jan 27].
59. Reiner Z, Catapano AL, Backer G de, Graham I, Taskinen M, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European heart journal* 2011; 32(14):1769–818.
60. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 2007; 14 Suppl 2:S1-113.
61. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal* 2013; 34(38):2949–3003.
62. Knuuti J, Bengel F, Bax JJ, Kaufmann PA, Le Guludec D, Perrone Filardi P et al. Risks and benefits

of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *European heart journal* 2014; 35(10):633–8.

63. Hulthen E, Villines TC, Cheezum MK, Berman DS, Dunning A, Achenbach S et al. Usefulness of coronary computed tomography angiography to predict mortality and myocardial infarction among Caucasian, African and East Asian ethnicities (from the CONFIRM [Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: An International Multicenter] Registry). *The American journal of cardiology* 2013; 111(4):479–85.
64. Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014; 46(4):517–92.
65. Tonino, Pim A L, Bruyne B de, Pijls, Nico H J, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer, Marcel et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *The New England journal of medicine* 2009; 360(3):213–24.
66. Pijls, Nico H J, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech J, van't Veer M et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 49(21):2105–11.
67. Bruyne B de, Fearon WF, Pijls, Nico H J, Barbato E, Tonino P, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2014; 371(13):1208–17.
68. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *The New England journal of medicine* 1998; 339(3):173–81.
69. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2002; 39(7):1151–8.
70. Beanlands, Rob S B, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50(20):2002–12.
71. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson, Louise E J, Friedman JD et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *European heart journal* 2011; 32(8):1012–24.
72. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2007; 356(15):1503–16.
73. Bruyne B de, Pijls, Nico H J, Kalesan B, Barbato E, Tonino, Pim A L, Piroth Z et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *The New England journal of medicine* 2012; 367(11):991–1001.
74. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344(8922):563–70.
75. Park S, Kim Y, Park D, Yun S, Ahn J, Song HG et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2011; 364(18):1718–27.
76. Morice M, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A et al. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary

- Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. *Circulation* 2010; 121(24):2645–53.
77. Sipahi I, Akay MH, Dagdelen S, Blitz A, Alhan C. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention and long-term mortality and morbidity in multivessel disease: meta-analysis of randomized clinical trials of the arterial grafting and stenting era. *JAMA internal medicine* 2014; 174(2):223–30.
78. Bravata DM, Gienger AL, McDonald KM, Sundaram V, Perez MV, Varghese R et al. Systematic review: the comparative effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass graft surgery. *Annals of internal medicine* 2007; 147(10):703–16.
79. StephanWindecker, Kolh P, Alfonso F, Collet J, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Revista española de cardiología (English ed.)* 2015; 68(2):144.
80. Iung B, Drissi MF, Michel PL, Pamphilis O de, Tsezana R, Cormier B et al. Prognosis of valve replacement for aortic stenosis with or without coexisting coronary heart disease: a comparative study. *The Journal of heart valve disease* 1993; 2(4):430–9.
81. Florath I, Albert A, Boening A, Ennker IC, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(6):1304–10.
82. Hannan EL, Wu C, Bennett EV, Carlson RE, Culliford AT, Gold JP et al. Risk index for predicting in-hospital mortality for cardiac valve surgery. *The Annals of thoracic surgery* 2007; 83(3):921–9.
83. D'Ascenzo F, Conrotto F, Giordana F, Moretti C, D'Amico M, Salizzoni S et al. Mid-term prognostic value of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a meta-analysis of adjusted observational results. *International journal of cardiology* 2013; 168(3):2528–32.
84. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011; 7(5):541–8.
85. Stefanini GG, Stortecky S, Cao D, Rat-Wirtzler J, O'Sullivan CJ, Gloekler S et al. Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *European heart journal* 2014; 35(37):2530–40.
86. Dewey TM, Brown DL, Herbert MA, Culica D, Smith CR, Leon MB et al. Effect of concomitant coronary artery disease on procedural and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation. *The Annals of thoracic surgery* 2010; 89(3):758–67; discussion 767.
87. Stefanini GG, Stortecky S, Wenaweser P, Windecker S. Coronary artery disease in patients undergoing TAVI: why, what, when and how to treat. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2014; 10 Suppl U:U69–75.
88. Gautier M, Pepin M, Himbert D, Ducrocq G, Iung B, Dilly M et al. Impact of coronary artery disease on indications for transcatheter aortic valve implantation and on procedural outcomes. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 2011; 7(5):549–55.
89. Pasic M, Dreyse S, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Klein C et al. Combined elective percutaneous coronary intervention and transapical transcatheter aortic valve implantation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2012; 14(4):463–8.
90. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *JACC. Cardiovascular interventions* 2008; 1(5):459–68.
91. Ahtiok E, Koos R, Schröder J, Brehmer K, Hamada S, Becker M et al. Comparison of two-dimensional and three-dimensional imaging techniques for measurement of aortic annulus diameters before transcatheter aortic valve implantation. *Heart (British Cardiac Society)* 2011; 97(19):1578–84.
92. Messika-Zeitoun D, Serfaty J, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D et al. Multimodal

- assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(3):186–94.
93. Delgado V, Ng, Arnold C T, Schuijf JD, van der Kley, Frank, Shanks M, Tops LF et al. Automated assessment of the aortic root dimensions with multidetector row computed tomography. *The Annals of thoracic surgery* 2011; 91(3):716–23.
94. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(14):1287–94.
95. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59(14):1275–86.
96. Blanke P, Reinöhl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2012; 5(4):540–8.
97. Binder RK, Webb JG, Willson AB, Urena M, Hansson NC, Norgaard BL et al. The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(5):431–8.
98. Ng, Arnold C T, Delgado V, van der Kley, Frank, Shanks M, van de Veire, Nico R L, Bertini M et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circulation. Cardiovascular imaging* 2010; 3(1):94–102.
99. Nashef, Samer A M, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR et al. EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 41(4):734-44; discussion 744-5.
100. Barili F, Pacini D, Capo A, Ardemagni E, Pellicciari G, Zanobini M et al. Reliability of new scores in predicting perioperative mortality after isolated aortic valve surgery: a comparison with the society of thoracic surgeons score and logistic EuroSCORE. *The Annals of thoracic surgery* 2013; 95(5):1539–44.
101. Kappetein AP, Head SJ, G en ereux P, Piazza N, van Mieghem, Nicolas M, Blackstone EH et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2012; 42(5):S45-60.
102. St ahli BE, Tasnady H, L uscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology* 2013; 126(1):15–23.
103. Iung B, Laou enan C, Himbert D, Eltchaninoff H, Chevreul K, Donzeau-Gouge P et al. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart (British Cardiac Society)* 2014; 100(13):1016–23.
104. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European heart journal* 2011; 32(2):205–17.
105. Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U, Mueller R, Sauren B, Latsios G et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success--the Siegburg-Bern experience. *European heart journal* 2010; 31(8):984–91.
106. Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, Brozzi N, Leon MB, Smith CR et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: results of the PARTNER trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(2):158–68.

## TAVI + PCI vs. AVR + CABG

107. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW et al. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation* 2009; 120(11 Suppl):S127-33.
108. Beach JM, Mihaljevic T, Svensson LG, Rajeswaran J, Marwick T, Griffin B et al. Coronary artery disease and outcomes of aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(8):837-48.
109. van Mieghem, Nicolas M, van der Boon, Robert M, Faqiri E, Diletti R, Schultz C, van Geuns R et al. Complete revascularization is not a prerequisite for success in current transcatheter aortic valve implantation practice. *JACC. Cardiovascular interventions* 2013; 6(8):867-75.
110. Stefanini GG, Holmes DR. Drug-eluting coronary-artery stents. *The New England journal of medicine* 2013; 368(3):254-65.
111. Stortecky S, Buellesfeld L, Wenaweser P, Heg D, Pilgrim T, Khattab AA et al. Atrial fibrillation and aortic stenosis: impact on clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation. Cardiovascular interventions* 2013; 6(1):77-84.
112. Minutello RM, Wong SC, Swaminathan RV, Feldman DN, Kaple RK, Horn EM et al. Costs and In-Hospital Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Commercial Cases Using a Propensity Score Matched Model. *The American journal of cardiology* 2015.
113. Monteleone S, Dalla Toffola E, Emiliani V, Ricotti S, Bruggi M, Conte T et al. Recovery of deambulation after cardio-thoracic surgery: a single center experience. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2015.
114. Meredith IT. Early Results from the CoreValve Evolut R CE Study [2101-295]. San Diego; 2015. (Annual Meeting of the American College of Cardiology).