

**Diplomarbeit**

**Die Auswirkungen einer erhöhten Blutdruckamplitude  
auf den klinischen Outcome nach TAVI**

eingereicht von

**Susanne Thierry**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie**

**Klinikum Klagenfurt am Wörthersee**

unter der Anleitung von

**Assoz.Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dirk von Lewinski**

**Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber**

**OA Dr. Carl Kaulfersch**

Graz, 27.04.2020

*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 27.04.2020*

*Thierry Susanne eh*

## Danksagungen

Als erstes möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, ohne die nicht nur diese Arbeit, sondern das ganze Studium überhaupt nicht möglich gewesen wäre. Ich danke euch für eure lebenslange Unterstützung und für alles, was ihr mir auf meinem Weg ermöglicht habt.

Außerdem möchte ich mich natürlich bei meinem Betreuer Dr. Carl Kaulfersch bedanken, der stets bemüht war, mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen und mich immer dazu ermutigt hat, selbstständig eigene Lösungen für Probleme zu erarbeiten, was ein hohes Maß an Geduld und Gelassenheit abverlangt. Er hat mir im Laufe der Zusammenarbeit nicht nur wertvolle Tipps für die eigentliche Arbeit gegeben, sondern auch entscheidende Ratschläge für meine weitere medizinische Karriere erteilt.

Als nächstes möchte ich mich auch bei meinen Betreuern Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber und Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Dirk von Lewinski bedanken, ohne die diese Arbeit gar nicht erst zustande gekommen wäre. Es ist nicht selbstverständlich, dass Sonderwünsche wie etwa eine Diplomarbeit außerhalb des Universitätsspitals, möglich gemacht werden und es erfordert mehrere motivierte Leute, die sich dafür einsetzen, so eine Zusammenarbeit überhaupt erst zu ermöglichen. Deswegen bin ich all meinen drei Betreuern dankbar dafür, dass sie diese Hürde auf sich genommen haben und gleichzeitig bewiesen haben, dass gute Zusammenarbeit auch über die Mauern eines einzelnen Krankenhauses hinaus außerordentlich gut funktionieren kann.

An dieser Stelle möchte ich mich auch sehr herzlich bei Frau Maria Podgornik bedanken, die mir immer sofort zu Hilfe stand, sobald sich mir die Bürokratie oder technische Schwierigkeiten in den Weg gestellt haben und die mir auch als Person eine unglaubliche Stütze während der Auswertung der Daten war.

Dann möchte ich mich am liebsten noch bei all meinen Freunden bedanken, die mich im Laufe meines Lebens und vor allem auch im Laufe meiner medizinischen Karriere begleitet haben. Danke an Hannah K., Michael K., Isabella L. und Elisabeth O., die nicht nur Studienkollegen waren, sondern vorrangig auch wirklich gute Freunde, die mich immer motiviert haben mein Bestes zu geben, neue Wege einzuschlagen und die mir vor allem auch stets das Gefühl vermittelt haben, dass ich alles erreichen kann, was ich nur möchte. Danke an Sabrina P., Johanna W., Helena B. und Caroline W., die mich schon so lange auf meinem Weg begleiten und immer für mich da waren, wann auch immer ich ein offenes Ohr oder ein bisschen Motivation von außen nötig hatte.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Aortenklappenstenose stellt die häufigste Herzklappenerkrankung der westlichen, industrialisierten Welt dar. Ursprünglich stellte der chirurgische Aortenklappenersatz die Therapie der Wahl dar, allerdings mit der Einschränkung, dass viele Patientinnen und Patienten als inoperabel galten und somit nur einer konservativen Therapie zugeführt werden konnten. In den letzten Jahren konnten gute Ergebnisse für den perkutanen Aortenklappenersatz, sowohl in Hoch-, Intermediär-, und Niedrigrisiko-Gruppen erzielt werden. Prädiktoren für ein schlechteres klinisches Outcome sind aber weiterhin noch weitgehend unklar.

**Methoden:** Anhand einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Ergebnisse von 211 Patientinnen und Patienten erfasst, welche in den Jahren 2016 bis 2018 einen perkutanen Aortenklappenersatz am Klinikum Klagenfurt am Wörthersee erhalten sollten. 177 Personen wurden für die weitere Analyse herangezogen. Die Patientinnen und Patienten wurden anhand des invasiv gemessenen Blutdrucks entweder der zu untersuchenden Gruppe B oder der Vergleichsgruppe A zugeordnet. Personen, welche der Gruppe B angehörten, wiesen eine Blutdruckamplitude  $\geq 76$  mmHg auf. Patientinnen und Patienten, welche der Vergleichsgruppe A angehörten, hatten einen Pulsdruck von  $\leq 70$  mmHg. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die 30-Tages-Mortalität nach TAVI festgelegt. Zur weiteren Beurteilung des klinischen Outcomes wurden typische TAVI-assoziierte Komplikationen erfasst.

**Resultate:** Der primäre Endpunkt dieser Arbeit wurde nicht erreicht, da die Patientinnen und Patienten mit erhöhter Blutdruckamplitude keine erhöhte 30-Tagesmortalität im Vergleich zu jenen mit einem niedrigeren Pulsdruck aufwiesen (Gruppe A: 1,11%; Gruppe B: 3,45%; P-Wert = 0,3). Lebensbedrohliche und schwere Blutungen sowie große Gefäßkomplikationen sind in Gruppe B signifikant häufiger aufgetreten als in Gruppe A (Lebensbedrohliche und schwere Blutungen: Gruppe A: 5,56% vs. Gruppe B: 14,94%; P-Wert = 0,034; Große Gefäßkomplikationen: Gruppe A: 3,33% vs. 13,79%; P-Wert=0,012).

**Konklusion:** Eine erhöhte Blutdruckamplitude stellt keinen Prädiktor für einen schlechteren klinischen Outcome nach TAVI dar, ist aber mit einem häufigeren Auftreten von lebensbedrohlichen und schweren Blutungen, sowie großen Gefäßkomplikationen assoziiert.

## Abstract

**Background:** Aortic valve stenosis is the most frequent valvular heart disease in the industrialized and western countries. Originally, surgical aortic valve replacement was the treatment of choice, but with the restriction that many patients were considered inoperable and could therefore only be treated with conservative therapy. Over the past few years good results for percutaneous aortic valve replacement have been achieved in high, intermediate and low risk groups. However, predictors of a poor clinical outcome remain unclear.

**Methods:** A retrospective data analysis was used to analyse the results of 211 patients who were meant to receive percutaneous aortic valve replacement at the Klinikum Klagenfurt am Wörthersee from 2016 to 2018. 177 people were considered in further analysis. Based on the invasively measured blood pressure the patients were assigned to either group B, which was the group of interest, or group A as the comparison group. Individuals in group B had a pulse pressure of  $\geq 76$  mmHg. Patients belonging to group A had a pulse pressure of  $\leq 70$  mmHg. The primary endpoint of this study was the 30-day-mortality after TAVI. Typical TAVI-related complications were recorded to further assess the clinical outcome.

**Results:** The primary endpoint of this study was not reached. Patients with an increased pulse pressure did not show an increased 30-day mortality compared to those with lower pulse pressure (Group A: 1.11%; Group B: 3.45%; P value = 0.3). Life-threatening and severe bleeding and major vascular complications were significantly more frequent in group B than in group A (life-threatening and severe bleeding: group A: 5.56% vs. group B: 14.94%; P value = 0.034; major vascular complications: Group A: 3.33% vs. 13.79%; P value = 0.012).

**Conclusions:** An increased pulse pressure is not useful as a predictor of a poor clinical outcome after TAVI, but it is associated with a more frequent occurrence of life-threatening and severe bleedings, as well as major vascular complications.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen</b> .....	<b>2</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>4</b>
<b>Glossar und Abkürzungen</b> .....	<b>7</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Einleitung</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1. Erworbene Herzklappenfehler</b> .....	<b>11</b>
1.1.1 Herzklappenfehler aufgrund von degenerativen Prozessen .....	12
1.1.2 Rheumatische Vitien.....	12
1.1.3 Herzklappenfehler nach infektiöser Endokarditis.....	13
1.1.4 Andere Ursachen.....	13
<b>1.2 Die Aortenklappenstenose</b> .....	<b>13</b>
1.2.1 Anatomie der Aortenklappe .....	13
1.2.2 Definition, Epidemiologie und Prävalenz der Aortenklappenstenose .....	14
1.2.3 Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie.....	14
1.2.4 Leitsymptome und klinisches Bild.....	16
1.2.5 Anamnese.....	17
1.2.6 Inspektion und Palpation.....	18
1.2.7 Auskultation .....	18
1.2.8 EKG .....	19
1.2.9 Röntgen-Thorax .....	19
1.2.10 Echokardiographie .....	20
1.2.11 MRT/CT.....	21
1.2.12 Herzkatheteruntersuchung.....	22
1.2.13 Klassifikation der Aortenklappenstenose.....	23
1.2.14 Zusätzliche Marker der wirksamen symptomatischen Aortenklappenstenose: .....	24
1.2.15 Planung der geeigneten Intervention.....	25
1.2.15.1 Risikoabschätzung mittels STS Score.....	25
1.2.15.2 Risikoabschätzung mittels Euro II Score .....	26
1.2.15.3 Risikoabschätzung mittels German AV Score .....	27
1.2.15.4 Heart Team.....	27
1.2.15.5 Empfehlungen der ESC Guidelines.....	29
1.2.16 Therapie.....	32
1.2.16.1 Konservative Therapieoptionen .....	32
1.2.16.2 Chirurgische Therapieoptionen .....	33
1.2.16.3 Ballonvalvuloplastie.....	36
1.2.16.4 Perkutaner interventioneller Aortenklappenersatz .....	37
<b>1.3 Die Geschichte der perkutanen Aortenklappenintervention (TAVI)</b> .....	<b>39</b>
1.3.1 Von der Idee bis zum ersten erfolgreich therapierten Patienten .....	39
1.3.2 Die ersten Ergebnisse.....	40
1.3.3 Vergleich mit der Standardtherapie und SAVR bei inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten .....	44
1.3.4 Vergleich mit dem chirurgischen Klappenersatz bei intermediärem Operationsrisiko .....	48
1.3.5 Vergleich mit dem chirurgischen Klappenersatz bei niedrigem Operationsrisiko .....	49
1.3.6 Mögliche Anwendungsarten .....	50
1.3.6.1 Transfemorale Zugang .....	50
1.3.6.2 Transapikale Zugang.....	51

1.3.6.3	Transaortaler Zugang .....	52
1.3.6.4	Transaxillärer/subklaviärer Zugang .....	52
1.3.6.5	Weitere Optionen .....	53
1.3.7	Mögliche Komplikationen und Mortalität .....	54
1.3.7.1	Blutungskomplikationen .....	54
1.3.7.2	Schrittmacherimplantationen und Rhythmologie.....	55
1.3.7.3	Schlaganfall und transischämische Attacke .....	56
1.3.7.4	Nierenversagen.....	58
1.3.7.5	Vaskuläre Komplikationen.....	59
1.3.7.6	Myokardinfarkt.....	61
1.3.7.7	TAVI Endokarditis .....	62
1.3.7.8	TAVI Thrombose .....	62
1.3.7.9	Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläres Leak .....	64
1.3.7.10	Weitere Komplikationen nach TAVI .....	65
<b>1.4</b>	<b>Physiologie und Pathophysiologie des Blutdrucks .....</b>	<b>65</b>
1.4.1	Der Blutdruck im Laufe des Lebens .....	65
1.4.2	Bluthochdruck und seine Bedeutung bei älteren Menschen .....	66
1.4.3	Die Blutdruckamplitude.....	67
1.4.4	Die Blutdruckamplitude und TAVI .....	69
<b>2</b>	<b><i>Material und Methoden</i>.....</b>	<b>69</b>
2.1	Hauptzielgrößen und deren Definition .....	69
2.2	Basisdaten und Studienpopulation .....	70
2.3	Prozedere .....	74
2.4	Datenerfassung und Follow-Up .....	76
2.5	Statistische Analysen .....	78
<b>3</b>	<b><i>Resultate</i>.....</b>	<b>78</b>
3.1	30-Tages-Mortalität.....	78
3.2	Aufenthaltsdauer.....	79
3.3	Akutkomplikationen.....	80
3.4	Echodaten und Labordaten im Vergleich .....	81
<b>4</b>	<b><i>Diskussion</i> .....</b>	<b>83</b>
4.1	Studienpopulation und Risikoprofil.....	83
4.2	30-Tagesmortalität und Aufenthaltsdauer.....	84
4.3	Gesamtmortalität und Spätkomplikationen.....	85
4.4	Der weitere klinische Outcome im Vergleich .....	86
4.5	Blutungen und schwere Gefäßkomplikationen .....	87
4.6	Follow-Up und Auswertung.....	89
4.7	Studienlimitationen .....	89
<b>5</b>	<b><i>Schlussfolgerung</i> .....</b>	<b>90</b>
<b>6</b>	<b><i>Referenzen:</i>.....</b>	<b>92</b>

## Glossar und Abkürzungen

ACB-Operation	Aorto-koronarer-Bypass
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANV	Akutes Nierenversagen
AS/AST	Aortenklappenstenose
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
BAV	Ballonvalvuloplastie
CK-MB	Creatinkinase-Myokardtyp
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Fr	French=Charrière (Einheit)
GI-Blutungen	Gastrointestinale Blutungen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HT	Herzton
ICR	Intercostalraum
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCA	Linke Koronararterie
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel
LVH	Linksventrikelhypertrophie
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MR/MRI	Magnetresonanztomographie
mRS	modified Ranking Scale
NYHA	New York Heart Association
PHV	Perkutane Herzklappe
RCA	Rechte Koronararterie
SAVR	Operativer Herzklappenersatz
TAVI	Transaortale valvuläre Implantation
TIA	Transischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Logarithmus zur Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose (23).....	29
Abbildung 2: Management der schweren Aortenklappenstenose (23).....	31
Abbildung 3: Die perkutane Herzklappe über den 30 mm langen Ballon gefaltet vor der Implantation (45) .....	39
Abbildung 4: Positionierung der perkutanen Herzklappe (PHV) innerhalb der nativen, kalzifizierten Herzklappe. Links der maximal aufgeblasene Ballon zur Abgabe der Klappenprothese. In der Mitte die positionierte Klappenprothese. Rechts eine supraaortale Angiographie zur Lagekontrolle. LCA= Linke Koronararterie. RCA= Rechte Koronararterie. (45) .....	40
Abbildung 5: Blick von oben auf eine perkutane Herzklappe, bestehend aus 3 Blättern aus Pferdeperikard innerhalb eines Edelstahl-Stents (46) .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Graduierung der verschiedenen Schweregrade der Aortenstenose .....	23
Tabelle 2: Vom Heart-Team zu berücksichtigende Faktoren bei der Auswahl der geeigneten Intervention (23).....	28
Tabelle 3: Kriterien, welche die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden schweren AS erhöhen (23).....	30
Tabelle 4: Indikationen für eine Intervention (23) .....	32
Tabelle 5: Indikationen für einen operativen Aortenklappenersatz (23).....	35
Tabelle 6: Indikationen für eine Ballonvalvuloplastie (23).....	37
Tabelle 7: Indikationen für die TAVI als Therapie der Wahl (23).....	38
Tabelle 8: Basisdaten der Studienpopulation .....	71
Tabelle 9: Vorerkrankungen der Studienpopulation .....	72
Tabelle 10: Risikoprofil der Studienpopulation .....	72
Tabelle 11: Basisdaten Echokardiografie und Koronarangiografie .....	73
Tabelle 12: Daten der Intervention.....	75
Tabelle 13: Mortalität .....	78
Tabelle 14: Aufenthaltsdauer 1.....	79
Tabelle 15:Aufenthaltsdauer 2.....	80
Tabelle 16: Akutkomplikationen .....	81
Tabelle 17: Echokardiografie gepaart 1.....	82
Tabelle 18: Echokardiografie gepaart 2.....	82
Tabelle 19: Labordaten .....	83
Tabelle 20: Gesamtmortalität .....	85
Tabelle 21: Todesursachen .....	85
Tabelle 22: Spätkomplikationen.....	86

## Einleitung

Heutzutage stellt die Aortenklappenstenose weiterhin die häufigste Herzklappenerkrankung in der westlichen, industrialisierten Welt dar, wobei in Zukunft durch das ständige Älterwerden der Gesellschaft eher mit einer Zunahme als mit einem Rückgang der Erkrankung zu rechnen ist, was sich wiederum auch künftig auf unser Gesundheitssystem auswirken wird.(1,2)

Während es in den Industrienationen im Laufe der Zeit zu einem Wandel von den mehrheitlich rheumatisch bedingten Vitien hin zu den in erster Linie degenerativ bedingten Fehlfunktionen der Herzklappen kam, bleibt erstere vor allem in Entwicklungsländer als eine der Hauptursachen für erworbene Herzklappenfehler erhalten.(2)

Während der chirurgische Klappenersatz für Jahrzehnte als die einzig wirklich effektive Therapieoption für die geeigneten Patientinnen und Patienten galt, war irgendwann ein neueres, moderneres Verfahren gefragt, welches auch für die ständig zunehmende Anzahl an Menschen im höheren Alter mit erhöhtem Operationsrisiko geeignet ist: Die TAVI wurde ins Leben gerufen und gilt inzwischen als anerkanntes Therapieverfahren, das ständig weiterentwickelt und verbessert wird.(3)

Derzeit werden weltweit vermehrt Studien durchgeführt, welche versuchen die Effektivität bzw. die Nicht-Unterlegenheit des endovaskulären Klappenersatzes gegenüber dem chirurgischen Verfahren nachzuweisen, weswegen auch schon immer mehr Datensätze gesammelt und verarbeitet werden konnten, um auf lange Sicht nicht nur das geeignete Gut an Patientinnen und Patienten festlegen zu können, sondern auch um den klinischen Outcome eben jener zu verbessern.(4–7)

Im Laufe des Lebens kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des systolischen Blutdruckes, während der diastolische Wert ab der sechsten Lebensdekade oftmals abzusinken beginnt, was wiederum zu einer Verbreiterung der Blutdruckamplitude führt.(8)

In Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität spielen sowohl der systolische und diastolische Blutdruckwert sowie der Pulsdruck eine wichtige Rolle. So konnte vor allem bei älteren Menschen mit entweder erhöhter Systole und erhöhter Diastole oder einer erhöhten Systole und niedrigen Diastole, entsprechend einem hohen Pulsdruck, ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nachgewiesen werden.(9)

Zudem konnte gezeigt werden, dass wiederkehrende kardiovaskuläre Ereignisse, wie etwa im Zuge einer koronaren Herzerkrankung, Herzinsuffizienz oder einem Schlaganfall häufiger bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigen Diastole auftreten.

Bei Analysen, welche eine erhöhte Blutdruckamplitude von  $\geq 68$  mmHg mit einer niedrigen Diastole von  $< 60$  mmHg in Korrelation brachten, konnten signifikant höhere Inzidenzraten besagter kardiovaskulärer Ereignisse festgestellt werden, was einen wichtigen risikomodifizierenden Effekt des erhöhten Pulsdrucks in Bezug auf die niedrige Diastole vermuten lässt.(10)

Aufbauend auf den oben beschriebenen Erkenntnissen bestand das Ziel dieser Arbeit darin vermehrt auf die erhöhte Blutdruckamplitude vor TAVI als möglichen singulären Risikofaktor und eventuellen Prädiktor für einen schlechteren Outcome nach perkutanem Klappenersatz einzugehen.

## **1.1. Erworbene Herzklappenfehler**

Im klinischen Alltag werden zwei Formen von Herzklappenfehlern unterschieden: Stenosen und Insuffizienzen. Bei einer Stenose kommt es zu Bewegungseinschränkungen im Bereich der Taschen oder Segel, die eine Reduktion der Klappenöffnungsfläche und eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes zur Folge haben. Eine Insuffizienz entspricht einer Klappenschlussunfähigkeit, die echokardiografisch als Reflux dargestellt und quantifiziert werden kann. Stenosen und Insuffizienzen können an allen Herzklappen auftreten, wobei die Klappen des linken Herzens aufgrund von höheren Druckverhältnissen im linken Ventrikel und der dementsprechend stärkeren mechanischen Beanspruchung häufiger betroffen sind als die des rechten. Je nach Ursprung und Ausmaß der Erkrankung kann eine oder mehrere Klappen gleichzeitig von unterschiedlichen Herzklappenfehlern betroffen sein. Beide Fehlfunktionen können sich auch zeitgleich an einer Herzklappe manifestieren, was einem kombinierten Herzklappenvitium entspricht.(11,12)

Es werden angeborene von erworbenen Herzklappenfehlern unterschieden. Letztere werden unterteilt in primär erworbene Klappenfehler und relative Herzklappenvitien. Bei den primär erworbenen Vitien bestehen beispielsweise arteriosklerotische Veränderungen direkt an einer oder mehreren Herzklappen. Ein relatives Vitium liegt vor, wenn es im Rahmen anderer kardialer Erkrankungen sekundär zu einer Fehlfunktion der Herzklappe kommt, wie etwa im Rahmen von chronischer Herzinsuffizienz.(13)

Im europäischen Raum ist die Aortenklappenstenose die häufigste Herzklappenerkrankung, gefolgt von der Mitralinsuffizienz als zweithäufigstes Klappenitium beim Erwachsenen.(11)

Mögliche Ursachen für Herzklappenitien sind:

- Herzklappenfehler aufgrund von degenerativen Prozessen
- Rheumatische Vitien
- Herzklappenfehler nach infektiöser Endokarditis
- Andere Ursachen.(13)

### **1.1.1 Herzklappenfehler aufgrund von degenerativen Prozessen**

Degenerative Herzklappenfehler sind Vitien, die infolge von primär degenerativen Veränderungen der Herzklappen oder durch sekundäre Reparaturvorgänge entstanden sind, beispielsweise nach entzündlichen Prozessen oder mechanischer Beanspruchung. Der destruktive Prozess breitet sich von der Klappenbasis aus und führt zu fibrokalzifizierenden Umbauvorgängen, welche die Zerstörung des gesamten Klappenapparates nach sich ziehen.(13)

### **1.1.2 Rheumatische Vitien**

Rheumatische Vitien sind Herzklappenfehler, die aufgrund einer abakteriellen Endokarditis im Rahmen eines rheumatischen Fiebers entstanden sind. Betroffen sind vorrangig die Klappenränder, die im Laufe der Erkrankung schrumpfen, fusionieren und verkalken.(13) Das rheumatische Fieber ist eine Entzündungsreaktion auf spezifische Toxine von beta-hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A. Typisch ist die Anamnese einer durchgemachten Angina tonsillaris circa 2 Wochen vor Symptombeginn ohne antibiotische Behandlung. Auslöser der kardiologischen Beschwerden sind nicht die Infektion oder die Toxine selbst, sondern die infektinduzierte Autoimmunreaktion. Heutzutage ist das rheumatische Fieber in der westlichen Welt sehr stark zurückgegangen, bedingt durch die rechtzeitige und adäquate Antibiotikatherapie. Anders ist die Situation in Entwicklungsländern, in denen rheumatische Herzklappenerkrankungen aufgrund von Armut und schlechter medizinischer Versorgung weiterhin gehäuft auftreten.(11)

### **1.1.3 Herzklappenfehler nach infektiöser Endokarditis**

Eine infektiöse Endokarditis, vor allem wenn zu lange unerkannt oder nicht rechtzeitig therapiert, kann zu schweren entzündlichen Destruktionen an den Herzklappen führen. Mögliche Folgen sind beispielsweise Klappensegeleinrisse, -aurisse oder -perforationen. Nach infektiöser Endokarditis kommt es vor allem zu Herzklappeninsuffizienzen.(13)

### **1.1.4 Andere Ursachen**

Weitere Ursachen, die zur Ausbildung von Herzklappenfehlern führen können, sind beispielsweise die anulo-aortale Ektasie, welche in weiterer Folge zu einer Aorteninsuffizienz führt oder tertiärer Lues, der eine Dilatation der Aortenwurzel oder eine Schrumpfung der Herzklappen nach sich ziehen kann.(13)

Auch koronare Herzkrankheiten, kongenitale Anomalien wie uni- oder bikuspidale Herzklappen sowie primäre oder sekundäre Kardiomyopathien können in weiterer Folge zu Herzklappenfehlern führen.(11)

## **1.2 Die Aortenklappenstenose**

### **1.2.1 Anatomie der Aortenklappe**

Die Aortenklappe besteht aus 3 halbmondförmigen Taschen, die lageabhängig als Valvula semilunaris dextra, sinistra und posterior bezeichnet werden.(14)

Jede der drei Taschen ist unter einem Millimeter dick, in ihrer Beschaffenheit dünn, glatt und schillernd und mit einem relativ geringen Zellanteil. An ihrer Basis sind sie an ein kollagenöses Netzwerk angeschlossen, welches als Annulus bezeichnet wird und sowohl den optimalen Anschluss an die Aortenwurzel sowie auch eine bessere mechanische Situation gewährleistet.(15)

Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt beim Erwachsenen circa zwischen 2,6-3,5 cm<sup>2</sup>.(11)

Eine Sonderform stellen die bikuspidale und die unikuspidale Aortenklappe als kongenitale Anomalien dar, bei denen eine oder zwei Taschen fehlen. Diese Anlageanomalien sind selten, führen aber verhältnismäßig häufig und schon in jüngerem Lebensalter zu einem

Verschleiß der Aortenklappe, was wiederum therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.(16)

### **1.2.2 Definition, Epidemiologie und Prävalenz der Aortenklappenstenose**

Definitionsgemäß ist die Aortenklappenstenose, im klinischen Alltag auch als Aortenstenose bezeichnet, eine Einengung der Aortenklappe, die in einer Entleerungsstörung sowie Drucksteigerung im linken Ventrikel (Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes) und einer Erhöhung der Nachlast resultiert.(17)

Im europäischen Raum sowie in Nordamerika ist die AS mit circa 43% der häufigste Herzklappenfehler. Die Prävalenz in der Altersgruppe der > 65 Jährigen beträgt  $\geq 3\%$ .(11) Andere Publikationen beschreiben eine Prävalenz der AS in der Altersgruppe der  $\geq 75$  Jährigen von 12,4%, wobei der Anteil an schweren Formen 3,4% beträgt.(18)

Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen und der Altersgipfel der Erkrankung liegt ungefähr zwischen dem sechzigsten und dem fünfundsiebzigsten Lebensjahr.(13)

### **1.2.3 Ätiologie, Pathogenese und Pathophysiologie**

Viele verschiedene Ursachen können zu einer Schädigung der Herzklappen führen, wobei im Falle der Aortenklappenstenose degenerative Prozesse am häufigsten vorliegend sind, die sich vorrangig bei älteren Menschen manifestieren.(17)

Die AS ist nicht nur Folge des Alterungsprozesses alleine, sondern ein multifaktorielles, dynamisches Geschehen bestehend aus Entzündung, Lipidablagerung und Kalzifikation. Bei der kalzifizierenden Aortenklappenstenose werden die Taschen immer dicker, beginnen zu fibrosieren und schließlich zu verkalken, was zu einer Versteifung der Klappe führt und einen Kontrast zu dem typischen Bild der Taschenfusion beim rheumatischen Fieber bietet. Als Startpunkt dieses Prozesses gilt der Bereich des Anulus, von wo aus es zu einem kontinuierlichen Fortschreiten der Kalzifikation von der Klappenbasis in Richtung der freien Klappenränder kommt. Die progressive Kalzifikation führt zu einer eingeschränkten Mobilität der Taschen und einer eingeengten Klappenöffnungsfläche. Aus einer einfachen Aortenklappensklerose ohne transvalvulärem Druckgradient entsteht in weiterer Folge die Aortenklappenstenose. Die Risikofaktoren für die degenerative AS entsprechen größtenteils jenen der Atherosklerose: Fortgeschrittenes Alter, arterielle

Hypertonie, Diabetes, Rauchen und Hyperlipidämie. Es wurden auch genetische Polymorphismen nachgewiesen, die gehäuft mit dem Auftreten von degenerativen Aortenvitien in Verbindung gebracht werden, weshalb auch eine allgemeine genetische Prädisposition diskutiert wird. Als Ätiologie der degenerativen Aortenklappenstenose wird ein aktiver entzündlicher Prozess als Folge des Zusammenspiels von biochemischen, humoralen sowie genetischen Faktoren vermutet.(1,13,15)

Die bikuspidale Aortenklappe, welche in der Bevölkerung zu circa 1% vorkommt, gilt aufgrund der abnormen mechanischen Belastung als anfälliger für jene degenerativen Prozesse im Vergleich zur Normvariante.(17)

Weitere Sonderformen der kongenitalen Anomalien sind die angeborene Aortenklappenstenose, die unikuspidale Aortenklappe sowie die sehr seltene, angeborene subvalvuläre oder supralvalvuläre Aortenstenose.(11,16)

Auch wenn das rheumatische Fieber als Ursache für die Aortenklappenstenose weltweit immer noch eine wichtige Rolle spielt, ist es in den Industrienationen bereits soweit zurückgegangen, dass es nur noch selten anzutreffen ist.(2)

Pathophysiologisch kommt es im Rahmen der degenerativen Prozesse zu einer Abnahme der Öffnungsfläche der Aortenklappe, welche mit hämodynamischen Konsequenzen einhergeht. Diese treten ca. ab bei einer Klappenöffnungsfläche von unter 1,5 cm<sup>2</sup> auf. Die chronisch erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels mit erhöhter Nachlast führt häufig zu einer konzentrischen Hypertrophie, wodurch die Gradienten an der Klappe weiterhin überwunden werden können und auch das Herzzeitvolumen relative lange noch normal erhalten bleibt. Im Rahmen der fortschreitenden Erkrankung kommt es zur Ausbildung einer diastolischen Dysfunktion aufgrund der zunehmenden interstitiellen Fibrosierung sowie der abnehmenden Dehnbarkeit des linken Ventrikels, bei zumeist noch normal erhaltener systolischer Funktion, wodurch sich Lungenstauung mit zunehmender Dyspnoe und verminderter Leistungsfähigkeit manifestieren können. Aufgrund der Hypertrophie des linken Ventrikels entsteht ein gesteigerter myokardialer Sauerstoffbedarf sowie eine Erhöhung der Wandspannung mit daraus folgender Störung des subendokardialen Blutflusses. Konsequenzen sind das Auftreten von Angina Pectoris auch ohne den Nachweis von Stenosen in den Koronararterien. (11,12)

Wird die Aortenklappenstenose im weiteren Verlauf nicht saniert, kommt es zu einer Dilatation des linken Ventrikels, welcher die erhöhte Druckbelastung nicht mehr überwinden kann. Daraus folgen eine Verminderung der Auswurfraction, eine Abnahme

der Kontraktilität der Herzmuskulatur sowie die Ausbildung von klinischen Zeichen einer Linksherzinsuffizienz. Dies wird als dekompensierte Aortenklappenstenose bezeichnet.(12,13)

Die systolische linksventrikuläre Funktion kann reduziert sein, auch wenn die Kontraktilität der Norm entspricht, da es zu einem Missverhältnis der Nachlast, einer Linksverschiebung der Vorlast auf der Starling-Kurve oder zu einer Asynchronität der zeitlichen Kontraktionssequenz kommen kann. Zusätzlich kommt es bei älteren Menschen meist zu einer Abnahme der Compliance der Gefäße, was zusätzlich zu einer Steigerung der Nachlast und einer Minderung der LV-Funktion führt. In Spätphasen der Erkrankung kann es zu sekundärem pulmonalen Hypertonus bis hin zur Rechtsherzinsuffizienz kommen, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht.(19)

#### **1.2.4 Leitsymptome und klinisches Bild**

Die Aortenklappenstenose bleibt zumeist lange klinisch stumm und ohne merkliche körperliche Einschränkungen. Das Auftreten von Beschwerden deutet in den meisten Fällen auf das Vorliegen einer schweren Aortenklappenstenose mit einer Einengung der Klappenöffnungsfläche  $< 1 \text{ cm}^2$  hin und ist mit einer erhöhten Mortalität der betroffenen Patientinnen und Patienten vergesellschaftet. Eine schwere AS kann für einige Jahre asymptomatisch sein, bedingt durch die kardialen Kompensationsmechanismen. Ab jenem Zeitpunkt, an dem ein Vitium symptomatisch wird, besteht Behandlungsbedarf und ein Klappenersatz ist indiziert.(12,20)

Jedoch ist der Übergang von asymptomatisch in symptomatisch fluktuierend und stellt eine diagnostische Herausforderung dar.

Ein zusätzlicher Parameter zur weiteren Quantifizierung des Schweregrades der Aortenklappenstenose ist neben der Klappenöffnungsfläche die Erhöhung des mittleren systolischen Gradienten über der Aortenklappe, welcher zumeist ab einem Wert von  $> 40 \text{ mmHg}$  mit dem Auftreten von Symptomen assoziiert ist.(11)

Das typische Manifestationsalter einer symptomatischen AS liegt zwischen der sechsten und achten Dekade, während es bei Patientinnen und Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe bereits ein bis zwei Dekaden früher zum Auftreten von Beschwerden kommt. Die klinischen Leitsymptome der Aortenklappenstenose sind Angina pectoris, Belastungsdyspnoe und das Auftreten von Synkopen.(20)

Zu einer Synkope kommt es aufgrund von plötzlicher Minderperfusion des Gehirns nach oder während körperlicher Belastung. Mögliche weitere Ursachen für das Auftreten synkopaler Ereignisse sind etwa eine inadäquate Barorezeptorenantwort sowie supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien. Außerdem kommt es im Rahmen der körperlichen Anstrengung zu peripherer Vasodilatation mit daraus resultierendem arteriellen Blutdruckabfall, was zum Auftreten von Schwindel und Präsynkopen führt.(12,13)

Zu einer Belastungsdyspnoe kommt es durch Zunahme des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel oder durch systolische Dysfunktion, wobei auch beide Befunde vorliegend sein können. Mögliche Ursache, die eine normale diastolische Füllung behindern, stellen beispielsweise Tachykardien oder Vorhofflimmern dar.(12,19)

Die Angina pectoris als drittes Leitsymptom entsteht durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikelmyokards auch bei blanden Herzkranzgefäßen und tritt bei 75% der Patientinnen und Patienten mit schwerer AS auf. Zu einer zusätzlichen Reduktion des Sauerstoffangebotes kommt es durch den erniedrigten diastolischen Perfusionsdruck. Allerdings ist eine manifeste koronare Herzkrankheit in der Hälfte der Fälle Mitverursacher der Symptomatik. Weitere mögliche Befunde bei schwerer Aortenklappenstenose sind episodenhaftes Auftreten von Lungenödem, systemische Embolien, GI-Blutungen oder der plötzliche Herztod.(12,13)

### **1.2.5 Anamnese**

Grundlage einer jeden Diagnose ist eine qualitative und zielgerichtete Anamnese.

Häufig kommen Patientinnen und Patienten ohne jegliche Symptomatik zu einer Routineuntersuchung und erst im Rahmen einer Auskultation oder einer Echokardiografie aus anderen Gründen wird der Zufallsbefund AS entdeckt und dokumentiert. Die AS ist als progressive Erkrankung zu werten, sodass es im weiteren Verlauf je nach Ursache früher oder später zur Ausbildung von Symptomen und körperlichen Einschränkungen kommt.(19)

Da die Erkrankung zumeist erst im Spätstadium symptomatisch wird, können alle möglichen klinischen Erscheinungen wie etwa Orthopnoe oder Lungenödem als Zeichen der Linksherzinsuffizienz, Hepatomegalie als Folge der Rechtsherzinsuffizienz oder zusätzliche Vitien auftreten.(20)

Vorerkrankungen, welche die klinische Situation zunehmend verschlechtern, sind beispielsweise Vorhofflimmern, Anämie, Fieber oder eine akute Endokarditis. Im Rahmen der akuten Entzündung der Aortenklappe kann es zusätzlich zur Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz kommen, welche der vorbelastete und hypertrophierte Ventrikel nur schlecht kompensieren kann. Viele Symptome werden von den Patientinnen und Patienten im Gespräch oft gar nicht erwähnt oder nicht als solche wahrgenommen. Gerade bei älteren Menschen, welche sich allgemein weniger bewegen, kann es zu atypischen Manifestationen der AS mit einem völligen Ausbleiben der klassischen Leitsymptomen kommen. In diesen Fällen stellen Müdigkeit und Erschöpfung oft die einzigen vorliegenden Beschwerden dar.(19)

### **1.2.6 Inspektion und Palpation**

Im Rahmen der Inspektion und Palpation gibt es keine sicheren klinischen Zeichen, welche man nur der AS als Grunderkrankung zuordnen kann, allerdings mögliche Hinweise für das Vorliegen der fortschreitenden, degenerativen Prozesse. Beispielsweise der „Pulsus parvus et tardus“, ein Phänomen, welches durch einen trägen Pulsanstieg gekennzeichnet ist, kann vorliegend sein oder aber aufgrund von ausgeprägter atherosklerotischer Gefäßwandverkalkung fehlen. Im Bereich der Karotiden und Aorta können systolische Vibrationen als Schwirren nachweisbar sein. Weitere mögliche Befunde sind etwa ein verbreiteter, hebender und nach links unten lateralisierter Herzspitzenstoß sowie klinische Zeichen einer vorliegenden Lungenstauung.(11–13)

### **1.2.7 Auskultation**

Hauptmerkmal und Leitbefund einer Aortenklappenstenose ist ein prominentes raues, spindelförmiges Systolikum im Aortenareal. Diese Region liegt im 2. ICR rechts parasternal und ist zumeist jener Punkt des Brustkorbes, an welchem das typische systolische Austreibungsgeräusch am lautesten zu auskultieren ist, was mit dem Begriff „Punctum maximum“ bezeichnet wird. Dieses Geräusch ist vom ersten Herzton zumeist deutlich abgesetzt und leitet sich in die Karotiden fort. Im Verlauf der Erkrankung und bei höhergradigen Stenosen kommt es zunehmend zu einer Verschiebung des Geräuschmaximums in die Spätsystole sowie zu einer Abnahme des Aortenanteils des zweiten Herztons. Weitere mögliche Auskultationsbefunde bei AS sind etwa der frühsystolische Ejektionsklick, die atemvariable oder paradoxe Spaltung des zweiten

Herztons oder ein Diastolikum als mögliches Zeichen einer begleitenden Aorteninsuffizienz.(11,12)

### **1.2.8 EKG**

Das Elektrokardiogramm liefert keine sicheren Beweise für das Vorliegen einer Aortenklappenstenose und auch ein normales EKG schließt das Vorhandensein eines Aortenklappenvitiums nicht aus. Klassische Befunde sind unspezifische Zeichen der Linksherzbelastung. Vorliegend sein können etwa ein P-sinistroatriale, tiefe S-Zacken in V1 und V2 sowie hohe R-Amplituden in V5 und V6 als deutliche Hinweise auf das Vorliegen einer Linksventrikelhypertrophie, ein positiver Sokolow-Lyon-Index mit einem Wert  $> 3,5\text{mV}$  oder auch ein Links- oder überdrehter Linkslagetyp. Zusätzliche Anzeichen für eine chronische Schädigung des linken Ventrikels sind deszendierende ST-Strecken-Senkungen, welche sich vor allem im Bereich der Ableitungen I, aVL, V5 und V6 zeigen. Ein weiterer Hinweis auf druckbedingte linksventrikuläre Hypertrophie stellen T-Negativierungen im Bereich der linkspräkordialen Ableitungen V4-V6 dar.(11,13,21)

Die linksventrikuläre Hypertrophie mit oder ohne Repolarisierungsstörungen kommt bei Patientinnen und Patienten mit einer schweren Aortenstenose zu etwa 80% vor.

In späteren Erkrankungsstadien finden sich häufig zusätzliche Befunde wie etwa Vorhofflimmern, welches oft auch als Ausdruck einer zusätzlich bestehenden Mitralinsuffizienz oder koronaren Herzerkrankung angesehen werden kann.(19)

### **1.2.9 Röntgen-Thorax**

Das konventionelle Thoraxröntgen spielt in der Diagnostik der Aortenklappenstenose nur eine sekundäre Rolle, da es zu Beginn der Erkrankung zumeist nur unspezifische Befunde, wie etwa eine allgemeine Vergrößerung des Herzens zeigt. Im Laufe von mehreren Jahren sind Veränderungen wie eine zunehmende Rundung der Herzspitze in der Frontalebene oder eine leichte Verlagerung des Herzens nach hinten in der seitlichen Bildgebung möglich. Weitere röntgenmorphologische Befunde sind etwa die Dilatation der proximalen Aorta ascendens, welche sich in der Frontalebene direkt nach der stenotisch verengten Klappe manifestiert oder der Nachweis der zunehmenden Kalzifikation der Aortenklappe im Rahmen der progredienten, degenerativen Erkrankung. Im Normalfall werden Herzklappenvitien im Thoraxröntgen erst spät als solche sichtbar und sind zu diesem

Zeitpunkt zumeist bereits in der Echokardiografie genauer beschrieben und quantifiziert worden.(20)

### **1.2.10 Echokardiographie**

Die Echokardiografie spielt bei der Diagnostik der Aortenklappenstenose eine entscheidende Rolle. Mit ihr lassen sich die eingeschränkte Klappenfunktion, der Ausprägungsgrad der Klappenverkalkung, die linksventrikuläre Funktion sowie die Wanddicke des Ventrikels sonografisch darstellen und beurteilen. Mittels Echokardiographie lassen sich auch weitere vorliegende Pathologien, wie beispielsweise zusätzliche Vitien oder Herzthromben abbilden sowie prognostische Informationen gewinnen.(19)

Zur Beurteilung der Aortenklappe reicht zumeist eine transthorakale Echokardiografie aus, wobei die transösophageale Echokardiografie bestimmten Fragestellungen vorbehalten bleibt. Die weitere Graduierung der Aortenklappenstenose in gering-, mittel- und schwergradig erfolgt anhand von drei Parametern: Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe, der mittlere transvalvuläre Druckgradient sowie die Klappenöffnungsfläche. Letztere wird anhand der Kontinuitätsgleichung bestimmt. Weitere wichtige Aspekte zur Beurteilung des Erkrankungsstadiums sind die linksventrikuläre Funktion sowie das Vorhandensein einer Begleitinsuffizienz.(22–25)

Zusätzlich können auch noch die Ventrikel und Vorhöfe in ihrer Größe, ihrem Durchmesser, sowie ihrer Wanddicke vermessen werden. Außerdem können mittels Echokardiografie auch die Druckverhältnisse im Lungenkreislauf abgeschätzt und zusätzliche Vitien nachgewiesen werden.(11)

Bei vorliegender Aortenklappenstenose zeigen sich echokardiografisch verdickte Taschenklappen mit deutlich eingeschränkter Separationsbewegung. Im Rahmen der progredienten, degenerativen Prozesse kommt es zu deutlichen Verkalkungen der erkrankten Herzklappe mit daraus folgender, erschwelter Beurteilbarkeit der einzelnen Herzklappenanteile. Im fortgeschrittenen Stadium sind die einzelnen Strukturen zumeist nicht mehr sicher beurteilbar. So kann eine trikuspidale Aortenklappe auch als bikuspid fehlgedeutet werden oder umgekehrt. (13,23,24)

Bei einer Aortenklappenstenose aufgrund von degenerativen Prozessen wirkt die Klappe zunehmend starr und wenig beweglich. Bei kongenitalen oder post rheumatischen Stenosen der Aortenklappe hingegen kommt es zur Ausbildung der „Domstellung“ der Taschen im

Zuge der Systole, welche sich in Form eines kuppelförmigen Bildes der Aortenklappenanteile manifestiert. Ein exzentrischer Schluss der Klappe wiederum ist ein Charakteristikum für eine kongenitale, bikuspidale Aortenklappenstenose.(11,20)

Mithilfe der Echokardiographie kann eine AS gut von anderen Obstruktionen des linksventrikulären Ausflusstraktes unterschieden werden. Die Aortenwurzel sowie die proximale, ascendierende Aorta kann dargestellt und ihre Dimensionen vermessen werden, was vor allem bei Patientinnen und Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wichtige Maße darstellen. Abgesehen von der konventionellen, transthorakalen Echokardiografie in Ruhe, stellt auch die Dobutamin-Stressechokardiografie eine gute Untersuchung zur weiteren Beurteilung des Erkrankungsausmaßes vor allem bei Patientinnen und Patienten mit einer Aortenklappenstenose und einer schweren, linksventrikulären Dysfunktion dar (Low-flow, low-gradient AS).(20)

### **1.2.11 MRT/CT**

Bei der Diagnostik der Aortenklappenstenose und der Planung des weiteren Prozederes kommen auch bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) immer häufiger zur Anwendung. Sie werden vor allem zur Beurteilung der Anatomie und Funktion des Herzens, sowie zur Ausmessung der Klappenöffnungsfläche und der Berechnung des Druckgradienten über der AS herangezogen.(11)

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist das einzige nicht-invasive bildgebende Verfahren mit welchem das Herz in seiner Gesamtheit vor allem in Hinblick auf myokardiale Fibrose untersucht werden kann. Je nachdem wie ausgeprägt die Fibrose des Herzmuskels ist und ob diese fokale oder diffus ist, konnten unterschiedliche Ergebnisse für den Outcome nach Aortenklappenersatz festgestellt werden. So konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit milder bis moderater Myokardfibrose eher eine Verbesserung der Symptomatik, der linksventrikulären Funktion sowie der linksventrikulären Hypertrophie nach Intervention aufweisen als jene mit ausgeprägter Fibrose. Mit der kardialen Magnetresonanztomographie könnten somit zukünftig unter Messung der diffusen Myokardfibrose Patientinnen und Patienten mit asymptomatischer Aortenklappenstenose diagnostiziert werden, welche von einer frühen Intervention profitieren.(26)

Die kardiale Computertomographie wird im klinischen Alltag bereits stark zur präoperativen Abklärung vor TAVI eingesetzt, da sich mit ihr die Aortenwurzel, die thorakale Aorta sowie die peripheren Gefäßzugänge vorab ausmessen und beurteilen lassen. Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Kalzifikation und dem Schweregrad der Aortenklappenstenose, welcher sich mittels kardialer Computertomographie besser darstellen lässt als mit einem konventionellen CT Thorax. Es wird diskutiert, dass Kalzifikation und Entzündung eine Schlüsselrolle in der Vorhersage von Krankheitsprogression spielen könnten, weswegen die kardiale Computertomographie voraussichtlich auch zukünftig eine wichtige Rolle bei der präoperativen Abklärung vor TAVI spielen könnte.(26)

### **1.2.12 Herzkatheteruntersuchung**

Sowohl der Links- als auch der Rechtsherzkatheter werden heutzutage aufgrund der Echokardiografie mit abnehmendem Maße für die Diagnostik einer Aortenklappenstenose eingesetzt. Zum Einsatz kommt die Herzkatheteruntersuchung vor allem dann, wenn eine Diskrepanz zwischen den nichtinvasiven Befunden und der Symptomatik besteht, sowie zur hämodynamischen Berechnung der KÖF.(20,23–25)

Von größerem Nutzen ist dieses Verfahren insbesondere für drei bestimmte Kategorien an Patienten und Patientinnen:

- Patienten und Patientinnen mit Mehrklappenerkrankungen
- Junge, asymptomatische Patienten und Patientinnen mit einer nichtkalzifizierten, kongenitalen Aortenklappenstenose
- Patienten und Patientinnen, bei denen die Vermutung besteht, dass das Level der Obstruktion nicht auf Höhe der Klappe, sondern sub- oder supra-valvulär liegt.(20)

Präoperativ wird eine Koronarangiographie bei Frauen in der Menopause, bei Männern älter als 40 Jahre und bei vorhandenen vaskulären Risikofaktoren durchgeführt.(11)

Wichtige manometrische Messwerte sind etwa:

- Peak-to-peak-Gradient (entspricht der Druckdifferenz zwischen dem maximalen systolischen Druck im linken Ventrikel und dem maximalen systolischen Aortendruck)
- Maximaler instantaner Gradient (entspricht der momentanen maximalen Druckdifferenz zwischen dem systolischen linksventrikulären Druck und dem systolischen Aortendruck, welcher bei gleichzeitiger Registrierung gemessen wird)

- Mittlerer Gradient (entspricht dem Integral der Fläche zwischen der linksventrikulären Druckkurve sowie der Aorten-Druckkurve, bestimmt bei gleichzeitiger Registrierung.)

Zusätzlich kann die Öffnungsfläche der Aortenklappe mithilfe der Gorlin-Formel berechnet werden.(11,23–25)

### 1.2.13 Klassifikation der Aortenklappenstenose

Im klinischen Alltag unterscheidet man 3 verschiedene Schweregrade der Aortenklappenstenose, die wie folgt eingeteilt werden:(1)

Schweregrad der Stenose	Aortenklappenöffnungsfläche (cm <sup>2</sup> )	Klappenöffnungsfläche/ Körperoberfläche (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	Mittlerer Gradient (mmHg)	Maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (V <sub>max</sub> = m/s)
Mild	1.5-2	>0.85	<20	2.5-3.0
Moderat	1.0-1.5	0.6-0.85	20-40	3.0-4.0
Schwer	<1.0	<0.6	>40	>4.0

**Tabelle 1 : Graduierung der verschiedenen Schweregrade der Aortenstenose**

Nach den gängigen Guidelines können vier verschiedene Subgruppen einer schweren Aortenstenose klassifiziert werden, wobei der Schlagvolumenindex als zusätzlicher Parameter dem Quotienten aus Schlagvolumen und Körperoberfläche entspricht:

- High-gradient Aortenklappenstenose, bei welcher die Klappenöffnungsfläche unter 1 cm<sup>2</sup> und der mittlere Gradient über der Klappe > 40mmHg ausmacht.
- Low-flow, low-gradient Aortenstenose mit reduzierter Ejektionsfraktion, wobei die Klappenöffnungsfläche unter 1cm<sup>2</sup>, der mittlere Gradient < 40mmHg sowie die Ejektionsfraktion < 50% und der Schlagvolumenindex ≤ 35mL/m<sup>2</sup> ist. Kommt es unter Dobutamingabe zu einer Zunahme der Klappenöffnungsfläche > 1cm<sup>2</sup> und zu einer Normalisierung des Flusses, spricht man von einer pseudoschweren Aortenstenose.
- Low-flow, low-gradient Aortenstenose mit erhaltener Ejektionsfraktion, wobei die Klappenöffnungsfläche unter 1cm<sup>2</sup>, der mittlere Gradient über der Aortenklappe <

40mmHg ist und die Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  sowie der Schlagvolumenindex  $\leq 35\text{mL/m}^2$  ist.

- Normal-flow, low-gradient Aortenstenose mit erhaltener Ejektionsfraktion. Die Klappenöffnungsfläche beträgt  $< 1\text{cm}^2$ , der mittlere Gradient über der Klappe  $< 40\text{mmHg}$ , die Ejektionsfraktion  $\geq 50\%$  und der Schlagvolumenindex  $> 35\text{mL/m}^2$ .(23)

### **1.2.14 Zusätzliche Marker der wirksamen symptomatischen Aortenklappenstenose:**

- **Sehr schwere Aortenklappenstenose**

Bei der sehr schweren Aortenklappenstenose handelt es sich um eine fortgeschrittene Form der Erkrankung, bei der ein mittlerer Gradient von  $> 60\text{mmHg}$  über der Aortenklappe, eine Klappenöffnungsfläche von  $< 0,6\text{ cm}^2$  und eine Jet-Geschwindigkeit von  $> 5.0\text{ m/s}$  vorliegend sind. In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass eine erhöhte Jet-Geschwindigkeit mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist. Patientinnen und Patienten mit einer sehr schweren Aortenklappenstenose haben eine schlechte Prognose mit einer hohen Eventrate und einem erhöhten Risiko für schnelle funktionelle Verschlechterungen, weswegen ein frühzeitiger Aortenklappenersatz angestrebt werden sollte.(27,28)

- **BNP und TNT Erhöhung**

Einzelne oder kombinierte Biomarker, wie beispielsweise das BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) oder das herzspezifische TNT (Troponin T), haben einen nachweislichen Wert als prognostische Parameter bei Patientinnen und Patienten mit einer Aortenklappenstenose. Das BNP stellt einen starken, unabhängigen Prädiktor der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität bei Patientinnen und Patienten, die eine TAVI erhalten, dar. Aufgrund der stenosierten Aortenklappe kommt es zu einer Erhöhung der Nachlast, die mit einer vermehrten Ausschüttung von BNP einhergeht. Hohe BNP-Spiegel sind mit einem schlechteren Kurzzeit-Überleben nach Intervention assoziiert. Der erfolgreiche Aortenklappenersatz resultiert in einem Absinken des Plasma-BNP-Spiegels. Anhand der Biomarker lassen sich Informationen über die Krankheitsprogression und den passenden Zeitpunkt für eine Intervention gewinnen.(29,30)

- **Calcium Score (CT)**

Obwohl die Echokardiografie das Diagnostikum der Wahl für die Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose darstellt, kann in vielen Fällen das wahre Ausmaß der Erkrankung nicht richtig quantifiziert werden. In diesem Fall stellt der Calcium Score der Aortenklappe eine ergänzende Methode dar. In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass der Calcium Score der Aortenklappe einen starken unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von unerwünschten klinischen Ereignissen darstellt. Unter der Anwendung eines geschlechtsspezifischen Calcium Scores für die Aortenklappe lassen sich schwere Fälle der Aortenklappenstenose sehr gut identifizieren und prognostische Informationen gewinnen.(31,32)

- **Strain (Echo)**

In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass unter Anwendung der globalen, longitudinale Strain-Analyse prädiktive Aussagen über den klinischen Outcome von Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose getroffen werden können. Beispielsweise ist eine schlechte präprozedurale globale, longitudinale Strain-Analyse mit dem Auftreten von klinischen Events nach TAVI assoziiert.(33)

## **1.2.15 Planung der geeigneten Intervention**

### **1.2.15.1 Risikoabschätzung mittels STS Score**

Ursprünglich entwickelt um das Mortalitätsrisiko jener Patientinnen und Patienten abzuschätzen, die einen koronararteriellen Bypass erhalten sollten, hat sich der STS Score (Surgical risk calculator der Society of Thoracic Surgeons) heute auch für viele andere Interventionen etabliert und weist inzwischen zusätzliche Endpunkte auf. Basierend auf den verschiedenen vorliegenden Risikofaktoren, Vorerkrankungen sowie Art und Invasivität des kardialen Eingriffes, können heute nicht nur das Risiko zu versterben, sondern etwa auch das Risiko für ein Akutes Nierenversagen, eines Schlaganfalles, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und viele weitere Endpunkte bestimmt werden, die Aufschluss darüber geben, ob die einzelnen Individuen eher in die Gruppe der Hoch-, Intermediär- oder Niedrigrisiko- Patientinnen und Patienten fallen.(34)

Das Operationsrisiko wurde bisher bei einem Wert von >8% als hoch, bei 4-8% als intermediär und bei <4% als niedrig eingeschätzt, wobei viele andere wichtige Aspekte und Komorbiditäten wie etwa maligne Erkrankungen, Vorliegen einer Porzellanaorta oder weitere in diesen Ergebnissen unberücksichtigt blieben und dadurch eine kontinuierliche Anpassung und Modifikation nach den neusten Erkenntnissen notwendig ist.(6,23)

In rezenten Studien zeigte sich, dass der STS-Score die besten und genauesten Ergebnisse bei der Vorhersage des frühen und mittleren Überlebens der TAVI-Patientinnen und Patienten nach Intervention liefert und gleichzeitig den stärksten Prädiktor für das Langzeitüberleben nach erfolgreichem perkutanen Klappenersatz darstellt.(35,36)

### **1.2.15.2 Risikoabschätzung mittels Euro II Score**

Der Euro II Score (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) stellt eine Weiterentwicklung des ursprünglichen logistischen Euro Scores aus dem Jahr 1999 dar und wurde 2011 entwickelt, um bessere und genauere Abschätzungen des Mortalitätsrisikos nach kardiochirurgischen Eingriffen sowie nach TAVI zu erzielen. Im Vergleich zum ursprünglichen Modell wurden zusätzliche Parameter in den Rechner miteinbezogen, wie etwa klinische Symptome, der BMI, Diabetes mellitus und viele weitere. In der Literatur wurde eine bessere Eignung des Euro II Scores in der Vorhersage der Mortalität nach TAVI im Vergleich zum ursprünglichen logistischen Euro Score nachgewiesen. Ein wichtiger Zusatzpunkt, der mitverantwortlich für die Verbesserung der Aussagekraft des neueren Modelles darstellt, ist die Tatsache, dass auch Morbidität einen wichtigen Aspekt in der Risikoberechnung darstellt. Gebrechlichkeit, definiert durch seine 5 Teilkomponente (Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, geringer Energieverbrauch, Schwäche und Langsamkeit) stellt nachweislich einen eigenen Risikofaktor für den Outcome nach TAVI dar, wird aber derzeit als solches noch nicht ausreichend, sondern nur partiell im Euro II Score berücksichtigt. Die Risikoabschätzung mittels Euro II Score zeigt bessere prädiktive Ergebnisse für die 30-Tages-Mortalität nach TAVI im Vergleich zum ursprünglichen Modell, ist aber weiterhin noch nicht ausreichend, da er die Sterblichkeit etwas unterschätzt im Vergleich zur beobachteten Mortalitätsrate. Der ursprüngliche Euro Score scheint inzwischen nicht mehr länger für die Risikoabschätzung vor kardiochirurgischen Eingriffen geeignet zu sein. Der Euro II Score scheint die ursprüngliche Überschätzung des errechneten Risikos zu reduzieren, sodass einige Personen ein geringeres Risiko aufweisen und damit nicht mehr in die Kategorie der

„Hochrisiko“-Patientinnen und Patienten fallen, was wiederum Einfluss auf die Auswahl der TAVI als Therapie der Wahl nimmt.(37,38)

### **1.2.15.3 Risikoabschätzung mittels German AV Score**

Der German Aortic Valve Score (German AV Score) ist ein neueres System zur Risikoabschätzung der Mortalität nach chirurgischen oder endovaskulären Interventionen bei Aortenklappenerkrankungen von Erwachsenen. Der German AV Score erlaubt eine Vergleichbarkeit von vorhergesagter und beobachteter Mortalität sowohl für den konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz sowie die TAVI in Niedrig-, Intermediär-, und Hochrisiko- Gruppen. Bisher wurde der German AV Score vor allem in der deutschen Population als retrospektiver Qualitätsvergleich angewandt und benötigt noch weitere Testungen, damit weitere Aussagen über seine prädiktive Genauigkeit gemacht werden können.(39)

### **1.2.15.4 Heart Team**

Um zu evaluieren welche Therapieform das passende für den jeweiligen Patienten oder die Patientin ist, wird jeder Fall individuell im „Heart Team“ besprochen. Hier treffen sich Herz-Thorax-Chirurgen und Kardiologen regelmäßig, um jene Patientinnen und Patienten zu besprechen, die einen chirurgischen oder endovaskulären Herzklappenersatz benötigen, um zu evaluieren, von welcher Intervention die einzelnen Patientinnen und Patienten am besten profitieren. Besprochen werden Personen über 75 Jahre mit intermediär bis hohem Operationsrisiko (STS Score über 4% bzw einem logistischen Euro Score  $\geq 10\%$ ) und generell alle Patientinnen und Patienten über 80 Jahre unabhängig vom OP-Risiko. Gemeinsam wird versucht für jede Person individuell die beste Therapieform im Rahmen der Guidelines festzulegen, abhängig von der bestehenden Symptomatik, dem Risikoprofil sowie diversen Ergebnissen aus Voruntersuchungen und den anatomischen Gegebenheiten. Die Europäischen Guidelines empfehlen, dass die Entscheidung für einen chirurgischen oder endovaskulären Klappenersatz vom Heart-Team aufbauend auf einem vorhandenen erhöhten operativen Risiko sowie anderen Risikofaktoren, welche in den verschiedenen Algorithmen nicht erfasst werden, und auf individueller Basis getroffen werden soll.(6,23)

Aspekte, welche vom Heart-Team bei der Entscheidung zwischen SAVR und TAVI berücksichtigt werden sollten bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Operationsrisiko		
	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
<b>Klinische Charakteristika</b>		
STS/EuroSCORE II <4% (log. EuroScore I < 10%)		+
STS/EuroScore II ≥ 4% (log. EuroScore I ≥ 10%)	+	
Schwere Komorbiditäten vorhanden, welche in den Scores nicht berücksichtigt werden	+	
Alter < 75 Jahre		+
Alter ≥ 75 Jahre	+	
Früherer herzchirurgischer Eingriff	+	
Gebrechlichkeit	+	
Eingeschränkte Mobilität und Umstände, welche den Rehabilitationsprozess nach Intervention beeinträchtigen können	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
<b>Anatomische und technische Aspekte</b>		
Günstiger Zugang für transfemorale TAVI	+	
Ungünstiger Zugang für eine TAVI		+
Folgeschäden nach Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Vorhandene, intakte koronare Bypass-Grafts, welche durch eine Sternotomie gefährdet sind	+	
Ein Patienten-Prothesen-Mismatch wird erwartet	+	
Skoliose oder schwere Thoraxdeformation	+	
Geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappen-Annulus		+
Größe des Aortenklappen-Annulus out of range für TAVI		+
Morphologie der Aortenwurzel ungünstig für TAVI		+
Klappenmorphologie (bikuspid, Kalzifizierungsgrad und -muster) nicht geeignet für TAVI		+
Thromben in Aorta oder dem linken Ventrikel		+
<b>Zusätzliche Herzerkrankungen, für die eine gleichzeitige Intervention in Betracht zu ziehen sind</b>		
Schwere KHK, die eine ACB- Operation erfordert		+
Schwere, primäre Erkrankung der Mitralklappe, die operativ versorgt werden muss		+
Schwere Erkrankung der Trikuspidalklappe		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Vorliegende Hypertrophie des Septums, die Myektomie erfordert		+

**Tabelle 2: Vom Heart-Team zu berücksichtigende Faktoren bei der Auswahl der geeigneten Intervention (23)**

### 1.2.15.5 Empfehlungen der ESC Guidelines

Die European Society of Cardiology (ESC) veröffentlicht in regelmäßigen Abständen ihre Empfehlungen in Bezug auf Therapien kardiovaskuläre Erkrankungen. So wurden 2017 die Guidelines für das Management von Herzklappenerkrankungen zuletzt aktualisiert. In den Empfehlungen wird für das jeweilige Herzklappenvitium ein Logarithmus vorgegeben, nach welchem beispielsweise die Diagnose Aortenklappenstenose basierend auf den Erkenntnissen der letzten Jahre am zielführendsten gestellt werden kann. So kann mithilfe der Guidelines eine echokardiografisch verdächtige Aortenklappe anhand einzelner Parameter in leicht-, moderat- und schwergradig eingeteilt und basierend darauf das weitere Prozedere geplant werden.(23)

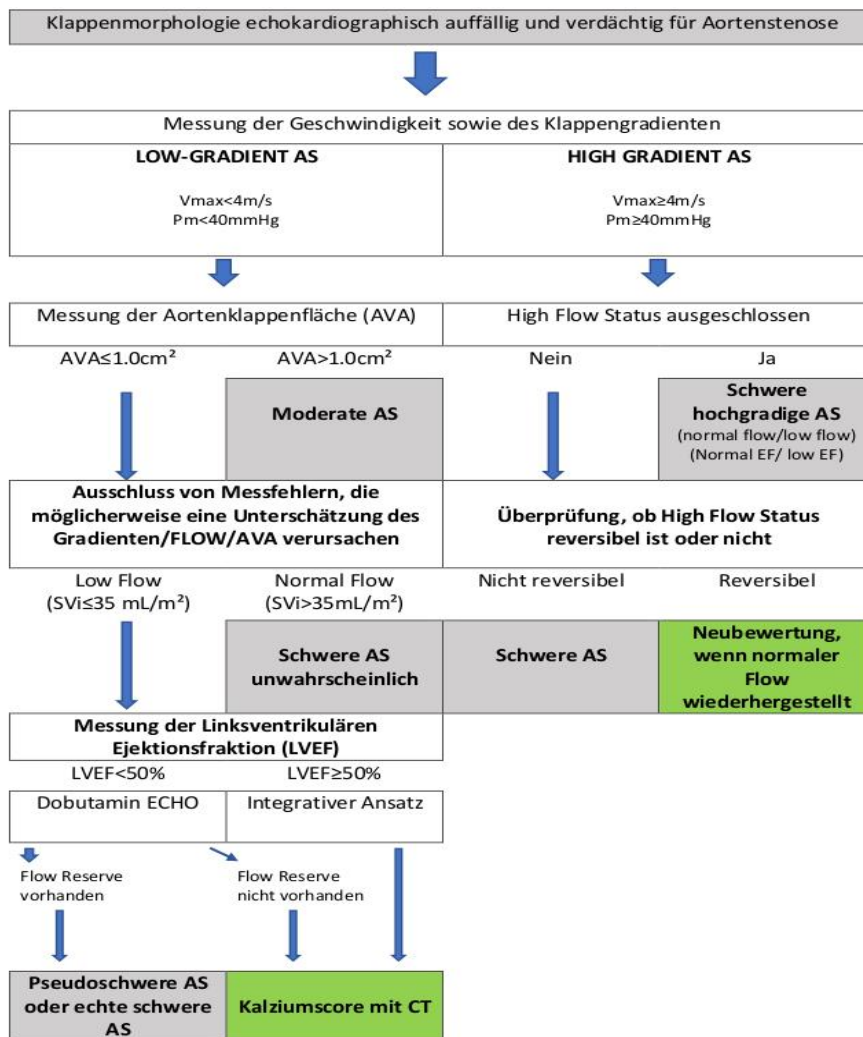


Abbildung 1: Logarithmus zur Bestimmung des Schweregrades der Aortenklappenstenose (23)

In unklaren Fällen können weitere Kriterien herangezogen werden, welche ein Abschätzen des vorliegenden Schweregrades der Aortenklappenstenose erleichtern. Zu diesen Kriterien gehören sowohl das klinische Beschwerdebild, sowie qualitative und quantitative Daten aus der verwendeten Bildgebung.(23)

Kriterien, welche bei Patientinnen und Patienten mit einer KÖF < 1,0 cm <sup>2</sup> und einem mittleren Druckgradienten < 40 mmHg bei erhaltener EF die Wahrscheinlichkeit einer schweren AS erhöhen (mod. Nach Baumgartner et al.)	
Kriterien	
Klinische Kriterien	- Typische Symptome ohne andere Erklärung - Ältere Patientinnen und Patienten (> 70 Jahre)
Qualitative Daten aus der Bildgebung	- Linksventrikuläre Hypertrophie (unter Beachtung einer möglichen Hypertonieanamnese) - Herabgesetzte longitudinale linksventrikuläre Funktion ohne andere Erklärung
Quantitative Daten aus der Bildgebung	- Mittlerer Druckgradient 30-40 mmHg
	- KÖF ≤ 0,8 cm <sup>2</sup>
	- Low-flow (SVi < 35 ml/m <sup>2</sup> ) bestätigt durch andere Verfahren als die übliche Dopplertechnik (Messung des linksventrikulären Ausflusstraktes mit 3D-TEE, CT, MR oder invasiver Methoden)
	- Calcium-Score im CT Schwere AS sehr wahrscheinlich: Männer ≥ 3000, Frauen ≥ 1600 Schwere AS wahrscheinlich: Männer ≥ 2000, Frauen ≥ 1200 Schwere AS unwahrscheinlich: Männer < 1600, Frauen < 800

**Tabelle 3: Kriterien, welche die Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden schweren AS erhöhen (23)**

Wurde die schwere Aortenklappenstenose als solche festgestellt und definiert, gibt die European Society of Cardiology Empfehlungen für das weitere Vorgehen anhand von klinischen und diagnostischen Kriterien ab.(23)

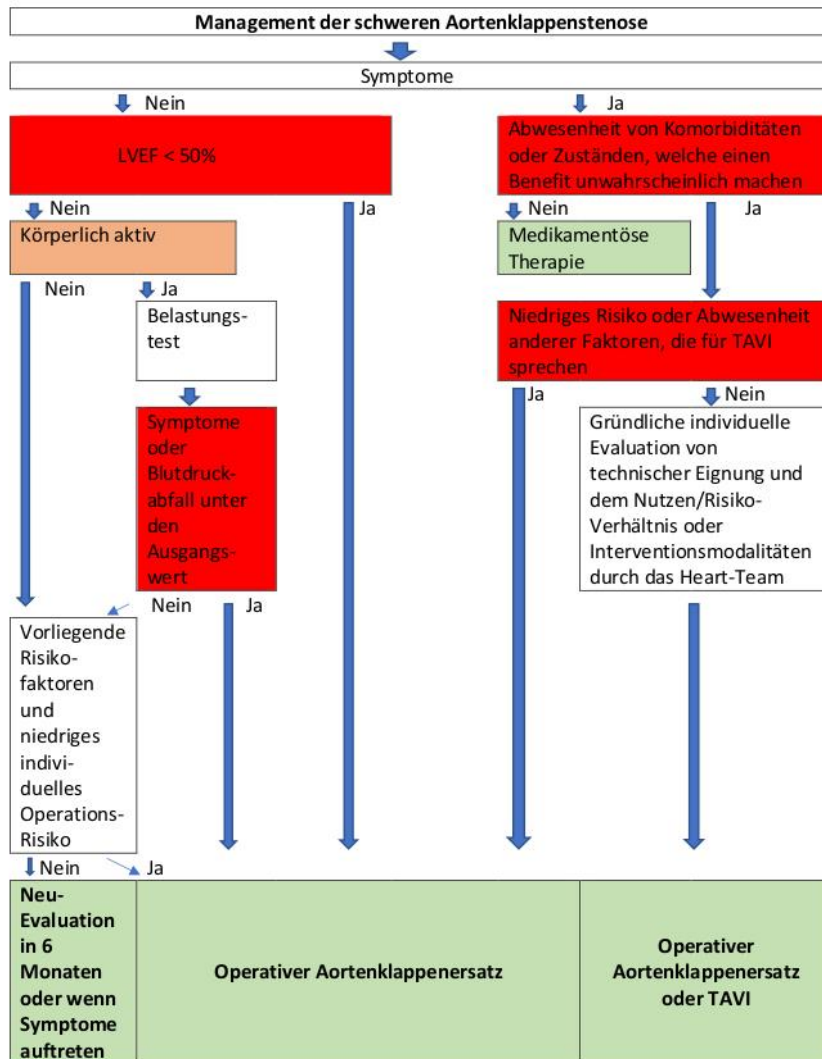


Abbildung 2: Management der schweren Aortenklappenstenose (23)

Die Indikationen für einen Aortenklappenersatz bei schwerer Aortenklappenstenose sind in den Empfehlungen der ESC Guidelines wie folgt festgelegt.(23)

Indikationen für eine Intervention bei vorliegender AS und Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität		
Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
a) Symptomatische AS		
Eine Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit schwerer high-gradient AS (mittlerer Druckgradient $\geq 40$ mmHg oder einer Spitzenflussgeschwindigkeit $\geq 4,0$ m/s)	I	B
Eine Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit einer schweren low-flow, low-gradient ( $<40$ mmHg) AS mit reduzierter EF und Nachweis einer Flussreserve unter Ausschluss einer pseudoschweren AS	I	C

Eine Intervention sollte erwogen werden bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit low-flow, low-gradient (<40 mmHg) AS mit normaler EF nach sorgfältigem Beweis der AS	IIa	C
Eine Intervention sollte erwogen werden bei symptomatischen Patientinnen und Patienten mit low-flow, low gradient AS und reduzierter EF ohne Flussreserve, vor allem wenn der CT-Calcium Score eine schwere AS bestätigt	IIa	C
Nicht durchgeführt werden sollte die Intervention bei Patientinnen und Patienten mit schweren Komorbiditäten, wenn durch den Eingriff keine Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens zu erwarten ist	III	C
<b>b) Wahl der Intervention bei symptomatischer AS</b>		
Eine Aortenklappenintervention sollte nur in geeigneten Zentren mit vorhandener kardiologischer sowie herzchirurgischer Abteilung unter Zusammenarbeit beider sowie unter Einbeziehung des Heart-Teams durchgeführt werden	I	C
Die Wahl des passenden Eingriffs muss aufgrund einer sorgfältigen individuellen Evaluation sowohl der technischen Eignung als auch der Abwägung von Nutzen und Risiken jeder Modalität erfolgen. Die vor Ort verfügbare Expertise sowie Ergebnisse für die betreffende Intervention müssen berücksichtigt werden	I	C

**Tabelle 4: Indikationen für eine Intervention (23)**

## **1.2.16 Therapie**

### **1.2.16.1 Konservative Therapieoptionen**

Der Aortenklappenersatz ist die Therapie der Wahl bei einer schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose. Bisher wurden noch keine überzeugenden medikamentösen Therapien gefunden, welche die Progression der Grunderkrankung verhindert oder den Outcome der Patienten und Patientinnen signifikant verbessert hätten. Eine Statintherapie brachte in retrospektiven Analysen sowie in prospektiven klinischen Trails widersprüchliche Ergebnisse, weswegen weitere Studien nötig sind, um jene Patienten und Patientinnen herauszufiltern, welche tatsächlich von einer Therapie profitieren. Lipoprotein(a) als mögliche Zielstruktur für therapeutische Ansätze konnte schon einige vielversprechende Hypothesen liefern, aber auch hier fehlen weitere klinischen Studien zur genaueren Erforschung möglicher positiver Effekte.(40)

Ursprünglich galt die antihypertensive Therapie als kontraindiziert bei Patienten und Patientinnen mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose, was sich schon bald als Fehler erwies und neu evaluiert wurde. Inzwischen gilt die antihypertensive Therapie als einzige von den gängigen Guidelines empfohlene medikamentöse Therapie bei Personen mit höhergradiger Aortenklappenstenose, wobei vor allem die RAAS-Hemmer als am besten erforscht gelten. Obwohl auch hier die Datenlage widersprüchliche Ergebnisse liefert, was den Einsatz von ACE-Hemmern bei Patienten und Patientinnen mit höhergradiger Aortenklappenstenose betrifft, stellt die AS zumindest keine Kontraindikation für den Einsatz von RAAS-Hemmern beim Vorliegen anderer gesicherter Indikationen dar. Neuere Studien tendieren sogar zum Einsatz von ARBs anstatt der ACE-Hemmer, da in retrospektiven Studien doch ein gewisser Benefit nachgewiesen werden konnte. Eine aggressive Blutdrucksenkung sollte vermieden werden. (23,40)

Auch für Nitratderivate konnten in verschiedenen Studien positive Effekte bei Patienten und Patientinnen mit Aortenklappenstenose nachgewiesen werden, allerdings unterlagen diese Vorteile gewissen Limitierungen, da die beschriebenen Benefits der Therapie nicht bei längerer Anwendung nachgewiesen werden konnten, weswegen sie derzeit als Therapieoption nicht indiziert sind. Auch für einige Osteoporose-Medikamente wurden in retrospektiven Studien positive Effekte an der Aortenklappe gefunden, weswegen derzeit vermehrt klinische Studien mit diesem Ansatz durchgeführt werden, wovon vor allem Biphosphonat als mögliches Präparat zur Therapie erforscht wird. In anderen Fällen wird auch mit Vitamin D als Supplementation gearbeitet, um ähnliche positive Effekte zu erzielen. Derzeit werden auch weitere neue Ansätze erforscht, wie etwa die Rolle von Phosphodiesterase Typ 5 Inhibitoren, Ectonucleotidase Inhibitoren oder Endocannabinoiden.(40)

### **1.2.16.2 Chirurgische Therapieoptionen**

Lange Zeit war der konventionelle, chirurgische Aortenklappenersatz die einzige Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose. In den letzten Jahrzehnten kam es fortlaufend zur Etablierung alternativer Therapieverfahren, die vor allem bei Patienten und Patientinnen angewandt werden, welche sich aufgrund von Komorbiditäten und einem erhöhten Operationsrisiko keinem operativen Aortenklappenersatz unterziehen können. Dennoch stellt der chirurgische Klappenersatz trotz aller Neuerungen und Veränderungen weiterhin die

Therapie der Wahl bei symptomatischer Aortenklappenstenose dar, wobei sich hierbei in den letzten Jahren eine starke Dynamik ergeben hat.(23,41)

Beim operativen Aortenklappenersatz stehen verschiedene Arten von Herzklappen zur Auswahl, wobei mechanische von bioprothetischen Klappen unterschieden werden. Die Indikation für die passende Prothese wird je nach Alter, Geschlecht und Komorbiditäten gestellt. Die biologischen Aortenklappen stammen entweder vom Rinderperikard oder vom Schweineperikard und benötigen keine lebenslange Antikoagulation. Nachteil der bioprothetischen Herzklappen ist die begrenzte Haltbarkeit. Die mechanische Herzklappe zeichnet sich durch ihre deutlich längere Haltbarkeit aus, benötigt allerdings eine lebenslange antikoagulatorische Therapie. In der Literatur konnten keine eindeutigen Nachweise der Überlegenheit des einen Klappentyps über den anderen in Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit in den unterschiedlichen Altersstufen nachgewiesen werden.(42)

In Bezug auf die Wahl des operativen Klappenersatzes als Therapieverfahren einer AS geben die aktuellen Leitlinien Grundkriterien vor, nach welchem diese Entscheidung getroffen werden sollte. Auch bei der Wahl der passenden Herzklappenprothese gibt es Vorgaben der European Society of Cardiology und der European Association of Cardiothoracic Surgery, welche immer wieder aktualisiert und auf den neuesten Stand der aktuellen Kenntnisse gebracht werden.(23,41)

<b>ESC-Empfehlungen aus dem Jahr 2017 zum chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR) als Therapie der Wahl bei vorliegender schwerer AS</b>		
<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Ein chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR) wird empfohlen bei Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko (STS oder EuroScore II < 4% oder logistischer EuroScore I < 10% sowie dem Fehlen von anderen Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Folgeschäden von Thoraxbestrahlung, die in diesen Scores nicht berücksichtigt werden)	I	B
Eine SAVR ist indiziert bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit schwerer AS und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF < 50%), welche keine andere Ursache hat	I	C
Eine SAVR ist indiziert bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest, welcher deutlich mit der AS zusammenhängende Belastungssymptome zeigt	I	C

Eine SAVR sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest, welcher einen Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert zeigt	IIa	C
Eine SAVR sollte erwogen werden bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit normaler EF und keiner der genannten Auffälligkeiten im Belastungstest, wenn das Operationsrisiko niedrig ist und einer der folgenden Befunde vorhanden ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr schwere AS (<math>V_{max} &gt; 5,5</math> m/s)</li> <li>- Schwere Verkalkung der Klappe mit einer jährlichen Progression der <math>V_{max}</math> um <math>\geq 0,3</math> m/s</li> <li>- Deutlich erhöhte BNP-Spiegel (<math>&gt; 3</math>-fach über den Normbereich für das jeweilige Alter und Geschlecht), bestätigt in wiederholten Messungen und bei fehlenden anderen Erklärungen</li> <li>- Schwere vorliegende pulmonale Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck in Ruhe <math>&gt; 60</math> mmHg bestätigt in invasiven Messungen) ohne eine andere Erklärung</li> </ul>	IIa	C
Ein SAVR ist indiziert bei Patientinnen und Patienten mit schwerer AS, die sich einer ACB-Operation oder einer Operation an der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen	I	C
Ein SAVR sollte bei Patientinnen und Patienten mit moderater AS erwogen werden, die sich einer ACB-Operation oder einer Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe unterziehen, nach Entscheidung durch das Heart-Team	IIa	C

**Tabelle 5: Indikationen für einen operativen Aortenklappenersatz (23)**

Die Auswahl der richtigen Herzklappenprothese ist nicht nur von Komorbiditäten, sondern auch sehr stark vom Alter der Patientinnen und Patienten abhängig. In rezenten Studien konnte gezeigt werden, dass biologische Klappen bei jüngeren Betroffenen eine wesentlich schlechtere Haltbarkeit der Bioprothese aufwiesen als bei älteren Menschen. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird Patienten und Patientinnen jünger als 65 zumeist eine mechanische und älteren Personen eine biologische Klappe eingesetzt.(1)

Auch das individuelle Risiko der Betroffenen spielt eine entscheidende Rolle bei der Frage, ob ein operatives Verfahren überhaupt eine Therapieoption darstellt. Für eine bessere präoperative Risikoabschätzung werden der STS-Score und der Euro Score zur

Risikoberechnung herangezogen. Der wichtigste Parameter zur Abschätzung des Operationsrisikos ist die 30-Tages-Mortalität nach Operation. Ein Patient oder eine Patientin ist dann als Hochrisiko und damit als ungeeignet für den chirurgischen Aortenklappenersatz einzuschätzen, wenn der STS Score über 8% und der EuroScore über 20% liegt oder wenn eine andere nicht kardiale Erkrankung vorliegt, durch welche die Überlebenschancen stark abnimmt.(42)

Ein Nachteil des operativen Klappenersatzes gegenüber dem endovaskulären stellt dessen Invasivität dar. Es existieren unterschiedliche Zugangswege für die Operation mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen. Als klassischer Zugang gilt die mediane, longitudinale Sternotomie. Einen weniger invasiven Wege stellen die „minimal-invasiven“ Zugänge dar, welche immer mehr an Beliebtheit gewinnen. Hierzu zählt etwa die partielle Sternotomie oder die rechtsseitige anterolaterale Minithorakotomie. Weitere Operationswege sind die L-förmige obere partielle Sternotomie, welche im 3. oder 4. Interkostalraum rechts und die rechtsseitige anterolaterale Minithorakotomie, welche im 2. oder 3. Interkostalraum ausgeführt wird.(41)

Andere chirurgische Therapieoptionen der schweren Aortenklappenstenose abseits des klassischen, operativen Aortenklappenersatzes sind die Ross-Operation und die Operation nach Ozaki. Bei der Ross-Operation wird die eigene Pulmonalklappe an die Stelle der ursprünglichen Aortenklappe transponiert und die nun fehlende Klappe durch einen Homograft ersetzt wird. Hierfür konnten in rezenten Studien schon viele gute Ergebnisse vor allem im Langzeitverlauf bei Kindern gewonnen werden. Bei der von Ozaki erfundenen Neo-AV-Prozedur wird die stenotische Aortenklappe durch eigenes Perikard ersetzt. Auch für dieses Verfahren konnten bisher sehr vielversprechende Langzeitergebnisse publiziert werden, weswegen auch diese Option eine vielversprechende Therapieform bei jüngeren Patientinnen und Patienten für die Zukunft darstellt.(41)

### **1.2.16.3 Ballonvalvuloplastie**

Die Ballonvalvuloplastie stellt eine „bail-out“ Methode zur Therapie einer fortgeschrittenen Aortenklappenstenose dar. In den Neunzigerjahren als die perkutane transluminale Angioplastie schon als Therapie für Stenosen der peripheren Gefäße und der Koronararterien etabliert war, wurden im weiteren Verlauf auch Versuche gestartet, ob dieselbe Methode auch bei Patienten und Patientinnen mit Aortenklappenstenose angewendet werden kann. Erste Studien wurden publiziert, die von einer erfolgreichen

Anwendung bei 3 Personen berichteten, bei denen es sowohl während der Anwendung als auch im Follow-Up zu keinen schwerwiegenden Problemen, aber dafür sowohl zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie der echokardiografischen Parameter, vor allem zu einem Rückgang des transvalvulären Gradienten, kam. Obwohl die ersten Ergebnisse vielversprechend aussahen, zeigten sich bald schwerwiegenderer Komplikationen, eine relativ hohe Mortalität sowie eher mäßigen Ergebnissen im Langzeitverlauf. Die Ballonvalvuloplastie etablierte sich als Übergangslösung bis zur definitiven Therapie, welche entweder dem chirurgischen oder dem perkutanen Aortenklappenersatz entspricht. Als definitive Therapie wird sie heutzutage nur noch im palliativen Setting eingesetzt. Nicht mehr mit dem Ziel zu heilen, sondern lediglich den Patienten oder die Patientin auf einen zukünftigen Eingriff vorzubereiten, wurde die Anwendungsweise weniger aggressiv, wodurch auch die Komplikationsrate im Laufe der Zeit zurückging bei zusätzlichem Erfahrungszuwachs der Operateure und Operateurinnen bei der Anwendung.(43,44)

<b>ESC-Empfehlungen aus dem Jahr 2017 zur Ballonvalvuloplastie bei vorliegender schwerer AS</b>		
<b>Empfehlung</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Die Ballonvalvuloplastie kann als Überbrückung zu SAVR oder TAVI erwogen werden bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer schwerer AS, die dringend einer größeren nicht-kardialen Operation bedürfen	Iib	C
Die Ballonvalvuloplastie kann als diagnostisches Maßnahme erwogen werden bei Patientinnen und Patienten mit schwerer AS und anderen möglichen Ursachen der Symptome (beispielsweise Lungenerkrankungen) und bei Patientinnen und Patienten mit schwerer myokardialer Dysfunktion, prärenalem Nierenversagen oder anderen Organausfällen, die mit Ballonvalvulotomie umkehrbar sein könnten, sofern in Zentren ausgeführt, die auf eine TAVI eskalieren können	Iib	C

**Tabelle 6: Indikationen für eine Ballonvalvuloplastie (23)**

#### **1.2.16.4 Perkutaner interventioneller Aortenklappenersatz**

Der perkutane interventionelle Aortenklappenersatz (TAVI) stellt heutzutage eine etablierte Therapieoption bei Patienten und Patientinnen mit symptomatischer, schwerer

Aortenklappenstenose und einem mittleren bis hohen Operationsrisiko (STS Score > 4%) und bei einem Alter von über 75 Jahren dar. Durch den Fortschritt in der Technologie, der Anwendbarkeit und der Erfahrung der Ärztinnen und Ärzte ist auch zukünftig von einer breiteren Anwendung der TAVI als definitive Therapie auch bei Patientinnen und Patienten mit einem STS Score < 4% auszugehen.(42)

Derzeit wird die TAVI als Therapie der Wahl für alle jene Patientinnen und Patienten empfohlen, die nach präoperativen Abschätzungen ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen oder aus anderen Gründen vom Heart-Team als ungeeignet für einen operativen Aortenklappenersatz eingeschätzt werden.(23)

<b>ESC-Empfehlungen aus dem Jahr 2017 zum endovaskulären Aortenklappenersatz (TAVI) als Therapie der Wahl bei vorliegender schwerer AS</b>		
<b>Empfehlungen</b>	<b>Empfehlungsgrad</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Eine TAVI wird empfohlen bei Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzungen des Heart-Teams für ein SAVR nicht geeignet ist	I	B
Bei Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Operationsrisiko (STS oder EuroScore II > 4%, einem logistischen EuroScore I $\geq$ 10% oder vorliegenden anderen Risikofaktoren wie Gebrechlichkeit, Porzellanaorta, Folgeschäden von Thoraxbestrahlung, welche in diesen Scores nicht berücksichtigt werden), sollte die Entscheidung zwischen SAVR und TAVI vom Heart-Team getroffen werden, entsprechend der individuellen Patientencharakteristika, wobei die TAVI bei älteren Patientinnen und Patienten, die für einen transfemorale Zugang geeignet sind, zu bevorzugen ist	I	B

**Tabelle 7: Indikationen für die TAVI als Therapie der Wahl (23)**

## 1.3 Die Geschichte der perkutanen Aortenklappenintervention (TAVI)

### 1.3.1 Von der Idee bis zum ersten erfolgreich therapierten Patienten

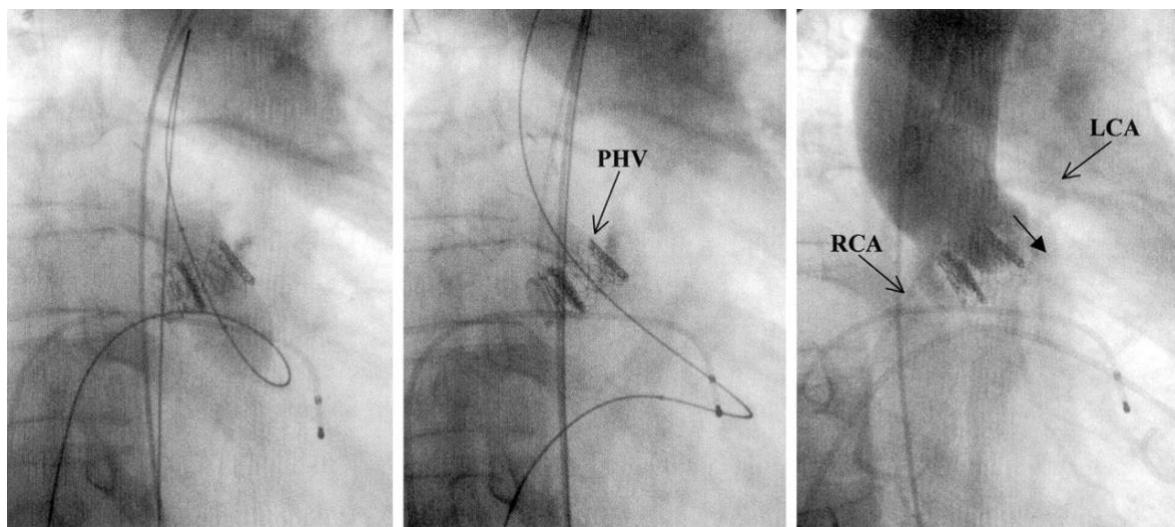
Die Ballonvalvuloplastie als Therapie der schweren AS zeigte schwere Limitierungen wie etwa frühe Restenose und nur einen relativen Benefit bei moderat verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeit, was die Anwendung dieses Verfahrens einschränkte. Eine Gruppe an PionierInnen rund um Alain Cribier, einem französischen Kardiologen, versuchte dennoch das Verfahren weiterzuentwickeln und zu evolutionieren. Es entstand die Idee eines durch einen Balloon expandierbaren Stents. Die initialen Schwierigkeiten bei der Entwicklung dieses Verfahrens lagen in den anatomischen Gegebenheiten: Die Nähe der Koronarostien, der Mitralklappe, des interventrikulären Septums und der dort verlaufenden Leitungsbahn. Auch die Kalzifikation der Aortenklappe sowie der periphere Gefäßzugang stellten zu überwindende Hürden dar. Das Konzept des intravalvulären Stentings wurde 1994 anhand einer Autopsiestudie erprobt, welche entscheidende Erkenntnisse brachte. Die Möglichkeit der richtigen Stentpositionierung unter Schonung benachbarter Strukturen konnte nachgewiesen werden, wodurch die weitere Entwicklung des Projektes erst möglich gemacht wurde.(3)



**Abbildung 3: Die perkutane Herzklappe über den 30 mm langen Ballon gefaltet vor der Implantation (45)**

Auch technische Aspekte stellten eine Herausforderung im weiteren Entwicklungsprozess dar: Ein ballonexpandierbarer Stent, ein Hochdruck-Ballon für die Expansion, eine passende Klappenstruktur und ein System, welches das Einbringen dieser Einzelteile erlaubte, mussten konzipiert werden. Im Jahr 2000 wurden erste Versuchsreihen an Schafen gestartet. Über 100 Implantationen wurden durchgeführt, welche zwar

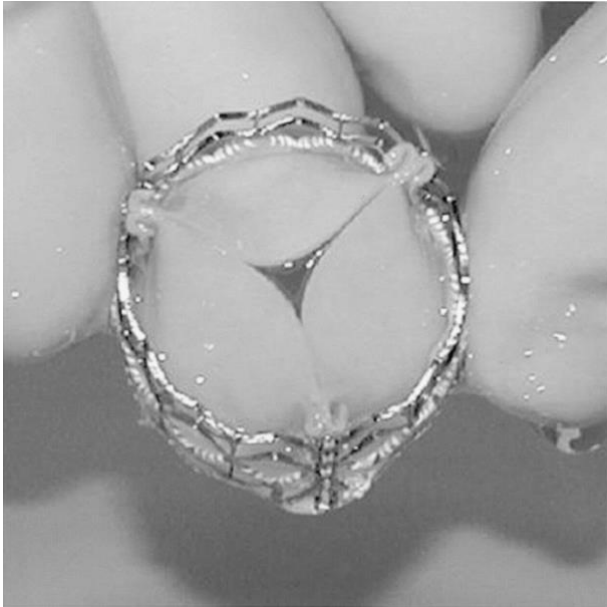
Einschränkungen im Hinblick auf die Übertragbarkeit der erzielten Ergebnisse auf die Anwendung am Menschen zeigten, aber dennoch entscheidend zur Weiterentwicklung des Systems beitrugen. Am 16. April 2002 wurde das entwickelte Verfahren erstmalig erfolgreich an einem Menschen angewandt. Hierbei handelte es sich um einen 57-jährigen Patienten mit hochgradiger AS im kardiogenen Schock mit schwerer linksventrikulärer Dysfunktion und weiteren schwerwiegenden Komorbiditäten, die einen operativen Aortenklappenersatz unmöglich machten. Eine subakute Beinischämie durch Verschluss eines aorto-femorales Bypasses sowie schwere Atherosklerose auf der kontralateralen Becken/Bein-Achse machten die geplante retrograde Anwendung undenkbar und stattdessen wurde ein antegrader, transseptaler Zugang über die Vena femoralis gewählt. Der Patient zeigte nach der Intervention eine hämodynamische Stabilisierung und auch echokardiographisch eine Besserung der kardialen Situation. Es gab keine Okklusion der Koronararterien und auch andere befürchtete Komplikationen sind nicht eingetreten. Der Patient verstarb vier Monate später an Problemen, die nachweislich nicht mit der Anwendung der TAVI assoziiert waren.(3)



**Abbildung 4: Positionierung der perkutanen Herzklappe (PHV) innerhalb der nativen, kalzifizierten Herzklappe. Links der maximal aufgeblasene Ballon zur Abgabe der Klappenprothese. In der Mitte die positionierte Klappenprothese. Rechts eine supraaortale Angiographie zur Lagekontrolle. LCA= Linke Koronararterie. RCA= Rechte Koronararterie. (45)**

### 1.3.2 Die ersten Ergebnisse

Nach der ersten erfolgreichen Implantation wurden weitere Verbesserungen an der Prothese durchgeführt, wie etwa der Wechsel von Schweineperikard zu Pferdeperikard als Material für die drei Blätter der Herzklappe.



**Abbildung 5: Blick von oben auf eine perkutane Herzklappe, bestehend aus 3 Blättern aus Pferdeperikard innerhalb eines Edelstahl-Stents (46)**

In den Jahren 2002 und 2003 wurden 6 weitere perkutane Implantationen einer Aortenklappenprothese durchgeführt. Hierbei handelte es sich um 5 Patienten und eine Patientin mit schwerer AS und multiplen Komorbiditäten, welche eine Operation unmöglich machten. Drei von ihnen befanden sich zum Zeitpunkt der Intervention im kardiogenen Schock. Alle sechs wiesen eine NYHA Klasse IV der Herzinsuffizienz auf. In allen Fällen wurde ein antegrader, transseptaler Zugang gewählt, der unter Lokalanästhesie und milder Sedierung durchgeführt wurde. In 5 Fällen konnte die Prothese in eine korrekte, subkoronare Position gebracht werden, während die Klappe bei einem Patienten nach bereits zuvor stattgehabter BAV bei der maximalen Inflation des Ballons in die Aorta ascendens ausgeworfen wurde, woraufhin der Patient kurze Zeit nach der Intervention verstarb. In allen anderen Fällen blieb die Prothese in der korrekten Position und führte zu einer deutlichen klinischen Verbesserung der Herzinsuffizienz. Ein persistierendes Problem aller Überlebenden stellte die paravalvuläre Regurgitation dar. Drei Personen verstarben relativ bald nach der Intervention an Umständen, die in keinem nahen Zusammenhang mit der Implantation der Prothese standen, während die beiden anderen am zwölften bzw. fünfzehnten Tag nach dem Eingriff entlassen werden konnten und auch in nachfolgenden Kontrollen eine stabile Symptomatik zeigten.(46)

Das häufige Auftreten von höhergradigen paravalvulären Regurgitationen auch bei den nachfolgenden Implantationen zeigte die Notwendigkeit von größeren Prothesen auf. Die Versuchsreihen wurden auf weitere Zentren ausgeweitet und die Weiterentwicklung der

Herzklappenprothesen sowie der Implantationssysteme im weiteren Verlauf von der Edwards Lifescience Corporation ® finanziert. Größere Modelle, die nun auch wie ursprünglich geplant retrograd transfemorale oder transapikal implantiert werden konnten, wurden auf den Markt gebracht. Die Firma CoreValve ® entwickelte eine ähnliche perkutane Herzklappenprothese, welche über ein kleineres System appliziert werden konnte und dadurch auch einen subklavikulären Zugang möglich machte. Im Gegensatz zu den Edwards-Herzklappenprothesen, die unter Zuhilfenahme eines Ballons expandiert und in Position gebracht werden, sind die Klappen von Corevalve selbstexpandierend.(3)

In der SOURCE-Studie (SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome Registry) von 2011 konnten anhand einer Studienkohorte von 1038 inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten an 32 Zentren gute Ergebnisse bezüglich des 1-Jahres-Outcomes nach TAVI nachgewiesen werden. In ihrer Arbeit berichteten Martyn et al. über die Resultate aus zwei verschiedenen Subpopulationen, wobei in der einen Gruppe 575 Patientinnen und Patienten einen transapikalen und in der anderen 463 Personen einen transfemorale Aortenklappenersatz erhalten haben. Obwohl die Ergebnisse der beiden Gruppen aufgrund von unterschiedlichen Komorbiditäten und Risikoprofilen der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht direkt miteinander vergleichbar waren, zeigten sich doch aussagekräftige Resultate im Hinblick auf das Überleben und die Todesursachen ihrer Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Das 1-Jahresüberleben der gesamten Studienkohorte betrug 76,1% (72,1% in der Gruppe der transapikalen und 81,1% in der Gruppe der transfemorale TAVI). In 25,1% der Fälle war die Todesursache in der gesamten Kohorte kardialer Genese, in 49,2% nicht kardial und in 25,7% unbekannt. Zu den häufigsten Todesursachen in der Gruppe der nicht kardialen Tode zählten pulmonale Komplikationen, Nierenversagen, Krebserkrankungen und Schlaganfälle.(47)

Die ebenfalls 2011 publizierten Ergebnisse der in Frankreich durchgeführten prospektiven, multizentrischen FRANCE-Studie (French Aortic National CoreValve and Edwards registry) zeigten ähnlich gute Resultate im Hinblick auf die Sicherheit und Effizienz der TAVI. Der primäre Endpunkt dieser Studie bestand darin anhand einer Studienkohorte von 244 inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose die 30-Tages-Mortalität zu erfassen. Es wurden sowohl Herzklappenprothesen von Edwards SAPIEN (68%) als auch von CoreValve (32%) verwendet. Die Zugangswege waren in 66% der Fälle transfemorale, in 5% subklavikulär und in 29% transapikal. Eltchaninoff et al. berichteten in ihrer Publikation von einer erfolgreichen Implantation der verschiedenen Herzklappenprothesen in 98,3% der Fälle bei

einer 30-Tages-Mortalität von 12,7%. Wichtige und schwere Komplikationen stellten Schlaganfälle, Herzbeutelamponaden, akute Koronarverschlüsse sowie Gefäßkomplikationen dar. Die Implantation eines Herzschrittmachers aufgrund von Störungen des Reizleitungssystems waren in 11,8% der Fälle notwendig. Somit zeigte die SOURCE-Studie gute Ergebnisse im Hinblick auf die Sicherheit und Anwendbarkeit des perkutanen Aortenklappenersatzes mit gutem klinischen Outcome nach Intervention, allerdings unter der Einschränkung von fehlenden Langzeitergebnissen.(48)

Im März 2014 wurden die Ergebnisse der prospektiven, multizentrischen ADVANCE-Studie publiziert, an welcher 12 verschiedene Länder beteiligt waren und welche darauf abzielte den Outcome nach Implantation einer selbstexpandierenden CoreValve Herzklappe zu evaluieren. Die Studienkohorte bestand aus 1015 inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose. Die primären Endpunkte der Studie bestanden aus der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität sowie aus den großen kardiovaskulären und zerebrovaskulären Komplikationen, wozu Myokardinfarkte, Schlaganfälle, die Notwendigkeit einer Reintervention sowie Mortalität aufgrund von jedweder Ursache zählten. Die Gesamtmortalität betrug nach 30 Tagen 4,5% und nach einem Jahr 17,9%. Todesfälle aufgrund einer kardiovaskulären Ursache machten nach einem Monat 3,4% und nach 12 Monaten 11,7% aus. Schlaganfälle traten nach 30 Tagen in 3,0% und nach einem Jahr in 4,5% der Fälle auf. Linke et al. bewiesen mit ihrer Arbeit die Sicherheit und Effizienz des CoreValve Systems durch eine nachweislich niedrige Mortalität und Schlaganfallrate in einer Gruppe von Hochrisiko-Patientinnen und Patienten.(49)

Die SOURCE-, FRANCE- und ADVANCE-Studien trugen zum Fortschritt der TAVI sowie zur weiteren Etablierung dieses Verfahrens als Therapieoption für inoperable Personen mit schwerer Aortenklappenstenose und erhöhtem Operationsrisiko bei, zeigten aber auch die Notwendigkeit eines selektiven Patientenscreenings, technischer Weiterentwicklungen sowie erforderlicher Verbesserungen bei der Prävention und dem Management von Komplikationen auf. Durch den stetigen Progress stieg die Erfolgsrate der TAVI sowohl in Hinblick auf Kurzzeit- als auch Langzeitergebnisse immer weiter an.(3,47–49)

### **1.3.3 Vergleich mit der Standardtherapie und SAVR bei inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten**

Nach den ersten erfolgreichen Implantationen einer perkutanen Aortenklappe galt es nicht nur den allgemeinen Benefit dieses Verfahrens für inoperable Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nachzuweisen, sondern auch in einem direkten Vergleich einen möglichen Vorteil gegenüber der Standardtherapie zu bestätigen.

Im Oktober 2010 präsentierten Leon et. al die ersten Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten klinischen PARTNER-Studie (Placement of Aortic Transcatheter Valves trail), in welcher der transfemorale Aortenklappenersatz direkt mit der Standardtherapie verglichen wurde. Zur Standardtherapie zählten sowohl der Einsatz von Medikamenten als auch die Ballonvalvuloplastie. Als primärer Endpunkt wurde die Sterberate aufgrund von jedweder Ursache festgelegt. Anhand einer Studienkohorte von 358 inoperablen Hochrisiko-Patientinnen und Patienten an 21 verschiedenen Zentren zeigte sich eine 1-Jahres-Mortalität von 30,7% in der TAVI Gruppe im Vergleich zu 50,7% in der Gruppe der Standardtherapie, was statistisch einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subpopulationen entspricht ( $p < 0,001$ ). Die Rate an kardialen Symptomen war nach 12 Monaten mit 25,2% niedriger in der TAVI Gruppe im Gegensatz zur Standardtherapiegruppe mit 58,0% ( $p < 0,001$ ). Schlaganfälle und große vaskuläre Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage sind in der TAVI-Gruppe mit 5,0% im Vergleich zu 1,1% ( $p = 0,06\%$ ) bzw. 16,2% vs. 1,1% ( $p < 0,001$ ) deutlich häufiger aufgetreten als in der Vergleichspopulation. In der PARTNER-Studie zeigte sich somit eine klinische und echokardiografische Verbesserung der Gesamtsituation nach perkutanem Klappenersatz sowie eine deutliche Reduktion der Gesamtmortalität im Vergleich zur Standardtherapie, aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und große vaskuläre Komplikationen in den ersten 30 Tagen nach Intervention.(7)

Im Mai 2012 präsentierten Makkar et al. die ersten Langzeitergebnisse der ursprünglichen PARTNER-Studie, die wiederum aus derselben Studienkohorte von 358 Patientinnen und Patienten an 21 verschiedenen Zentren bestand. Primärer Endpunkt dieser Arbeit stellte die Gesamtmortalität 2 Jahre nach Intervention dar. Die Sterberate betrug 43,3% in der TAVI Gruppe im Vergleich zu 68,0% in der Gruppe der Standardtherapie ( $p < 0,001$ ). Die Rate an kardialen Todesursachen machte in der TAVI Gruppe 31,0% und in der Vergleichspopulation 62,4% aus ( $p < 0,001$ ). Die Schlaganfallrate war in der TAVI Gruppe mit 11,2% nach einem und 13,8% nach zwei Jahren höher als in der Gruppe der

Standardtherapie mit 5,5% nach 12- und 5,5% nach 24 Monaten ( $p=0,06$  und  $p=0,01$ ). Das häufige Auftreten von Schlaganfällen innerhalb der ersten 30 Tage nach perkutanem Klappenersatz ließ sich vor allem auf ischämische Ereignisse durch Kalkembolisation nach Valvuloplastie zurückführen. Im Zeitraum von einem Monat bis 2 Jahre nach TAVI kam es vor allem zu einer Zunahme von hämorrhagischen Schlaganfällen. Nach 2 Jahren betrug die Rate an Rehospitalisierungen in der TAVI Gruppe 35,0% im Vergleich zur Standardtherapiegruppe mit 72,5% ( $p<0,001$ ). Makkar et. al zeigten somit, dass auch 2 Jahre nach perkutanem Klappenersatz sowohl funktionelle als auch hämodynamische Vorteile gegenüber der Standardtherapie bestanden, allerdings wurde auch deutlich, dass vor allem zusätzlich bestehende Komorbiditäten einen großen Einfluss auf den Überlebensvorteil nach TAVI haben.(50)

Im Juni 2015 publizierten Kapadia et al. schließlich die 5-Jahres Resultate der PARTNER-Studie basierend auf den bereits zuvor publizierten Ergebnissen aus den Jahren 2010 und 2012. Von den ursprünglichen 358 Patientinnen und Patienten, die nach dem Zufallsprinzip zu gleichen Teilen entweder der TAVI Gruppe oder der Standardtherapiegruppe zugeteilt wurden, waren in ersterer nach 5 Jahren noch 49 und in der zweiten noch 6 Personen am Leben, wovon nur ein einziger im Laufe der Studie keinen Aortenklappenersatz, sondern lediglich eine Ballonvalvuloplastie als Therapie im Follow-Up erhalten hatte. Das Gesamtrisiko zu versterben betrug nach 5 Jahren in der TAVI Gruppe 71,8% im Vergleich zu 93,6% in der Standardtherapiegruppe ( $p<0,001$ ). Das Risiko eines kardiovaskulären Todes machte in der TAVI Gruppe 57,5% im Vergleich zu 85,9% in der Kontrollgruppe aus ( $p<0,001$ ). Das Risiko für einen Schlaganfall betrug nach 5 Jahren 16% in der TAVI Gruppe im Vergleich zu 18,2% in der Standardtherapiegruppe ( $p=0,55$ ), allerdings unter der starken Einschränkung, dass aufgrund der sowieso schon sehr hohen Mortalität in der Kontrollgruppe nur noch sehr wenige Patientinnen und Patienten am Leben und die Ergebnisse somit nicht mehr direkt vergleichbar waren. Auch nach statistischen Korrekturen zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den beiden Vergleichsgruppen in Bezug auf die Schlaganfallrate. Somit zeigte sich auch nach 5 Jahren ein deutlicher Vorteil der TAVI gegenüber dem Standardverfahren, welches sich sowohl anhand der funktionellen als auch der hämodynamischen Verbesserungen sowie einer niedrigeren Mortalität und Rehospitalisierungsrate verdeutlichen ließ. Die perkutan implantierten Herzklappen zeigten sich auch nach 5 Jahren haltbar, es kam zu keiner Erhöhung des transvalvulären Gradienten oder neuerlichen Einengung der Klappenöffnungsfläche und es ließ sich keine Verschlechterung der aortalen Regurgitation

nachweisen. Von allen TAVI-Patientinnen und Patienten, die nach 5 Jahren noch am Leben waren, wiesen 86% eine NYHA Klasse I oder II auf. Zusammenfassend konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass die TAVI eine empfehlenswerte Therapieoption für all jene Patientinnen und Patienten darstellt, die aufgrund eines hohen Operationsrisikos oder anderer Komorbiditäten keinen chirurgischen Klappenersatz erhalten können.(51)

Nachdem anhand der PARTNER-Studie die Überlegenheit der TAVI gegenüber der Standardtherapie bewiesen war, wurden im nächsten Schritt weitere Studien initiiert, welche die perkutane Implantation einer Aortenklappenprothese mit dem konventionellen operativen Aortenklappenersatz direkt vergleichen sollten. Hierfür wurden von Mai 2007 bis August 2009 699 Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose an 25 verschiedenen Zentren in eine prospektive, randomisierte Studie eingeschlossen, die anhand ihres Risikoprofils noch Kandidatinnen und Kandidaten für einen operativen Aortenklappenersatz darstellten. Als primärer Endpunkt dieser Vergleichsstudie wurde der Tod aufgrund von jedweder Ursache nach einem Jahr festgelegt. Die Gesamtmortalität betrug nach 30 Tagen 3,4% in der TAVI Gruppe und 6,5% in der Gruppe des operativen Aortenklappenersatzes ( $p=0,07$ ). Nach einem Jahr machte die Sterberate in der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes 24,2% und in der Kontrollgruppe 26,8% aus ( $P=0,44$ ). Die Rate an großen Schlaganfällen machte in der TAVI Gruppe nach 30 Tagen 3,8% und nach einem Jahr 5,1% aus, während sie in der Gruppe des operativen Aortenklappenersatzes nach einem Monat 2,1% und nach 12 Monaten 2,4% betrug ( $p=0,20$  und  $p=0,07$ ). Große Gefäßkomplikationen traten innerhalb der ersten 30 Tage in der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes öfter auf als in der Kontrollgruppe, während große Blutungen sowie neu aufgetretenes Vorhofflimmern häufigere Komplikationen des operativen Verfahrens darstellten. Klinisch konnte vor allem in der TAVI Gruppe innerhalb des ersten Monats nach Intervention eine deutliche Reduktion der Beschwerden festgestellt werden. Dieser Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen war nach einem Jahr nicht mehr feststellbar. Smith et al. zeigten, dass die TAVI dem operativen Aortenklappenersatz bei der Therapie von Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nicht unterlegen war und ähnlich gute Ergebnisse bei der 1-Jahres-Überlebensrate aufwies.(4,7)

Im Mai 2012 publizierten Kodali et al. die ersten Langzeitergebnisse derselben Studienkohorte nach einer zwei Jahre andauernden Kontrollphase der teilnehmenden 699 Hochrisiko-Patientinnen und Patienten. Die Gesamtmortalität betrug nach 2 Jahren 33,9%

in der TAVI Gruppe und 35,0% in der Gruppe des operativen Aortenklappenersatzes. ( $p=0,78$ ) Innerhalb der zwei Jahre andauernden Kontrollphase traten neurologischen Ereignisse häufiger in der TAVI-Gruppe als in der Kontrollgruppe auf, aber hinsichtlich der Anzahl an Schlaganfällen zeigte sich nach 24 Monaten kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen ( $p=0,52$ ). Kodali et al. demonstrierten, dass die TAVI auch nach 2 Jahren Kontrolle ähnlich gute Ergebnisse wie der operative Aortenklappenersatz in Hinblick auf Mortalität, Symptomreduktion und Klappenhämodynamik aufwies und diesem somit nicht unterlegen war. In der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes kam es jedoch nachweislich häufiger zum Auftreten von paravalvulären Regurgitationen, welche mit einer Erhöhung der Spätmortalität assoziiert waren.(52)

Reardon et al. publizierten im Juli 2015 die Resultate einer ähnlichen prospektiven, randomisierten Studie, in welcher 797 Patientinnen und Patienten an 45 verschiedenen Zentren innerhalb der Vereinigten Staaten entweder der Gruppe des chirurgischen Aortenklappenersatzes oder jener der TAVI mit Anwendung von ausschließlich selbst-expandierenden CoreValve Herzklappenprothesen zugeteilt und in weiterer Folge die 2-Jahres-Ergebnisse miteinander verglichen wurden. Auch hier wiesen alle eingeschlossenen Personen ein erhöhtes Operationsrisiko auf. Am Ende der 2 Jahre andauernden Kontrollphase zeigte sich eine deutlich niedrigere Gesamtmortalität in der TAVI Gruppe mit 22,2% im Vergleich zum konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz mit 28,6%. ( $p<0,05$ ) Auch die Rate an Todesfällen und großen Schlaganfällen war nach 2 Jahren in der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes mit 24,2% niedriger als in jener des chirurgischen mit 32,5% ( $p=0,01$ ). (53)

Im Juni 2015 präsentierten Mack MJ et al. die 5-Jahres-Ergebnisse der PARTNER-Studie, welche den perkutanen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz anhand einer Studienkohorte von 699 Hochrisiko-Patientinnen und Patienten verglichen. Basierend auf den bereits 2012 veröffentlichten Erkenntnissen, zeigte sich auch 5 Jahre nach Intervention kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Nach 5 Jahren lag das Risiko zu versterben in der TAVI Gruppe bei 67,8% im Vergleich zu 62,4% in der Gruppe des chirurgischen Aortenklappenersatzes. ( $p=0,76$ ). Moderate oder schwere aortale Regurgitationen traten bei jenen Patientinnen und Patientinnen, die eine TAVI erhalten hatten, häufiger auf als bei jenen in der Vergleichsgruppe (14% vs. 1%;  $p<0,0001$ ) und waren mit einer höheren 5-Jahres-Mortalität innerhalb der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes assoziiert.(52,54)

### **1.3.4 Vergleich mit dem chirurgischen Klappenersatz bei intermediärem Operationsrisiko**

Nachdem die Sicherheit, die Effektivität und die Nichtunterlegenheit des perkutanen Aortenklappenersatzes im Vergleich zum chirurgischen Verfahren bei Hochrisiko-Patientinnen und Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose nachgewiesen worden waren, präsentierten Leon et al. im April 2016 erste Ergebnisse der PARTNER 2 Studie, in welcher TAVI mit ballonexpandierenden Herzklappenprothesen und SAVR anhand einer Studienkohorte, bestehend aus Personen mit intermediärem Operationsrisiko, miteinander verglichen wurden. In dieser multizentrischen, randomisierten Studie wurden 2032 Patientinnen und Patienten mit intermediärem Operationsrisiko an 57 Zentren zufällig entweder der TAVI- oder der SAVR-Gruppe zugeteilt. Als primärer Endpunkt wurde die Mortalität aufgrund von jedweder Ursache sowie das Auftreten von großen, behindernden Schlaganfällen innerhalb von 2 Jahren nach Intervention festgelegt. Leon et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass zwischen der TAVI-Gruppe und jener des operativen Aortenklappenersatzes in Bezug auf die Gesamtmortalität sowie das Auftreten von großen, behindernden Schlaganfällen keine signifikanten Unterschiede bestanden ( $p=0,001$  für Nichtunterlegenheit). Bei Patientinnen und Patienten, welche die TAVI über den transfemorale Zugangsweg erhalten hatten, zeigte sich eine niedrigere Rate an Todesfällen und großen Schlaganfällen im Vergleich zur SAVR-Gruppe ( $p=0,05$ ), während beim transthorakalen Zugang ähnliche Ergebnisse erzielt wurden wie in der Gruppe des operativen Aortenklappenersatzes.(4,5,54)

Im April 2017 präsentierten Reardon et al. die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten SURTAVI Studie, in welcher die Sicherheit und Effektivität des perkutanen Verfahrens mit selbstexpandierenden Herzklappenprothesen mit der des operativen Aortenklappenersatzes bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischer, schwerer Aortenklappenstenose und intermediärem Operationsrisiko verglichen wurden. Der zusammengesetzte Endpunkt der Studie bestand aus dem Tod aufgrund von jedweder Ursache und großen, behindernden Schlaganfällen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Intervention. Unter Anwendung der Bayesschen Statistik zeigte sich die Nichtunterlegenheit der TAVI gegenüber dem operativen Klappenersatz in der Gruppe von Patientinnen und Patienten mit intermediärem Operationsrisiko.(55)

### **1.3.5 Vergleich mit dem chirurgischen Klappenersatz bei niedrigem Operationsrisiko**

Nachdem die Nichtunterlegenheit der TAVI gegenüber dem operativen Aortenklappenersatz sowohl in der Gruppe des erhöhten als auch in der des intermediären Operationsrisikos nachgewiesen worden war, trugen zwei weitere Studien, welche im Mai 2019 publiziert wurden, zur fortschreitenden Etablierung des perkutanen Herzklappenersatzes als Therapieoption bei vorliegender schwerer Aortenklappenstenose bei. Mack et al. präsentierten die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten PARTNER 3 Studie, welche den klinischen Outcome von Niedrigrisiko-Patientinnen und Patienten, die zufällig entweder der TAVI-Gruppe mit ballonexpandierenden Herzklappen oder der SAVR-Gruppe zugeteilt worden waren, miteinander verglich. Der primäre, zusammengesetzte Endpunkt dieser Studie bestand aus Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung innerhalb von 12 Monaten nach Intervention und es wurden sowohl Tests der Nichtunterlegenheit als auch der Überlegenheit durchgeführt. Unter Anwendung der Kaplan-Meier-Statistik zeigte sich eine signifikant geringere Rate des zusammengesetzten Endpunktes in der TAVI-Gruppe im Vergleich zur Gruppe des operativen Aortenklappenersatzes ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit;  $p = 0,001$  für Überlegenheit). Nach einem Monat war sowohl die Rate an Schlaganfällen als auch die kombinierte Rate an Schlaganfällen oder Todesfällen in der Gruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes niedriger als in jener der SAVR ( $p = 0,02$  und  $p = 0,01$ ). Bei Patientinnen und Patienten, welche eine TAVI erhalten hatten, zeigte sich eine kürzere Index-Hospitalisierung. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf große, vaskuläre Komplikationen oder moderat bis schwere paravalvuläre Regurgitationen. Somit zeigte sich, dass der perkutane Aortenklappenersatz dem chirurgischen in Hinblick auf den primären, zusammengesetzten Endpunkt der Studie überlegen war. Auch Popma et al. demonstrierten in der EVOLUT LOW RISK Studie unter Anwendung der Bayesschen Statistik die Nichtunterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz. In dieser Studie wurde eine selbstexpandierende, supraannulare Bioprothese verwendet. In Bezug auf den primären Endpunkt der Studie, der sich aus Tod und behindernden Schlaganfall innerhalb von 24 Monaten nach Intervention zusammensetzte, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention traten in der TAVI-Gruppe behindernde Schlaganfälle, schwere Blutungen und akute Nierenversagen seltener, aber

moderat bis schwere aortale Regurgitationen und Schrittmacherimplantationen häufiger auf als in der SAVR-Gruppe.(4,5,52,55–57)

### **1.3.6 Mögliche Anwendungsarten**

Ursprünglich als retrogrades Verfahren geplant, etablierten sich in den letzten Jahren unterschiedliche Zugangswege für die Implantation einer perkutanen Aortenklappenprothese. Wichtige zu berücksichtigende Aspekte stellen die individuellen anatomischen Gegebenheiten eines jeden Patienten und einer jeden Patientin dar. Die Anwendung der geeigneten Bildgebung ermöglicht einen Überblick über die Gesamtsituation sowie die Darstellung möglicher Zugangswege und limitierender Faktoren. Möglichst genaue Kenntnisse über die Gefäßsituation einer jeden Patientin und eines jeden Patienten, wie etwa die Größe des Gefäßlumens oder das Ausmaß der Kalzifikation, minimieren das Risiko für die Entstehung von Komplikationen und erleichtern das weitere Prozedere. Mittel der Wahl zur präoperativen Darstellung der großen Gefäße im Thorax-, Abdomen- und Beckenbereich stellt die Computertomographie dar. In Ausnahmesituationen oder bei vorliegenden Kontraindikationen für die Applikation eines Kontrastmittels kann die Magnetresonanztomographie oder die transoesophageale Echokardiographie als alternative Bildgebung herangezogen werden.(3,23,58)

#### **1.3.6.1 Transfemorale Zugang**

Der transfemorale Gefäßzugang stellt den Goldstandard des perkutanen Aortenklappenersatzes dar. Vorteile dieses Zugangsweges sind seine geringe Invasivität, die Möglichkeit des Verzichtes auf Allgemeinanästhesie, schnelle postinterventionelle Erholung der Patientinnen und Patienten sowie eine verkürzte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus. In der Literatur wurde eine Überlegenheit des transfemorale Applikationsweges gegenüber der transapikalen TAVI in Hinblick auf Mortalität und dem Auftreten von großen Schlaganfällen beschrieben. Einschränkungen bei der Anwendbarkeit der transfemorale TAVI bestehen bei ausgeprägter Atherosklerose der iliofemorale Gefäße sowie bei pathologischen Veränderungen der Aorta descendens, wie etwa thorakale oder abdominelle Aortenaneurysmen. Der Zugang über die Arteria femoralis kann chirurgisch oder perkutan erfolgen, wobei letzterer auch in Regionalanästhesie durchführbar ist und somit das Verfahren der Wahl darstellt. Der Katheter wird retrograd über die Arteria femoralis bis zur Aortenklappe vorgeschoben und

die Freisetzung der Aortenklappenprothese unter röntgenologischer Kontrolle der korrekten Position durchgeführt. Mögliche Komplikationen bei der transfemorale TAVI sind Verletzungen der iliofemorale Gefäße mit darauf folgenden Blutungen oder Ausbildung von Pseudoaneurysmen in der Leiste.(5,23,58–60)

### **1.3.6.2 Transapikaler Zugang**

Im Jahr 2005 wurde die erste transapikale TAVI durchgeführt und gilt heute als primäre Alternative, wenn ein transfemorale Zugang nicht möglich ist. Vorteile dieses Applikationsweges sind das seltenere Auftreten von vaskulären Komplikationen, der geringere Bedarf an Kontrastmittel und Röntgenstrahlung, weniger paravalvuläre Regurgitationen nach Implantation und die kürzere Distanz bis zur endgültigen Position der Aortenklappenprothese. Die Durchführbarkeit des Eingriffes ist unabhängig von der peripheren Gefäßanatomie, aber aufgrund der Invasivität des Verfahrens vor allem bei älteren und gebrechlicheren Patientinnen und Patienten mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert.(60)

Die Implantation einer transapikalen Aortenklappenprothese erfolgt in Allgemeinnarkose. Relative Kontraindikationen für die Implantation einer transapikalen TAVI sind eine niedrige Ejektionsfraktion und schwere parenchymale Lungenerkrankungen. Über die links-anterolaterale Minithorakotomie im fünften oder sechsten Interkostalraum wird die Herzspitze punktiert und die TAVI in Position gebracht. Mögliche Komplikationen der transapikalen TAVI sind die direkte Verletzung oder Schädigung von Strukturen des Herzens, wie etwa Ausbildung eines Pseudoaneurysmas an der Herzspitze oder Schädigung der Koronararterien, Blutungen, hämodynamische oder respiratorische Einschränkungen sowie thorakale Schmerzen nach der Operation. Auch neu aufgetretene Arrhythmien und apikale Hypokinesien oder Akinesien stellen eine Komplikation nach Implantation einer Aortenklappenprothese über den transapikalen Zugangsweg dar. Die Durchführung einer transapikalen TAVI wird empfohlen bei Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für den transfemorale Zugangsweg, wie etwa fortgeschrittenen peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen, bei erhöhtem Risiko für Schlaganfälle oder embolische Ereignisse, sowie bei Vorhandensein einer stark verkalkten thorakalen Aorta (Porzellanaorta).(58,60)

Der transapikale Zugang stellt den einzigen antegraden Weg für die Implantation einer TAVI dar. Rezente Studien haben gezeigt, dass der transapikale Zugangsweg dem

transfemorale unterlegen ist in Hinblick auf die 30-Tagesmortalität und das Auftreten von großen Schlaganfällen in einer Studienkohorte bestehend aus Patientinnen und Patienten mit intermediärem Operationsrisiko. Dieselbe Studie von Leon et al. zeigte für die Gruppe der transapikalen TAVI ähnlich gute Ergebnisse wie für jene des konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatzes.(5,59)

### **1.3.6.3 Transaortaler Zugang**

Die erste transaortale TAVI wurde 2009 durchgeführt und stellt eine Alternative für Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für die transfemorale oder transapikale Implantation einer Aortenklappenprothese dar. Die transaortale Implantation der Aortenklappenprothese erfolgt über eine Mini-Sternotomie oder eine rechtsseitige Thorakotomie mit direkter Darstellung der proximalen Aorta ascendens. Im Vergleich mit dem transapikalen Zugang bietet dieser Weg eine niedrigere Komplikationsrate sowie eine kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation. Aufgrund der Invasivität und dem Risikoreichtum des transapikalen Zugangsweges kam es in den letzten Jahren zu einer Zunahme der transaortalen TAVIs, wodurch die Gefahren und Kontraindikationen anderer Verfahren teilweise vermieden werden können. Rezente Studien wiesen die Nichtunterlegenheit des transaortalen Applikationsweges im Vergleich zum transfemorale und transapikalen Zugang nach. Arai et al. demonstrierten ähnlich gute Ergebnisse in Hinblick auf die 30-Tages-Mortalität und 1-Jahres-Überlebensrate in den beiden Vergleichsgruppen des transfemorale und des transaortalen Zugangsweges. Auch Lardizabal et al. zeigten entsprechend gute Resultate für die transaortale TAVI im Vergleich zum transapikalen Zugangsweg. Die Vorteile dieses Verfahrens liegen in der Vermeidung von Komplikationen bedingt durch die Beschädigung des peripheren Gefäßsystems sowie der direkten Visualisierung der Aorta mit daraus folgender erleichterter Klappenpositionierung. Einschränkungen bei der Anwendung bestehen aufgrund der Invasivität des Verfahrens. Mögliche Kontraindikationen für die Implantation einer transaortalen TAVI sind das Vorliegen einer Porzellanaorta, stattgehabte Sternotomien sowie das Vorhandensein von aortokoronaren Bypässen.(58,60–62)

### **1.3.6.4 Transaxillärer/subklaviärer Zugang**

Die ersten Publikationen über die Durchführung einer transaxillären bzw. subklaviären TAVI wurden 2008 publik. Dieser Zugang wurde in weiterer Folge häufiger bei

Patientinnen und Patienten mit Kontraindikationen für alle anderen gängigen Zugänge gewählt. Die Vorteile der subklavikulären TAVI sind die geringere Invasivität, die verkürzte Eingriffsdauer sowie der geringere Bedarf an Anästhetika im Vergleich zu den anderen nicht-transfemorale Zugängen. Der Eingriff erfolgt perkutan, was einen Vorteil bei älteren, gebrechlicheren Patientinnen und Patienten darstellt.(63)

Die transaxilläre TAVI kann in Lokalanästhesie in Kombination mit milder Sedierung durchgeführt werden. Mögliche Komplikationen sind die Verletzung der Arteria subclavia oder des direkt über dem Gefäß liegenden Plexus brachialis. Die rechte Arteria subclavia kann für den Eingriff verwendet werden, dies ist aber technisch anspruchsvoll und nicht immer anwendbar. Einschränkung bei der Anwendung bestehen bei vorhandenen aortokoronaren Bypässen, da ein transaxilläres Vorgehen den Blutfluss über die Arteria mammaria interna negativ beeinflussen kann.(58)

Weitere limitierende Faktoren entsprechen jenen des transfemorale Zuganges, wie etwa die erschwerte Durchführbarkeit der subklavikulären TAVI bei fortgeschrittenen Gefäßerkrankungen, höhergradigen Stenosierungen oder Kalzifizierung der Gefäßwand. Im Falle einer Blutung ist die Blutstillung durch manuelle Kompression aufgrund von anatomischen Gegebenheiten erschwert. Mehrere Studien konnten die Effektivität und Sicherheit des transaxillären Zuganges im Vergleich mit anderen Verfahren, wie etwa der transapikale, der transaortale und der transfemorale TAVI nachweisen. So zeigte sich eine niedrigere 30-Tagesmortalität in der Gruppe des subklavikulären Zuganges im Vergleich mit dem transaortale und transapikale Weg mit gleich gutem Überleben wie in der Gruppe der transfemorale TAVI. Gleason et al. präsentierten 2017 die Ergebnisse einer Vergleichsstudie bei Patientinnen und Patienten, welche entweder eine transfemorale oder eine transaxilläre TAVI erhalten hatten und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die 30-Tages- oder 1-Jahres-Mortalität zwischen den beiden Vergleichsgruppen.(60,64)

### **1.3.6.5 Weitere Optionen**

In der Literatur werden weitere und neuere Zugangswege beschrieben, für welche derzeit aufgrund von mangelnder Erfahrung und nur geringen Fallzahlen keine Empfehlungen und kaum Vergleichsstudien bestehen. Zu diesen potentiellen Zugängen gehören die brachiocephaläre TAVI, der endovaskuläre Klappenersatz über die Arteria carotis communis sowie die transcavale TAVI.(60)

## 1.3.7 Mögliche Komplikationen und Mortalität

### 1.3.7.1 Blutungskomplikationen

Blutungen werden nach den gängigen VARC-2 Kriterien von Kappetein et al. und der BARC-Klassifikationen (Bleeding Academic Research Consortium) von Mehran et al. wie folgt definiert.

Zu den lebensbedrohlichen oder behindernden Blutungen zählen:

- fatale Blutungen (TYP 5 BARC)
- Blutungen in einem kritischen Organ, wie etwa intrakraniale, intraspinale, intraokulare oder perikardiale, welche eine Perikardpunktion verlangen oder intramuskuläre Blutungen, die mit einem Kompartmentsyndrom einhergehen. (TYP 3b und 3c BARC)
- Blutungen, welche einen hypovolämischen Schock oder schwere Hypotension verursachen und eine Therapie mit Vasopressoren oder eine Operation erfordern. (TYP 3b BARC)
- Eine offene Blutungsquelle, die einen Abfall des Hämoglobins um  $\geq 5\text{g/dl}$  verursachen oder die einer Transfusion von  $\geq 4$  Einheiten an Vollblut- oder Erythrozytenkonzentraten bedürfen. (TYP 3a BARC)

Zu den großen Blutungen gehören (TYP 3a BARC):

- Offene Blutungen, welche entweder mit einem Abfall des Hämoglobins um zumindest  $3.0\text{g/dl}$  assoziiert sind oder welche eine Transfusion von zwei oder drei Einheiten an Vollblut bzw. Erythrozytenkonzentraten erfordern, oder die eine Hospitalisierung, permanente Verletzung oder das Bedürfnis einer Operation nach sich ziehen.
- Zusätzlich dürfen die Kriterien der lebensbedrohlichen oder behindernden Blutungen nicht erfüllt sein.

Kleine Blutungen sind wie folgt definiert (TYP 2 oder 3a BARC, abhängig vom Schweregrad):

- Jede Blutung, die klinisch nennenswert ist (beispielsweise Hämatome im Bereich des Zuganges) und nicht die Kriterien der lebensbedrohlichen, behindernden oder großen Blutungen erfüllen. (65,66)

Schwere Blutungen, zu welchen sowohl die großen als auch lebensbedrohlichen zählen, stellen eine der häufigsten Komplikationen nach TAVI dar. Kommt es im Verlauf der Intervention oder kurz danach zum Auftreten von schweren Blutungen, so ist dies sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitverlauf mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Kleinere Blutungen sind weniger bedeutend für den klinischen Outcome der Patienten und Patientinnen. Die mediane Rate an schweren Blutungen beträgt 11% in unterschiedlichen Studien, wobei verschiedene Faktoren erfasst werden konnten, die als Prädiktoren für das Auftreten von Blutungen als Komplikation bei TAVI angesehen werden können. Schwache Parameter stellen ein Alter über 90 Jahre, ein Systemdurchmesser von mehr als 19 Fr (=6,3mm) und das weibliche Geschlecht dar. Moderate Prädiktoren sind etwa chronische Niereninsuffizienz und die Anwendung einer transapikalen TAVI. Die stärksten Prädiktoren für das Auftreten von schweren Blutungen sind Gefäßkomplikationen und die Notwendigkeit von Kreislaufunterstützung, welche das Risiko verdreifachen.(67)

### **1.3.7.2 Schrittmacherimplantationen und Rhythmologie**

Im Rahmen des perkutanen Aortenklappenersatzes kommt es häufig zu neuauftretenden Störungen des kardialen Reizleitungssystems. Ungefähr jeder fünfte Patient bzw. jede fünfte Patientin benötigt nach TAVI einen Herzschrittmacher. In der Literatur wird je nach verwendeter Aortenklappenprothese eine Häufigkeit von 8,5%-25,9% für postinterventionelle Schrittmacherimplantationen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI beschrieben. Vor allem die selbstexpandierende CoreValve Herzklappenprothese ist mit einer häufigeren Implantation eines Schrittmachers vergesellschaftet. Das Auftreten dieser Reizleitungsstörungen lässt sich auf die anatomische Nähe der kalzifizierten Aortenklappe zum Reizleitungssystem zurückführen. Die Möglichkeit einer teilweisen Reversibilität von neuauftretenden Störungen des kardialen Reizleitungssystems stellt derzeit Gegenstand klinischer Forschung und unterschiedlicher Studien dar. So werden unter anderem Risikofaktoren für das Auftreten eines kompletten AV-Blockes nach Intervention sowie die Auswirkungen von bereits bestehenden Reizleitungsstörungen, wie beispielsweise eines geringgradigen AV-Blockes oder Vorhofflimmerns, und deren Einfluss auf den weiteren klinischen Outcome nach TAVI sowie die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation evaluiert. Unabhängige Risikofaktoren für die Implantation eines Herzschrittmachers sind ein vorbestehender Rechtsschenkelblock.(68,69)

### 1.3.7.3 Schlaganfall und transischämische Attacke

Die Diagnosekriterien für einen Schlaganfall und eine transischämische Attacke wurden von Kappetein et. al in den VARC-2 Kriterien von 2012 wie folgt festgelegt:

Es handelt sich um eine akute Episode eines fokalen oder globalen Defizits mit zumindest einem der folgenden Symptome: Veränderung des Bewusstseins, Hemiplegie, Hemiparese, Taubheitsgefühl, Sensibilitätsverlust einer Körperhälfte, Dysphasie oder Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax oder andere neurologische Zeichen bzw. Symptome, die mit einem Schlaganfall vereinbar sind. Bei einem Schlaganfall dauern die fokalen oder globalen neurologischen Defizite mehr als 24 Stunden an, sind im Falle einer kürzeren Dauer von unter 24h in der Bildgebung des Kopfes als neue Hämorrhagie oder Infarkt zu erkennen oder die neurologischen Einschränkungen führen in weiterer Folge zum Tod. Bei einer transischämischen Attacke (TIA) dauern die fokalen oder globalen neurologischen Defizite weniger als 24 Stunden an und in der Bildgebung zeigt sich keine neue Hämorrhagie oder ein Infarkt. Außerdem dürfen keine anderen Ursachen von dem oder unter Hinzuziehung eines Neurologen identifizierbar sein, die mit einer ähnlichen klinischen Symptomatik wie ein Schlaganfall einhergehen. Zu diesen möglichen Auslösern gehören etwa ein Hirntumor, Trauma, Infektion, Hypoglykämie, periphere Läsionen oder der Einfluss von Medikamenten. Die Diagnose des Schlaganfalles oder der transischämischen Attacke hat durch einen Neurologen oder einen neurochirurgischen Spezialisten zu erfolgen. Unterstützend kann eine Bildgebung des Gehirns in Form eines CTs oder eines MRIs herangezogen werden, jedoch kann die Diagnose eines Schlaganfalles auch nur basierend auf dem klinischen Bild gestellt werden. Die Klassifikation des Schlaganfalles erfolgt als ischämisch im Falle von Dysfunktionen ausgelöst durch Infarkte des zentralen Nervensystems, hämorrhagisch im Falle von Fehlfunktionen ausgelöst durch intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Blutungen, oder als undefiniert, sofern aufgrund von unzureichenden Informationen keine genaue Kategorisierung als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall möglich ist. Schlaganfälle werden als behindernd und nicht behindernd definiert. Zu den behindernden Schlaganfällen zählen jene mit einem mRS Score von 2 oder mehr nach 90 Tagen und jede Zunahme von zumindest einer mRS Kategorie im Vergleich zu einer individuellen prä-Schlaganfall Ausgangslage. Zu den nicht behindernden Schlaganfällen zählen jene mit einem mRS Score von <2 nach 90 Tagen oder jene mit fehlender Zunahme um eine mRS Kategorie im Vergleich zu prä-Schlaganfall Ausgangswerten.(65)

Die Inzidenz von Schlaganfällen und neurologischen Defiziten nach perkutanem Aortenklappenersatz macht ungefähr 2-6% aus. Das Auftreten eines Schlaganfalles nach TAVI ist mit einer deutlich höheren postoperativen Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Zuge des PARTNER Trails beschrieben Leon et al. anhand einer Studienkohorte von Patientinnen und Patienten mit intermediärem Operationsrisiko, dass vor allem die erste postoperative Woche als gefährlicher Zeitraum für das Auftreten eines Schlaganfalles angesehen werden kann.(5,70)

Im Jänner 2018 publizierten Jakobsen et al. die Ergebnisse einer in Dänemark durchgeführten Studie, in welcher der klinische Outcome von TAVI-Patientinnen und Patienten mit dem der Allgemeinbevölkerung verglichen wurde. Der primäre Endpunkt dieser Arbeit war ein zusammengesetzter, bestehend aus der Gesamtmortalität und dem Auftreten von Schlaganfällen. Während die Schlaganfallrate und die Rate an Todesfällen innerhalb der ersten 90 Tage nach Intervention in der TAVI Gruppe signifikant höher war als in der Vergleichsgruppe (9,4% im Vergleich zu 2,0% für den kombinierten Endpunkt; 7,5% vs. 1,6% für das Auftreten von Schlaganfällen), konnten nach diesem Zeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen festgestellt werden. Jakobsen et al. demonstrierten, dass das Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen 90 Tage nach TAVI vergleichbar mit jenem der allgemeinen Bevölkerung ist.(71)

Die Mehrheit der perioperativ auftretenden Schlaganfälle sind ischämischer Natur und mit einem Anstieg der intrahospitalen Mortalität auf bis zu 19,6% assoziiert, im Vergleich zu 4,14% bei TAVI-Patientinnen und Patienten, die keinen Schlaganfall erlitten haben. Potentielle und unabhängige Risikofaktoren, welche das Auftreten eines periinterventionellen Schlaganfalles begünstigen, sind: Weibliches Geschlecht, ein hoher van Walraven Score, eine beidseitige Karotisstenose sowie die Durchführung einer TAVI unter Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses. Patientinnen und Patienten mit einem vorausgegangenen Myokardinfarkt, Angina pectoris oder arterieller Hypertonie als Vorerkrankung zeigten in rezenten Studien ein geringeres Risiko für das Auftreten eines perioperativen Schlaganfalles.(70)

Das erste Jahr nach Intervention gilt als kritischer Zeitraum, was das Auftreten eines Schlaganfalles angeht. Die unterschiedlichen Schlaganfallraten lassen sich durch die Anwendung von verschiedenen Zugängen und Prothesen erklären. Die 30-Tages Mortalität ist nach Auftreten eines Schlaganfalles bis um das 3,5fache höher im Vergleich zu all jenen TAVIs, bei denen es nicht zum Auftreten dieser Komplikation gekommen ist.(72)

### 1.3.7.4 Nierenversagen

Kappetein et al. empfehlen in den VARC-2 Kriterien die Anwendung des AKIN Systems zur weiteren Beurteilung des akuten Nierenversagens. In der AKIN Klassifikation werden 3 verschiedene Stadien des ANV beschrieben. Im Stadium 1 kommt es zu einer 1,5-1,99fachen Zunahme des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert oder einer Zunahme von  $\geq 0,3$  mg/dl oder einer reduzierte Harnausscheidung von  $< 0,5$  ml/kg/h innerhalb von  $> 6$ h aber  $< 12$  Stunden. Im Stadium 2 kommt es zu einem 2,0-2,99fachen Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zur Ausgangslage oder zu einer Urinausscheidung von  $< 0,5$  ml/kg/h für  $> 12$ h aber  $< 24$  Stunden. Im Stadium 3 kommt es zu einem Anstieg des Serumkreatinins um das  $> 3$ fache im Vergleich zum Ausgangswert oder zu einem Anstieg des Serumkreatinins auf  $> 4,0$ mg/dl mit einem akuten Anstieg von zumindest  $0,5$ mg/dl oder einer Urinausscheidung von  $< 0,3$  ml/kg/h für  $\geq 24$ h bzw. Anurie für  $\geq 12$  Stunden. Im Vergleich zu den ursprünglichen VARC Kriterien wurde der Zeitraum für die Diagnostik eines ANV von 72h auf 7 Tage angehoben.(65)

Das akute Nierenversagen stellt eine schwerwiegende Komplikation nach perkutanem Aortenklappenersatz dar. Eine Funktionseinschränkung der Nieren kann akut oder als Verschlechterung einer bereits bestehenden chronischen Insuffizienz auftreten. Mögliche Ursachen für das Auftreten eines postinterventionellen Nierenversagens sind etwa intermittierende Hypotension oder der Gebrauch eines nephrotoxischen Kontrastmittels. Im Zuge der akuten Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zu einem plötzlichen Abfall der glomerulären Filtrationsrate und einer Reduktion der Urinausscheidung. Das Auftreten eines akuten Nierenversagens gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte intrahospitale-, mittelfristige- und langfristige Mortalität. Im Vergleich zu minimalinvasiven chirurgischen Verfahren besteht bei der transapikalen TAVI ein höheres Risiko für das Auftreten von akuten Nierenfunktionseinschränkungen. In Bezug auf potentielle Risikofaktoren für das ANV herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Einerseits konnte für das präoperative Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate kein nachweislicher Effekt auf das Auftreten von postinterventionellen Nierenversagen nachgewiesen werden, während andere Autoren ein erhöhtes Kreatinin als prädiktiven Faktor bezeichneten. Einige Autoren beschrieben das männliche Geschlecht als möglichen Risikofaktor für das Auftreten eines ANV, während andere Studien auch Alter, BMI und vorbestehenden Diabetes mellitus als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten eines akuten Nierenversagens nannten. Auch in Bezug auf die Verabreichung von Kontrastmittel

liegen widersprüchliche Daten vor: In einer Studie wird es als Risikofaktor beschrieben, in einer anderen besteht keinerlei Korrelation mit dem gehäuften Auftreten von ANV.(73)

Einschränkungen bei der Interpretation der verschiedenen Ergebnisse bestehen aufgrund der schweren Vergleichbarkeit von unterschiedlich definierten ANVs in den einzelnen Studien. Nicht nur die potentielle Nephrotoxizität des Kontrastmittels und intermittierende Hypotension alleine spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung des ANV, sondern auch die Mikroembolisationen durch das Ablösen atherosklerotische Plaques innerhalb der Aorta, welche durch die Anwendung größerer Prothesen und technischer Systeme ausgelöst werden. Belardi et al. beschrieben für Patientinnen und Patienten mit einer nachweislich bestehenden, fortgeschrittenen Atherosklerose ein erhöhtes Risiko für das postinterventionelle Auftreten eines akutes Nierenversagen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass auch ein geringer Anstieg des Serumkreatinins mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist.(74)

Shah et al. demonstrierten in einer Meta-Analyse von 2019, in welcher die Häufigkeiten des akuten Nierenversagens nach TAVI und nach SAVR miteinander verglichen wurden, dass dieses nach endovaskulärem Aortenklappenersatz signifikant seltener auftrat als nach dem operativen Verfahren. Diese Funde waren sowohl in der Hoch-, Intermediär-, und Niedrigrisikogruppe nachweisbar. Hinsichtlich der Notwendigkeit für ein Nierenersatzverfahren bei Patientinnen und Patienten mit akutem Nierenversagen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der TAVI- und der SAVR-Gruppe festgestellt werden.(75)

### **1.3.7.5 Vaskuläre Komplikationen**

Zu den großen vaskulären Komplikationen werden nach Kappetein et al. in den VARC-2 Kriterien folgende gezählt: Jedwede Aortendissektion, Aortenruptur, Ruptur des Annulus, Ventrikelperforation, neu aufgetretene apikale Aneurysmen oder Pseudoaneurysmen. Außerdem gehören auch jene Ereignisse zu den großen vaskulären Komplikationen, die durch den Gefäßzugang selbst oder die Gefäßverletzung aufgrund des Zugangsweges aufgetreten sind, wie etwa die Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Arterio-venöse-Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversible Schädigung eines Nerven, Kompartmentsyndrom oder Versagen des perkutanen Verschlussystems. Die Definition als große vaskuläre Komplikation trifft dann zu, wenn das eingetretene Ereignis zum Tod, einer lebensbedrohlichen oder großen Blutung, einer viszeralen Ischämie oder zu einer

neurologischen Beeinträchtigung geführt hat. Einen weiteren Aspekt stellen distale Embolisationen aus einer vaskulären Quelle dar, die eine operative Sanierung erfordern oder mit einer Amputation oder irreversiblen Endorganschäden einhergehen. Auch die ungeplante Notwendigkeit eines endovaskulären oder chirurgischen Eingriffes, welche in weiterer Folge zum Tod, großen Blutungen, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung führt, wird zu den großen vaskulären Komplikationen gezählt. Jedwede neu aufgetretene und dokumentierte, periphere Extremitätenischämie auf der ipsilateralen Seite, die entweder vom Patienten oder der Patientin selbst in Form von typischen Symptomen beschrieben wird, sich anhand der klinischen Untersuchung oder angiografisch in Form eines abgeschwächten oder fehlenden Blutflusses in der unteren Extremität zeigt, zählt ebenso zu den großen vaskulären Komplikationen, wie etwa auch die permanente Nervenschädigung im Bereich des Gefäßzuganges bzw. die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes zur Behebung eben dieser. Auch kleine vaskuläre Komplikationen werden in den VARC-2 Kriterien genau definiert.(65)

Vaskuläre Komplikationen und damit assoziierte Blutungen stellen eine häufige Komplikation nach perkutanem Aortenklappenersatz dar und gehen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher. In der Literatur werden technische Aspekte, die Komplexität des Eingriffes selbst sowie die unterschiedlichen Größen der angewendeten Systeme als mögliche Ursachen für das Auftreten von vaskulären Komplikationen beschrieben. Früh auftretende vaskuläre Komplikationen gehen meist mit schweren Blutungen einher und bedürfen einer schnellen invasiven oder chirurgischen Behandlung sowie der Transfusion von Blutprodukten. Vaskuläre Komplikationen werden als die häufigste Ursache für Todesfälle im Krankenhaus nach Intervention angesehen und stellen damit eine der wichtigsten Limitationen des perkutanen Aortenklappenersatzes dar. In der PARTNER Studie beschreiben Kodali et al. ein schlechteres Langzeitüberleben für all jene Patientinnen und Patienten mit früh aufgetretenen vaskulären Komplikationen.(52,76)

Czerwinska-Jelonkiewicz et al. beschreiben in ihrer Publikation von 2014 eine Anamnese von Anämie, Diabetes mellitus, Koronarinterventionen als Vorbereitung für den perkutanen Aortenklappenersatz sowie nachweisliche Kalzifikationen der arteriellen Gefäßwände als unabhängige prädiktive Faktoren für das Auftreten von frühen vaskulären Komplikationen. Auch in dieser Arbeit demonstrierten die Autoren, dass das Auftreten von vaskulären Komplikationen innerhalb der ersten dreißig Tage nach Intervention mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert ist.(76)

Van Mieghem et al wiesen in ihrer Publikation eine Inzidenz von 14,2% für das Auftreten von großen vaskulären Komplikationen nach perkutanem Aortenklappenersatz nach. In dieser Studie war das Auftreten von großen vaskulären Komplikationen und lebensbedrohlichen Blutungen am häufigsten mit Fehlern im Verschlusssystem assoziiert. Als unabhängige prädiktive Faktoren wurden weibliches Geschlecht und ein Schleusensystem mit > 19 French beschrieben.(77)

### **1.3.7.6 Myokardinfarkt**

Die mechanische Myokardschädigung und die damit assoziierte Erhöhungen der kardialen Biomarker sind ein häufiger Befund nach perkutanem Aortenklappenersatz. Signifikante Ausmaße der myokardialen Verletzungen sind mit einem schlechteren klinischen Outcome vergesellschaftet. In den VARC-2 Kriterien werden periprozedurale von spontanen Herzinfarkten unterschieden. Zu zweiten werden all jene akuten ischämischen Ereignisse gezählt, die in einem Zeitraum von mehr als 72 Stunden nach Intervention aufgetreten sind. Zu den periprozeduralen Myokardinfarkten gehören all jene, die sich innerhalb von 72 Stunden nach dem perkutanen Aortenklappenersatz ereignet haben und die mit neuen ischämischen Zeichen oder Symptomen und einer Erhöhung der kardialen Biomarker von zumindest dem 15fachen des oberen Referenzwertes für das Troponin oder dem 5fachen für das CK-MB assoziiert sind. Auch die Parameter für die Definition von spontanen Myokardinfarkten werden in den VARC-2 Kriterien genau festgelegt.(65)

Rodés-Cabau et al. beschreiben in ihrer Arbeit über die Inzidenz, prognostische Faktoren und den prognostischen Wert von Schädigungen des Myokards nach unkompliziertem perkutanem Aortenklappenersatz einen geringen Grad der myokardialen Gewebsverletzung bei 99% der TAVI-Patientinnen und Patienten, gemessen anhand des Anstiegs des kardialen Troponins, sowie bei 77%, gemessen anhand eines Anstiegs des CK-MB. Bei Anwendung einer transapikalen TAVI zeigten sich deutlich höhere Anstiege der kardialen Biomarker im Vergleich zur transfemorale TAVI. Eine größere Schädigung des Myokards resultierte in einer geringeren Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion und war mit einer höheren kardialen Mortalität im weiteren Verlauf assoziiert.(78)

### **1.3.7.7 TAVI Endokarditis**

In den VARC-2 Kriterien wird die Definition der Endokarditis als Komplikation nach perkutanem Aortenklappenersatz wie folgt festgelegt: Als Endokarditis werden alle jene Entzündungen gezählt, welche die DUKE-Kriterien erfüllen, bei welchen es Hinweise für einen Abszess, paravalvuläre Regurgitationen oder Vegetationen gibt, und bei welchen der Zusammenhang mit einer Infektion anhand einer histologischen oder bakteriologischen Untersuchungen während einer Reoperation nachgewiesen werden kann.(65)

Das Auftreten einer Endokarditis nach chirurgischem oder perkutanem Aortenklappenersatz stellt mit einer intrahospitalen Mortalität von >20% eine ernste, aber eher seltene Komplikation dar. Puls et al. beschreiben in einer monozentrischen Studie von 2012 eine Inzidenz von 3,4% für das Auftreten einer TAVI-Endokarditis anhand einer Studienkohorte von 180 TAVI-Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Intervention. Aufgrund von vorliegender Multimorbidität und erhöhtem Operationsrisiko werden betroffene Patientinnen und Patienten zumeist konservativ behandelt. Olsen et al. beschreiben in ihrer monozentrischen Beobachtungsstudie von 2015 anhand einer Studienkohorte von 509 Patientinnen und Patienten eine kumulative Inzidenz von 3,1% für das Auftreten von einer TAVI-Endokarditis im ersten Jahr nach Intervention. In dieser Studie zeigte sich eine intrahospitale Mortalität von 11% unter Anwendung einer konservativen Therapie. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer TAVI-Endokarditis konnte für das männliche Geschlecht, eine niedrige Position der implantierten Herzklappe, moderat bis schwere paravalvuläre Regurgitationen, die Implantation von mehr als einer perkutanen Aortenklappe sowie für vaskuläre Komplikationen nachgewiesen werden.(79,80)

### **1.3.7.8 TAVI Thrombose**

Kappetein et al. definieren die Klappenthrombose in den VARC 2 Kriterien wie folgt: Als Klappenthrombose wird jeder Thrombus angesehen, der entweder an der implantierten Klappe selbst oder in der direkten Umgebung eben dieser anhaftet und einen Teil des Weges für den Blutfluss okkludiert, die Klappenfunktion beeinflusst oder groß genug ist, um ein therapeutisches Vorgehen zu gewährleisten. Das Vorkommen von Klappenassoziierten Thromben in autopsierten Patientinnen und Patienten, die an einer anderen

Ursache als einer mit der implantierten Herzklappe zusammenhängenden verstorben sind, sollten nicht als Herzklappenthromben gemeldet werden.(65)

Franzone et al. evaluierten die Inzidenz, klinische Präsentation und die Langzeitergebnisse bei TAVI-Thromben anhand einer Studienkohorte von 1396 Patientinnen und Patienten, die von August 2007 bis Februar 2016 in das Berner TAVI Register aufgenommen wurden. Eine TAVI Thrombose wurde dann vermutet, wenn a) der mittlere transvalvuläre Druckgradient in der transthorakalen Echokardiographie über 20mmHg lag, b) eine Zunahme von mehr als 50% des mittleren transvalvulären Druckgradientens im Vergleich zu vorhergegangenen Messungen festgestellt werden konnte oder wenn c) neue Symptome oder Anzeichen von Herzversagen in der Gegenwart von einem Thrombus aufgetreten sind, welcher entweder durch die transoesophageale Echokardiographie oder einer Multidetektor-Computertomographie nachgewiesen werden konnte. Es können zwei Arten der TAVI Thrombosen unterschieden werden: die klinisch symptomatische Form, welche zu Funktionsstörungen der Klappe und thrombembolischen Ereignissen führen kann und die subklinische Thrombosierung der einzelnen Segel, die mit reduzierten Klappenbewegungen einhergeht. Franzone et al. beschrieben in ihrer Arbeit eine Häufigkeit von unter 1% für die Detektion von TAVI Thrombosen im Zuge von Routineuntersuchungen und echokardiografischen Kontrollen. Die TAVI Thrombose stellt eine seltene Komplikation nach Intervention dar und kann zu verschiedenen Zeitpunkten nach Intervention auftreten. Nach Beginn einer oralen antikoagulatorischen Therapie zeigte sich sowohl ein deutlicher Abfall des transvalvulären Druckgradienten bis hin zur Normalisierung sowie eine Verbesserung der klinischen Allgemeinsituation.(81)

Hansson et al. führten in den Jahren 2011 bis 2016 eine ähnliche klinische Studie durch, in welcher anhand einer Studienkohorte von 460 TAVI-Patientinnen und Patienten die Inzidenz, begünstigende Faktoren und die klinischen Auswirkungen einer TAVI Thrombose evaluiert werden sollten. In dieser Studie wurde zur weiteren Diagnostik der Herzklappenthrombose bei 405 Patientinnen und Patienten neben der transösophagealen und transthorakalen Echokardiografie zusätzlich eine Multidetektor-Computertomografie durchgeführt, womit eine Inzidenz von 7% für das Auftreten von TAVI Thrombosen nachgewiesen werden konnte. In dieser Studie zeigte sich eine Assoziation zwischen der Größe der implantierten Aortenklappe und dem Auftreten von Herzklappenthromben, während für eine Therapie mit Warfain ein protektiver Effekt nachgewiesen werden konnte.(82)

### 1.3.7.9 Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläres Leak

In der Literatur wird von unterschiedlichen Autoren ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von postinterventionellen paravalvulären aortalen Regurgitationen und dem Kurz- sowie Langzeitüberleben beschrieben. Zur weiteren Evaluierung der Regurgitationen sollten sowohl die zentrale als auch die paravalvuläre Komponente erfasst werden und die weitere quantitative Beurteilung der hämodynamischen Parameter mittels Doppler-Echokardiografie erfolgen. Kappetein et al. beschreiben in den VARC-2 Kriterien unterschiedlichen Parameter, welche für die Definition der aortalen Regurgitationen herangezogen werden können.(52,65)

Paravalvuläre Regurgitationen stellen eine häufige Komplikation nach chirurgischem und perkutanem Aortenklappenersatz dar. Die verschiedenen Ausprägungsgrade können in mild, moderat und schwerwiegend eingeteilt werden. In der Literatur wird eine Inzidenz von 10-20% für das Auftreten von moderaten oder schweren paravalvulären Regurgitationen beschrieben. Moderate und schwere Regurgitationen sind mit einer deutlichen hämodynamischen Belastung, einer erhöhten intrahospitalen Mortalität und schlechteren Ergebnissen im Langzeitverlauf assoziiert und erfordern eine präzise Beurteilung des vorliegenden Schweregrades, um das weitere Vorgehen und die Möglichkeit einer Reintervention zu planen. Patsalis et al. demonstrierten in einer monozentrischen Studie mit 176 TAVI-Patientinnen und Patienten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität sowohl einen Monat als auch ein Jahr nach Intervention bei Personen mit moderaten oder moderat bis schweren paravalvulären Regurgitationen nach TAVI im Vergleich zu jenen ohne oder mit nur milden Ausprägungsgraden.(83)

Mögliche Ursachen für das Auftreten von aortalen Regurgitationen sind unter anderem die suboptimale Positionierung, ein mismatch der Größe der Aortenklappenprothese oder die ausgeprägte Kalzifikation der eigenen Aortenklappe. Möglichkeiten zur Reduktion der nach Intervention aufgetretenen ARs bestehen in unterschiedlichen perkutanen Techniken, wie etwa der Post-Dilatation. Collas et al. demonstrierten in einer monozentrischen, prospektiven Studie mit einer Studienkohorte, bestehend aus 111 Patientinnen und Patienten, die bessere Reproduzierbarkeit der farbkodierten Duplexsonografie im Vergleich zur Angiografie und der invasiven Einschätzung der ARs nach TAVI und stellen das Diagnostikum der Wahl zur Erfassung der prognostisch relevanten aortalen Regurgitationen dar.(84–86)

### **1.3.7.10 Weitere Komplikationen nach TAVI**

Auch andere und seltenere Komplikationen, die nach perkutanem Aortenklappenersatz auftreten können, werden in den VARC-2 Kriterien genannt und dort als solche definiert. Darunter fallen die Konversion in eine offene Operation, der ungeplante Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses, die Obstruktion der Koronararterien, die Perforation des Ventrikelseptums, die Beschädigung oder Dysfunktion des Mitralklappenapparates, die Herzbeuteltamponade, die fehlerhafte Klappenpositionierung entsprechend einer Klappenmigration, Klappenembolisation oder einer ektopten Klappenentfaltung sowie die TAVI-in-TAVI-Implantation.(65)

Beispielsweise kann die Prothese falsch positioniert sein, inkomplett oder inkorrekt expandieren oder in weiterer Folge dislozieren. Die Okklusion der Koronararterien wird nicht nur durch die Aortenklappenprothese, sondern in einzelnen Fällen auch durch die eigene kalzifizierte Aortenklappe ausgelöst.(87)

## **1.4 Physiologie und Pathophysiologie des Blutdrucks**

### **1.4.1 Der Blutdruck im Laufe des Lebens**

Bei der Nomenklatur der Blutdruckparameter werden die Systole von der Diastole unterschieden. Die Systole entspricht der Anspannungs- und Auswurfphase, während die Diastole die Entspannungs- und Füllungsphase des Herzens widerspiegelt. Der diastolische Blutdruck ist der niedrigste, pulsatorische Druckwert vor dem Beginn des systolischen Anstiegs bzw. am Ende der Diastole. Der systolische Blutdruck entspricht dem maximalen Druckwert, der während der Systole erreicht wird. Junge und gesunde Erwachsene weisen ungefähr einen systolischen Druck von 120mmHg und einen diastolischen Druck von 80mmHg in der aufsteigenden Aorta auf.(88)

Im Jahr 1948 begann die Rekrutierung von 5209 Patientinnen und Patienten mit einer Altersspanne von 28 bis 62 Jahre für die Framingham Heart Studie. Alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen dieser Studie sollten alle zwei Jahre kontrolliert werden, wobei eine ausführliche kardiovaskuläre Anamnese, klinische Untersuchung, ein 12-Kanal-EKG und Laboruntersuchungen einen Teil dieser Kontrollen darstellten. Anhand der Studienkohorte

der Framingham Heart Studie konnte ein Anstieg des Blutdrucks im Laufe des Lebens in der westlichen, industrialisierten Gesellschaft nachgewiesen werden, welcher bereits in der Kindheit beginnt und im Erwachsenenalter voranschreitet. Im mittleren Erwachsenenalter konnte in erster Linie ein größerer Anstieg des systolischen im Vergleich zum diastolischen Blutdruck beobachtet werden. Während der systolische Blutdruck im weiteren Verlauf weiterhin ansteigt und sich dies in dieser Weise bis in die achte oder neunte Lebensdekade fortsetzt, bleibt der diastolische Blutdruck nach der fünften oder sechsten Dekade zumeist konstant oder beginnt abzufallen. Als Folge des Abfalles des diastolischen Wertes, steigt der Pulsdruck in weiterer Folge an. Neben den Differenzen zwischen den verschiedenen Altersstufen, konnte auch ein Unterschied zwischen den Geschlechtern bei den durchgeführten Untersuchungen des Blutdrucks festgestellt werden. So haben Frauen zu Anfang zumeist niedrigere Blutdruckwerte als Männer, holen bis zur sechsten Lebensdekade auf und weisen im weiteren Verlauf häufig auch etwas höhere Werte auf als das männliche Geschlecht.(8)

Der stetige Anstieg des Blutdruckes im Laufe des Lebens wurde für lange Zeit als normaler Teil des Alterungsprozesses angesehen. Inzwischen gibt es Hinweise dafür, dass der altersabhängige Anstieg des Blutdrucks nicht obligat ist, sondern vielmehr eine Konsequenz des Lebensstils in der westlichen Welt und der Exposition gegenüber vaskulären Risikofaktoren darstellt. Bei jungen Erwachsenen zeigt sich Hypertonie häufig als Anstieg des diastolischen Blutdrucks und des mittleren arteriellen Drucks, während sie sich bei den Erwachsenen über 50 Jahren vor allem als Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude manifestiert, was als isolierte systolische Hypertonie bezeichnet wird.(89)

### **1.4.2 Bluthochdruck und seine Bedeutung bei älteren Menschen**

Arterielle Hypertonie stellt vor allem bei älteren Menschen einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität dar und manifestiert sich zumeist als asymptomatische, chronische Erkrankung. Sie stellt einen häufigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz dar und resultiert unter Anwendung einer effektiven antihypertensiven Therapie in einer bleibenden Risikoreduktion für das Auftreten eben jener. Koronare Herzerkrankungen, Schlaganfälle, chronisches Nierenversagen und Demenz kommen häufiger bei Menschen mit Bluthochdruck vor im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung. Arterielle Hypertonie ist der Hauptrisikofaktor sowohl

für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen als auch zerebraler Blutungen und stellt einen wichtigen Risikofaktor für vaskuläre Demenz und die Alzheimer Erkrankung dar. Ältere Menschen mit einem erhöhten Bluthochdruck erleiden häufiger einen Myokardinfarkt als gesunde Patientinnen und Patienten des gleichen Alters. Die Nierenfunktion nimmt im Laufe des Lebens ab, wobei vor allem der systolisch Blutdruckwert als starker und unabhängiger Prädiktor für eine zunehmende Verschlechterung eben jener gilt. Außerdem ist die arterielle Hypertonie mit einem häufigeren Auftreten von retinalen Veränderungen assoziiert und gilt als Risikofaktor für das Auftreten von Verschlüssen der Arteria centralis retinae sowie nicht-entzündlicher anteriorer ischämischer Optikusneuropathien. Adäquate antihypertensive Therapie ist sicher in ihrer Anwendung bei älteren Menschen und mit einer Reduktion von Schlaganfällen, Herzversagen, Myokardinfarkten und der Gesamtmortalität assoziiert. Außerdem kann die Inzidenz von Demenz und kognitiver Beeinträchtigung durch medikamentöse Therapie des Bluthochdrucks reduziert werden.(90,91)

### **1.4.3 Die Blutdruckamplitude**

Die Blutdruckamplitude, auch als Pulsdruck bezeichnet, entspricht der Differenz zwischen dem systolischen und dem diastolischen Druck.(88)

Die Höhe des Pulsdrucks korreliert mit der Steifigkeit der arteriellen Gefäßwände und wird in der Literatur mit dem Auftreten von linksventrikulärer Hypertrophie assoziiert. Der erhöhte Pulsdruck geht mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Atherosklerose großer Gefäße sowie von Kleingefäßerkrankungen einher und unterschiedliche Hinweise aus vergangenen Publikationen weisen darauf hin, dass die erhöhte Blutdruckamplitude als wichtiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen angesehen werden kann. Der erhöhte Pulsdruck stellt einen unabhängigen und wichtigen Prädiktor für das Auftreten von Herzinsuffizienz und Koronare Herzerkrankungen bei älteren Menschen dar.(90,92,93)

Ähnlich wie der Blutdruck selbst, der mit dem MAP eine gleichbleibende und mit dem Pulsdruck eine pulsatile Komponente aufweist, besteht auch zweiterer aus zwei großen Anteilen: Einen direkten, welcher durch die Interaktion zwischen dem ventrikulären Auswurf und den viskoelastischen Eigenschaften der großen Gefäße entsteht und einen indirekten, welcher durch die Pulswellenreflexion zustande kommt. Die Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Blutdruckamplitude bei Personen mittleren und höheren

Alters lassen sich primär auf die zunehmende Steifigkeit der großen Arterien, aber auch auf die damit vergesellschaftete Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit sowie der früheren Rückkehr der Pulswellenreflexion schon während der Systole zurückführen.(94,95)

Im Februar 2015 publizierten Franklin et al. die Ergebnisse einer Studie, welche basierend auf den originalen Daten der Framingham Heart Studie, den Einfluss des niedrigen diastolischen Blutdrucks auf das Risiko für das Auftreten von wiederkehrenden kardiovaskulären Erkrankungen erfassen sollte. In dieser Arbeit beschrieben die Autoren, dass die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen in der Gruppe mit einem Pulsdruck  $\geq 68\text{mmHg}$  und einem diastolischen Blutdruck  $< 70\text{mmHg}$  höher war als in den Vergleichsgruppen. Außerdem zeigte sich bei Patientinnen und Patienten mit einem isolierten systolischen Bluthochdruck und vorhergegangenen Ereignissen einer kardiovaskulären Erkrankung ein erhöhtes Risiko für das neuerliche Auftreten eben jener Vorfälle, wenn ein diastolischer Blutdruck  $< 70\text{mmHg}$  im Vergleich zu Werten zwischen  $70\text{-}89\text{mmHg}$  vorliegend war. In dieser Studie wurde die erhöhte Blutdruckamplitude als wichtiger Risikomodifikator für die negativen Effekte des niedrigen diastolischen Blutdrucks beschrieben.(10)

Im Oktober 2017 publizierten Vidal-Petiot et al. die Ergebnisse einer Studie, in welcher anhand von 22672 hypertensiven Patientinnen und Patienten mit koronaren Gefäßerkrankungen aus dem CLARIFY Register (Prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), die über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet wurden, die direkte Korrelation zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei Personen mit einer hohen Blutdruckamplitude und einem niedrigen diastolischen Blutdruck erforscht wurde. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und den diastolischen Blutdruckwerten ließ sich anhand einer J-Kurve beschreiben. In dieser Studie zeigte sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko für Patientinnen und Patienten mit einem hohen-, definiert als  $\geq 65\text{mmHg}$ , und jene mit einem niedrigen Pulsdruck, definiert als  $< 45\text{mmHg}$  im Vergleich zu jenen Personen mit Werten zwischen  $45$  und  $64\text{mmHg}$ , sodass sich auch für die Blutdruckamplitude ein J-förmiger Zusammenhang zwischen den einzelnen Werten und dem kardiovaskulären Outcome vermuten lässt. Vidal-Petiot et al. zeigten in ihrer Arbeit, dass Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen diastolischen Blutdruck ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, sowohl bei hohem als auch bei niedrigem Pulsdruck, womit sich vermuten lässt, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen den beiden

Parametern besteht und die erhöhte Blutdruckamplitude nicht als Verursacher des schlechteren kardiovaskulären Outcomes von Patientinnen und Patienten mit niedriger Diastole angesehen werden kann.(96,97)

#### **1.4.4 Die Blutdruckamplitude und TAVI**

Sowohl die Aortenklappenstenose als auch die Steifigkeit der arteriellen Gefäße stellen unabhängige Prädiktoren der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität dar. Goudzwaard et al. präsentierten im August 2019 erste Ergebnisse der klinischen Beobachtungsstudie TAVI Care&Cure, in welcher die Veränderungen des Blutdruckes und der aortalen Steifigkeit kurze Zeit nach perkutanem Aortenklappenersatz anhand einer Studienkohorte von 40 älteren Patientinnen und Patienten evaluiert wurden. In dieser Studie zeigte sich ein Abfall sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckwertes nach TAVI. Auch für die arterielle Gefäßwandsteifigkeit konnte eine Reduktion am ersten Tag nach Intervention festgestellt werden. Die Höhe des Unterschiedes war umso größer, je ausgeprägter die aortale Steifigkeit vor Intervention war.(98)

Musa et al präsentierten im Jänner 2014 die Ergebnisse einer Studie, in welcher die Steifigkeit der arteriellen Gefäße bei schweren Aortenklappenstenosen nach perkutanem Aortenklappenersatz mit jener nach operativem Aortenklappenersatz verglichen wurden. In dieser Studie zeigte sich anhand von 27 SAVR- und 21 TAVI- Patientinnen und Patienten, ein signifikanter Anstieg des arteriellen Pulsdrucks nach operativem Herzklappenersatz im Vergleich zu einem fehlenden Anstieg in der Vergleichsgruppe des perkutanen Aortenklappenersatzes.(99)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Hauptzielgrößen und deren Definition**

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin zu erfassen, ob Patientinnen und Patienten mit einer erhöhten Blutdruckamplitude vor perkutanem Aortenklappenersatz einen schlechteren klinischen Outcome aufweisen als jene in der Vergleichsgruppe mit niedrigeren Ausgangswerten. Hierzu wurden alle invasiv gemessenen Blutdruckwerte, welche entweder aus einer Koronarangiografie kurze Zeit vor Intervention oder vom Eingriffstag

selbst stammten, herangezogen und aus diesen entsprechend die Blutdruckamplitude bestimmt. In weiterer Folge wurde der Median aller vorhandenen Werten für den Pulsdruck bestimmt und dieser als Cut-Off Punkt festgelegt. Der errechnete Schnittpunkt lag bei 72,5 mmHg.

Um die Aussagekraft der Untersuchung zu vergrößern und den Einfluss einer zufälligen Streuung von nahe beieinander liegenden Werten um den festgelegten Schnittpunkt zu minimieren, wurde die Spanne zwischen den beiden Gruppen erweitert. Hierfür wurde ausgehend vom Cut-Off Wert in beide Richtungen ein Quantil von +/- 5% bestimmt und alle Werte, die zwischen diesen errechneten Punkten lagen, entsprechend  $> 70\text{mmHg}$  und  $< 76\text{mmHg}$ , entfernt.

In die Gruppe A fielen alle Patientinnen und Patienten, die eine Blutdruckamplitude  $\leq 70\text{mmHg}$  aufwiesen und somit als Vergleichspopulation definiert wurde.

In die Gruppe B fielen alle Patientinnen und Patienten mit einer Blutdruckamplitude  $\geq 76\text{mmHg}$ , welche in weiterer Folge als die zu untersuchende Population mit erhöhter Blutdruckamplitude festgelegt wurde.

## 2.2 Basisdaten und Studienpopulation

An der Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie des Klinikums Klagenfurt am Wörthersee wurden im Zeitraum von Januar 2016 bis Dezember 2018 insgesamt 211 Personen als geeignet für einen perkutanen Aortenklappenersatz angesehen und in weiterer Folge die TAVI als Therapie der Wahl festgelegt. Anhand dieser Studienkohorte wurde eine retrospektive Datenanalyse als monozentrische Studie durchgeführt. Von den ursprünglichen 211 Patientinnen und Patienten, waren nur bei 190 Personen invasiv gemessene Blutdruckwerte vorliegend, weswegen die restlichen 21 Individuen bei der weiteren Datenauswertung nicht berücksichtigt werden konnten. Nach statistischer Korrektur, wie in Kapitel 2.1. beschrieben, gehörten der Gruppe A 90 und der Gruppe B 87 Patientinnen und Patienten an.

Bei allen Personen wurden grundlegende Parameter wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Vorerkrankungen und das Risikoprofil bestimmt und tabellarisch zusammengefasst.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 82,32 ( $\pm 5,65$ ) Jahren und variierte nicht merklich zwischen den beiden Subgruppen (82,01 $\pm$  6,72 Jahre in Gruppe A vs. 82,64  $\pm$ 4,28 Jahre in Gruppe B; P-Wert=0,8). Auch in Bezug auf das Geschlecht sind mit 90 Männern (50,85%) im Vergleich zu 87 Frauen (49,15%) keine signifikanten

Unterschiede feststellbar. Die beschriebene Ähnlichkeit bleibt auch innerhalb der Subgruppen mit 49 Männern (54,44%) und 41 Frauen (45,56%) in Gruppe A im Vergleich zu 41 Männern (47,13%) und 46 Frauen (52,87%) in Gruppe B bestehen (P-Wert=0,37).

Der BMI machte in der gesamten Studienkohorte 26,36 ( $\pm$  4,14) kg/m<sup>2</sup> aus und variierte kaum zwischen den beiden Untergruppen (26,26  $\pm$  4, 24 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe A vs. 26,47  $\pm$  4,06 kg/m<sup>2</sup> in Gruppe B; P-Wert= 0,81).

Basisdaten	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert (A vs. B)
Alter (yrs.)	82,32 ( $\pm$ 5,65)	82,01 ( $\pm$ 6,72)	82,64 ( $\pm$ 4,28)	0,8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,36 ( $\pm$ 4,14)	26,26 ( $\pm$ 4,24)	26,47 ( $\pm$ 4,06)	0,81
Geschlecht				0,37
Männer (n; %)	90 (50,85)	49 (54,44)	41 (47,13)	
Frauen (n; %)	87 (49,15)	41 (45,56)	46 (52,87)	

**Tabelle 8: Basisdaten der Studienpopulation**

Bei allen Patientinnen und Patienten wurden relevante Vorerkrankungen erhoben und tabellarisch dargestellt. Darunter fallen unter anderem Erkrankungen kardiovaskulärer, neurologischer, metabolischer und onkologischer Genese, Störungen des kardialen Reizleitungssystems sowie anatomische Gegebenheiten, welche die Durchführung des perkutanen Aortenklappenersatzes erschweren. Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen zeigten sich bei der Anzahl an durchgeführten PCIs (28 in Gruppe A vs. 41 in Gruppe B; P-Wert= 0,03).

Vorerkrankungen	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert (A vs. B)
Art. Hypertonie (n; %)	134 (75,7)	66 (73,33)	68 (78,16)	0,49
COPD (n; %)	28 (15,82)	17 (18,89)	11 (12,64)	0,31
Diabetes mellitus (n; %)	44 (24,86)	20 (22,22)	24 (27,59)	0,49
PAVK (n; %)	13 (7,34)	4 (4,44)	9 (10,35)	0,16
ZAVK (n; %)	26 (14,69)	14 (15,56)	12 (13,79)	1
Anämie (n; %)	29 (16,38)	15 (16,67)	14 (16,09)	1
Insult/TIA (n; %)	18 (10,12)	11 (12,22)	7 (8,05)	0,458
TVT (n; %)	12 (6,78)	8 (8,89)	4 (4,6)	0,372
PAE (n; %)	10 (5,65)	5 (5,56)	5 (5,75)	1
Lebererkrankung (n; %)	9 (5,1)	5 (5,56)	4 (4,6)	1
Neurologische Erkrankung (n; %)	23 (13)	9 (10)	14 (16,09)	0,27
Onkologische Erkrankung (n; %)	32 (18,08)	15 (16,67)	17 (19,54)	0,7
Dialyse (n; %)	5 (2,82)	2 (2,22)	3 (3,45)	0,68

Nierentransplantat (n; %)	2 (1,13)	0	2 (2,3)	0,24
KHK (n; %)	121 (68,36)	58 (64,44)	63 (72,41)	1
PCI (n; %)	69 (38,98)	28 (31,11)	41 (47,13)	<b>p* 0,03</b>
CABG (n; %)	20 (11,3)	10 (11,11)	10 (11,49)	1
Low Flow/Low Gradient (n; %)	19 (10,73)	10 (11,11)	9 (10,35)	1
Paradoxe Low Flow/Low Gradient (n; %)	6 (3,39)	5 (5,56)	1 (1,15)	0,21
Myokardinfarkt (n; %)	19 (10,73)	9 (10)	10 (11,49)	0,81
Vorhofflimmern (n; %)	74 (41,81)	42 (46,67)	32 (36,78)	0,22
LSB (n; %)	7 (3,95)	2 (2,22)	5 (5,75)	0,21
RSB (n; %)	2 (1,13)	1 (1,11)	1 (1,15)	1
AV Block (n; %)	6 (3,39)	3 (3,33)	3 (3,45)	1
St.post. kardiale Dekompensation (n; %)	16 (9,04)	11 (12,22)	5 (5,75)	0,19
Porzellanaorta (n; %)	2 (1,13)	1 (1,11)	1 (1,15)	1
Rheumatische AST (n; %)	2 (1,13)	2 (2,22)	0	0,5
Bikuspidale Klappe (n; %)	4 (2,26)	3 (3,33)	1 (1,15)	0,62
Schrittmacher prä (n; %)	18 (10,17)	10 (11,11)	8 (9,2)	0,8

**Tabelle 9: Vorerkrankungen der Studienpopulation**

Das Risikoprofil (STS Score, EuroII Score und German AV Score) wurde für alle Patientinnen und Patienten berechnet und es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden.

Risikoprofil	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert (A vs.B)
STS Score (%)	3,91 (± 0,02)	3,93 (± 0,02)	3,89 (±0,02)	0,64
EURO II Score (%)	4,57 (± 0,04)	4,77 (±0,04)	4,37 (±0,03)	0,73
German AV Score (%)	5,53 (± 0,03)	5,86 (±0,03)	5,19 (±0,03)	0,13

**Tabelle 10: Risikoprofil der Studienpopulation**

Weitere relevante Parameter stellten die Messwerte aus vorausgegangenen Untersuchungen dar. Darunter fielen Daten aus durchgeführten Echokardiografien, wie etwa die Ejektionsfraktion (EF%), der mittlere Gradient über der Aortenklappe und die Klappenöffnungsfläche. Die Ejektionsfraktion wurde aufgrund von uneinheitlicher Dokumentation auf zwei verschiedene Weisen ausgewiesen: Einerseits, im Falle der Verfügbarkeit, als numerischer Wert und andererseits wurden die gemessenen Ergebnisse nach den ESC Guidelines von 2016 in drei Unterkategorien (normal, mittelgradig- und hochgradig eingeschränkt) klassifiziert.(100)

Der mittlere Gradient über der Aortenklappe und die Klappenöffnungsfläche vor Intervention wurden in vielen Fällen auch im Zuge der Screening-Koronarangiografie, welche zur weiteren Abklärung und Planung vor TAVI durchgeführt wurde, erhoben. Nachdem viele der Voruntersuchungen in anderen Spitälern erfolgt sind, lagen nicht für alle Patientinnen und Patienten vollständige Datensätze vor und wurden dementsprechend gesondert behandelt. Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden nur Personen berücksichtigt, für welche sowohl vor als auch nach Intervention Messwerte vorliegend waren.

<b>Basisdaten Echokardiografie und Koronarangiografie</b>	<b>Alle Individuen</b>	<b>Gruppe A</b>	<b>Gruppe B</b>	<b>P-Wert (A vs. B)</b>
<b>Echokardiografie Ejektionsfraktion (%)</b>	<b>(n=177)</b>	<b>(n=69)</b>	<b>(n=68)</b>	
EF (%)	50,66 (± 0,14)	47,55 (± 0,13)	53,82 (± 0,14)	0,345
<b>Klassifikation EF (%)</b>	<b>(n=170)</b>	<b>(n=86)</b>	<b>(n=84)</b>	<b>0,053</b>
EF normal (n; %)	119 (70)	53 (61,63)	66 (78,57)	
EF mittelgradig eingeschränkt (n; %)	21 (12,35)	14 (16,28)	7 (8,33)	
EF hochgradig eingeschränkt (n; %)	30 (17,65)	19 (22,09)	11 (13,1)	
<b>Echokardiografie Messungen</b>				
AVA (cm <sup>2</sup> )	<b>(n=159)</b>	<b>(n=82)</b>	<b>(n=77)</b>	
	0,74 (± 0,21)	0,7 (± 0,2)	0,78 (± 0,21)	<b>p*=0,006</b>
Mittlerer Gradient über der Aortenklappe (mmHg)	<b>(n=163)</b>	<b>(n=80)</b>	<b>(n=83)</b>	
	49,48 (± 19,35)	50,87 (± 20,29)	48,14 (± 18,41)	0,324
<b>Koronarangiografie Messungen</b>				
AVA (cm <sup>2</sup> )	<b>(n=87)</b>	<b>(n=39)</b>	<b>(n=48)</b>	
	0,56 (± 0,2)	0,53 (± 0,2)	0,59 (± 0,2)	0,156
Mittlerer Gradient über der Aortenklappe (mmHg)	<b>(n=142)</b>	<b>(n=64)</b>	<b>(n=78)</b>	
	50,9 (± 21,42)	53,56 (± 24,48)	48,71 (± 18,42)	0,354

**Tabelle 11: Basisdaten Echokardiografie und Koronarangiografie**

Die mittlere Ejektionsfraktion betrug in der gesamten Studienpopulation 50,66 (± 0,14) %. Hier zeigten sich zwischen den Subgruppen leichte, aber nicht signifikante Unterschiede. So machte die Ejektionsfraktion in Gruppe A im Falle der numerischen Auswertung 47,55 (± 0,13) % aus im Vergleich zu Gruppe B mit 53,82 (± 0,14) % (P-Wert=0,345).

Bei Unterteilung der einzelnen Ergebnisse in die verschiedenen Untergruppen gemäß der ESC Guidelines, zeigte sich ein etwas häufigeres Auftreten der hochgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion in Gruppe A (19 Fälle in Gruppe A im Vergleich zu 11 in Gruppe B), bei gleichzeitig häufigerem Vorhandensein von normalen Werten in Gruppe

B (53 Fälle in Gruppe A vs. 66 Fälle in Gruppe B), jedoch ohne statistische Signifikanz (P-Wert=0,053).

Die echokardiografische Vermessung der Aortenklappenöffnungsfläche zeigte eine durchschnittliche Fläche von  $0,74 (\pm 0,21)$  cm<sup>2</sup> innerhalb der gesamten Studienpopulation mit deutlichen Unterschieden zwischen den beiden Subgruppen. So zeigte sich in Gruppe A eine Aortenklappenöffnungsfläche von  $0,7 (\pm 0,2)$  cm<sup>2</sup> im Vergleich zu  $0,78 (\pm 0,21)$  cm<sup>2</sup> in Gruppe B (P-Wert= 0,006).

Der mittlere Gradient über der Aortenklappe betrug  $49,48 (\pm 19,35)$  mmHg innerhalb der gesamten Studienpopulation mit nur leichten Unterschieden zwischen den Untergruppen ( $50,87 \pm 20,29$  mmHg in Gruppe A vs.  $48,14 \pm 18,41$  mmHg in Gruppe B; P-Wert=0,324).

Ähnliche Ergebnisse für den mittleren Gradienten über der Aortenklappe wurden auch in den koronarangiografischen Messungen nachgewiesen. So zeigte sich für die gesamte Studienpopulation ein Wert von  $50,9 (\pm 21,42)$  mmHg, mit leichten Unterschieden zwischen den beiden Subgruppen ( $53,56 \pm 24,48$  mmHg in Gruppe A vs.  $48,71 \pm 18,42$  mmHg in Gruppe B; P-Wert=0,354).

Deutlich geringere Ergebnisse zeigten sich bei der koronarangiografischen Vermessung der Aortenklappenöffnungsfläche im Vergleich zu den echokardiografischen Resultaten. Hier zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von  $0,56 (\pm 0,2)$  cm<sup>2</sup> für die Gesamtpopulation mit geringen Unterschieden zwischen den Subgruppen ( $0,53 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> in Gruppe A vs.  $0,59 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> in Gruppe B, P-Wert=0,156).

Haupteinschränkung bei der Interpretation und Vergleichbarkeit der erhobenen koronarangiografischen Werte stellt die deutlich geringere Anzahl an Messwerten dar.

## 2.3 Prozedere

Alle 177 in dieser Studie berücksichtigten Patientinnen und Patienten haben sich im Zeitraum von Jänner 2016 bis Ende Dezember 2018 einem perkutanen Aortenklappenersatz unterzogen. In zwei Fällen (1,13%) war die Implantation der Herzklappenprothese über den transfemorale Zugangsweg nicht möglich und es erfolgte eine Zweitintervention als transapikale TAVI. In einem Fall (0,56%) musste während der Intervention aufgrund von akut auftretenden Komplikationen, einer Ventrikelperforation mit hämodynamisch wirksamen Perikarderguss, vom perkutanen Herzklappenersatzverfahren auf einen offen-chirurgischen Aortenklappenersatz gewechselt

werden. Alle 3 Fälle des frustanen transfemorale Aortenklappenersatzes konnten Gruppe B zugeordnet werden, während in Gruppe A alle 90 Implantationen (100%) erfolgreich waren.

<b>Intervention</b>	<b>Alle Individuen (n=177)</b>	<b>Gruppe A (n=90)</b>	<b>Gruppe B (n=87)</b>	<b>P-Wert (A vs. B)</b>
<b>Klappenart</b>				0,2
Edwards (n; %)	115 (64,97)	55 (61,11)	60 (68,97)	
Corevalve (n; %)	59 (33,33)	35 (38,89)	24 (27,59)	
Andere (n; %)	3 (1,69)	0	3 (3,45)	
<b>Zugangsweg</b>				0,12
femoral (n; %)	174 (98,3)	90 (100)	84 (96,55)	
transapikal (n; %)	2 (1,13)	0	2 (2,3)	
Konversion in OP (n; %)	1 (0,56)	0	1 (1,15)	
<b>Valve in Valve (n; %)</b>	3 (1,69)	1 (1,11)	2 (2,3)	0,62
<b>Ungünstige Stentposition (n; %)</b>	2 (1,13)	2 (2,22)	0	0,5
<b>2 Stents (n; %)</b>	1 (0,56)	1 (1,11)	0	1
<b>Katecholamine (n; %)</b>	27 (15,25)	14 (15,56)	13 (14,94)	1
<b>Erythrozyten - Transfusion (n; %)</b>	15 (8,47)	7 (7,78)	8 (9,2)	0,792
1 Konzentrat (n)	3	2	1	
2 Konzentrate (n)	6	3	3	
3-4 Konzentrate (n)	3	1	2	
>4 Konzentrate (n)	2	1	1	
mehrfach; nicht näher bezeichnet (n)	1	0	1	

**Tabelle 12: Daten der Intervention**

Insgesamt haben 115 Patientinnen und Patienten (64,97%) eine Edwards- und 59 Personen (33,33%) eine CoreValve-Herzklappenprothese über den transfemorale Zugangsweg erhalten. Davon wurden in der Gruppe A 55 (61,11%) Edwards- und 35 (38,89%) CoreValve-Prothesen implantiert, im Vergleich zu Gruppe B mit 60 (68,97%) bzw. 24 (27,59%) Fällen. Die fehlenden 3,45% in Gruppe B entsprachen den 3 frustanen transfemorale TAVIs, welche in weiterer Folge in einem anderen Aortenklappenersatzverfahren resultierten.

Insgesamt haben 2 Patienten und eine Patientin (1,69%) eine TAVI-Prothese erhalten, bei denen schon Jahre zuvor ein chirurgischer Aortenklappenersatz mit einer Bioprothese durchgeführt worden war (Valve-in-Valve-Implantation).

Bei zwei Patienten (1,13%) erfolgte eine ungünstige Positionierung der Herzklappenprothese und bei einer Patientin (0,56%) musste ein zusätzlicher Stent über den ersten gesetzt werden, um eine bestmögliche Funktion zu gewährleisten, was ebenfalls dem Prinzip einer Valve-in-Valve Implantation entspricht.

Katecholamine zur Kreislaufunterstützung mussten in 27 Fällen (15,25%), entweder direkt während der Intervention, kurz darauf oder in beiden Fällen verabreicht werden. Die Transfusion von Erythrozyten-Konzentraten war bei insgesamt 15 Patientinnen und Patienten (8,47%) notwendig.

Hinsichtlich der verwendeten Herzklappenprothesen, den angewandten Zugangswegen, der Katecholaminpflichtigkeit und der Verabreichung von Erythrozytenkonzentraten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden. (Vergleich Tabelle 12)

## **2.4 Datenerfassung und Follow-Up**

Im August 2018 wurde ein Ethikkommissionsantrag bei der Ethikkommission des Landes Kärnten eingereicht und im September 2018 wurde der positive Bescheid ausgestellt.

Daraufhin wurde eine Liste mit all jenen Patientinnen und Patienten erstellt, die in den Jahren 2016-2018 als geeignet für den perkutanen Aortenklappenersatz angesehen wurden und bei welchen im selben Zeitraum die Intervention erfolgte. Diese Daten wurden verschlüsselt und anonymisiert, sodass in der folgenden Bearbeitung keine personenbezogenen Informationen mehr vorliegend waren. Als primärer Endpunkt der Studie wurde die 30-Tages-Mortalität nach TAVI festgelegt. Für die weitere Auswertung herangezogen wurden unter anderem die gespeicherten Daten der TAVI-Screenings und Voruntersuchungen, die jeweiligen Kurven der betroffenen Patientinnen und Patienten, welche im Laufe des Screenings bzw. im Laufe des Krankenhausaufenthaltes im Zuge der Intervention angefertigt wurden, sowie die jeweiligen Herzkatheterisierungs-Reports, die Intensivkurven, Arztbriefe, Dekurse, Labordaten und alle sonstigen für die Studie relevanten Bescheide.

Da das Hauptaugenmerk dieser Studie auf dem Blutdruck und der Blutdruckamplitude der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag, wurden diese Parameter initial aus verschiedenen Quellen erhoben. So wurden zu Beginn alle Blutdruckwerte, darunter die Werte des Aufnahmetages, jene während des Aufenthaltes auf Station oder auf Intensivstation, sowie jene, die invasiv im Rahmen der Koronarangiografie gemessen wurden, festgehalten. Im weiteren Verlauf wurden für die Auswertung nur die invasiv gemessenen Blutdruckwerte als entscheidende Variable herangezogen und alle weiteren verworfen. Um eine möglichst gute Aussagekraft zu erzielen, wurde versucht für alle Patientinnen und Patienten die invasiv gemessenen Blutdruckwerte zu erheben, die

entweder direkt aus dem Report der TAVI-Intervention oder aus der Koronarangiographie ein paar Tage oder Wochen vor TAVI stammten.

Fehlende Daten von Personen, die ihre Voruntersuchungen an anderen Kliniken durchführen ließen und bei welchen die Druckwerte nicht im Rahmen des Eingriffes festgehalten wurden, wurden an den jeweiligen Kliniken angefordert und im weiteren Verlauf ergänzt. Bei 21 Individuen war es nicht möglich, invasiv gemessene Blutdruckwerte zu erheben, weswegen sie in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt werden konnten.

Neben den Hauptzielgrößen wurden weitere Nebenparameter erfasst, um Aussage über den klinischen Outcome der Patientinnen und Patienten treffen zu können. Zu den zusätzlich erfassten Parametern zählen unter anderem Alter, Geschlecht, BMI, Risikoprofil, Daten aus den Echokardiografien vor und nach Intervention, Labordaten vor und nach TAVI, Informationen bezüglich des Eingriffes selbst, wie etwa die verwendete Klappenart, Zugangsweg, Bedarf an Katecholaminen oder Erythrozytenkonzentraten, sowie das Vorhandensein von kardialen oder nicht-kardialen Vorerkrankungen.

Bezogen auf die Frage nach dem klinischen Outcome wurden folgende Zielgrößen festgelegt:

- die 30-Tages Mortalität
- die Gesamtaufenthaltsdauer und Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation
- alle aufgetretenen Akutkomplikationen (=Komplikationen, die noch während des gleichen Klinikaufenthaltes aufgetreten sind)

Die Spätkomplikationen (=Komplikationen, die erst im weiteren Verlauf und nicht im Rahmen des gleichen Spitalsaufenthaltes aufgetreten sind) und die Gesamtmortalität der Studienpopulation wurden erfasst, aber aufgrund von Limitationen in Hinblick auf Vergleichbarkeit und Interpretierbarkeit der Langzeitergebnisse nicht in den Hauptteil der Arbeit mitaufgenommen. Diese Ergebnisse werden im Unterpunkt 4.3. aufgeführt.

Bei Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2016 und 2017 wurde der klinische Verlauf für weitere 12 Monate nach Intervention verfolgt und analysiert, sofern Daten vorliegend waren. Da die letzte Datenerhebung im Februar 2019 erfolgte, konnten für Patientinnen und Patienten aus dem Jahr 2018 nur eingeschränkt Langzeitergebnisse erfasst werden.

## 2.5 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen dieser Arbeit wurden mit Microsoft Excel Version 16.16.6 und der online zugänglichen freien Testversion von IBM SPSS Statistics durchgeführt.

Die kontinuierlichen Werte wurden entweder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, Median oder als relativer Anteil in Prozent angegeben.

An statistischen Tests wurden verwendet:

- Exakter Fisher-Test
- Chi-Quadrat-Test
- Mann-Whitney-U-Test

Kontinuierliche Variablen der beiden Vergleichsgruppen wurden mittels Mann-Whitney U-Test analysiert, während die kategorialen in ihrer Häufigkeit genannt und mittels Chi-Quadrat-Test oder Exakter Fisher-Test auf statistische Signifikanz geprüft wurden.

Bei einem P-Wert von  $<0,05$  wurde das Ergebnis als statistisch signifikant bewertet.

## 3 Resultate

### 3.1 30-Tages-Mortalität

Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde die 30-Tages-Mortalität nach perkutanem Aortenklappenersatz festgelegt. Insgesamt sind von allen 177 in der Studie berücksichtigten Personen 4 innerhalb der ersten 30 Tage verstorben (2,26%). Davon trat ein Todesfall in Gruppe A (1,11%) und 3 in Gruppe B (3,45%) auf (P-Wert = 0,3).

In Gruppe A ist ein Patient innerhalb der ersten 30 Tage an einem ischämischen Schlaganfall verstorben. In Gruppe B sind 2 Personen innerhalb des ersten Monats nach Intervention an den Folgen eines hämodynamisch wirksamen Perikardergusses mit daraus folgender Herzbeutelamponade erlegen. Die dritte Patientin verstarb infolge einer größeren Blutung aus der Leiste im weiteren Verlauf an einem Herz-Kreislaufstillstand.

Mortalität	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
30-Tagesmortalität (n; %)	4 (2,26)	1 (1,11)	3 (3,45)	0,3

Tabelle 13: Mortalität

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen, wodurch der primäre Endpunkt dieser Arbeit nicht erreicht wurde.

### 3.2 Aufenthaltsdauer

Einen weiteren Aspekt stellte die Erhebung der Aufenthaltsdauer der einzelnen Patientinnen und Patienten im Krankenhaus dar. Es wurde zwischen der Gesamtaufenthaltsdauer und der Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation unterschieden.

Die Patientinnen und Patienten verbrachten durchschnittlich 11 ½ Tage im Krankenhaus (11,53 ± 5,35), davon knapp über 3 Tage auf Intensivstation (3,22 ± 3,3).

Die Personen aus Gruppe A blieben mit etwas über 11 Tagen kürzere Zeit stationär als jene aus Gruppe B mit fast 12 Tagen (11,16 ± 4,12 Gruppe A vs. 11,92 ± 6,39 Gruppe B; P-Wert= 0,85). Patientinnen und Patienten aus Gruppe A verbrachten mit knapp unter 3 Tagen durchschnittlich etwas weniger Zeit auf Intensivstation im Vergleich zu jenen aus Gruppe B mit über 3 ½ Tagen (2,87 ± 1,81 Gruppe A vs. 3,59 ± 4,31 Gruppe B; P-Wert 0,72). Alle hier beschriebenen Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

Aufenthaltsdauer	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
Gesamtaufenthalt (d)	11,53 (± 5,35)	11,16 (± 4,12)	11,92 (± 6,39)	0,85
Intensivstation (d)	3,22 (± 3,3)	2,87 (± 1,81)	3,59 (± 4,31)	0,72

**Tabelle 14: Aufenthaltsdauer I**

Im Jahr 2016 sind die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 13 ¾ Tage im Krankenhaus geblieben, während diese Zahl im Jahre 2017 auf knapp über 11 1/3 Tage und 2018 sogar auf durchschnittlich 11 Tage gesunken ist (2016: 13,71 ± 5,87 Tage; 2017: 11,39 ± 4,44 Tage; 2018: 10,99 ± 3,12 Tage).

Auch bei der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation zeigten sich zeitliche Veränderungen. 2018 verblieben die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 3 Tage auf der Intensivstation, während sie 2017 noch knapp darüber und 2016 fast 4 Tage dort verbrachten (2016: 3,87 ± 4,67 Tage; 2017: 3,14 ± 2,61 Tage; 2018: 3,05 ± 3,11 Tage).

Aufenthaltsdauer	Gesamtaufenthalt (d)	Intensivstation (d)	Gesamtaufenthalt (d) - Median	Intensivstation (d) - Median
2016	13,71 (± 5,87)	3,89 (±4,67)	13	2

2017	11,39 (± 4,44)	3,14 (± 2,61)	10	2
2018	10,99 (± 3,12)	3,05 (± 3,11)	9	2

Tabelle 15:Aufenthaltsdauer 2

### 3.3 Akutkomplikationen

Unter den Begriff Akutkomplikationen fallen alle Komplikationen, die im Rahmen jenes Klinikaufenthaltes aufgetreten sind, bei welchem die Intervention durchgeführt wurde. Beispiele für akute Komplikationen sind das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, die Schrittmacherimplantation, lebensbedrohliche und schwere Blutungen, sowie große Gefäßkomplikationen. Alle aufgetretenen Ereignisse wurden in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst (Vergleich Tabelle 16).

Rhythmusstörungen wurden nur dann als solche erfasst, wenn diese vor Intervention sicher nicht vorliegend waren. Selbiges galt für das Auftreten und die Dokumentation von Anämien. Bei den Infektionen wurden alle Ereignisse dieser Art erfasst, sofern sie dokumentiert wurden, wie etwa Harnwegsinfektionen oder pulmonale Infekte.

Häufig beschriebene Komplikationen nach TAVI, wie Schlaganfälle, lebensbedrohlichen und schweren Blutungen oder große Gefäßkomplikationen, wurden nach den VARC-2 Kriterien definiert.(65)

Akutkomplikationen	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
Akutes Nierenversagen (n; %)	7 (3,95)	3 (3,33)	4 (4,6)	0,72
Schlaganfall (n; %)	3 (1,69)	2 (2,22)	1 (1,15)	1
Schrittmacherimplantation (n; %)	18 (10,17)	8 (8,89)	10 (11,49)	0,63
Lebensbedrohliche und schwere Blutungen (n; %)	18 (10,17)	5 (5,56)	13 (14,94)	<b>p* 0,034</b>
Ventrikelperforation (n; %)	3 (1,69)	0	3 (3,45)	0,12
Perikardtamponade (n; %)	5 (2,82)	0	5 (5,75)	<b>p* 0,027</b>
Große Gefäßkomplikationen (n; %)	15 (8,47)	3 (3,33)	12 (13,79)	<b>p* 0,012</b>
Linksschenkelblock (n; %)	23 (12,99)	12 (13,33)	11 (12,64)	1
Rechtsschenkelblock (n; %)	2 (1,13)	1 (1,11)	1 (1,5)	1
Vorhofflimmern (n; %)	9 (5,08)	3 (3,33)	6 (6,9)	0,32
Vorhofflattern (n; %)	3 (1,69)	0	3 (3,45)	0,12
AV-Block (n; %)	17 (9,6)	9 (10)	8 (9,29)	1
Sick-Sinus Syndrom (n; %)	5 (2,82)	2 (2,22)	3 (3,45)	0,68
Myokardinfarkt (n; %)	1 (0,56)	1 (1,11)	0	1
Kardiale Dekompensation (n; %)	18 (10,17)	10 (11,11)	8 (9,29)	0,81
Kardiopulmonale Reanimation (n; %)	8 (4,52)	3 (3,33)	5 (5,75)	0,49

Tiefe Beinvenenthrombose n; %)	1 (0,56)	1 (1,11)	0	1
Anämie (n; %)	9 (5,08)	6 (6,67)	3 (3,45)	0,5
Infektion (n; %)	22 (12,43)	14 (15,56)	8 (9,29)	0,26
Respiratorische Verschlechterung (n; %)	1 (0,56)	1 (1,11)	0	1

**Tabelle 16: Akutkomplikationen**

Das akute Nierenversagen (3,33% vs. 4,6%; P-Wert =0,72), Schlaganfälle (2,22% vs. 1,15%; P-Wert =1) und Schrittmacherimplantationen (8,89% vs. 11,49%; P-Wert =0,63) kamen in beiden Gruppen ungefähr gleich oft vor. Lebensbedrohliche und schwere Blutungen traten in Gruppe B mit 13 Fällen mehr als doppelt so häufig auf als in Gruppe A mit 5 Fällen (5,56% vs. 14,94%; P-Wert =0,034). Alle Perikardtamponaden mit oder ohne zugrundeliegender Ventrikelperforation sind nur in Gruppe B aufgetreten, keine in Gruppe A (Perikardtamponaden: 0% in Gruppe A vs. 5,75% in Gruppe B; P-Wert =0,027; davon Ventrikelperforation: 0% in Gruppe A vs. 3,45% in Gruppe B; P-Wert =0,12).

Große Gefäßkomplikationen sind mehr als drei Mal so häufig in Gruppe B aufgetreten im Vergleich zu Gruppe A (3,33% vs. 13,79%; P-Wert =0,012).

### 3.4 Echodaten und Labordaten im Vergleich

Weitere erhobene Parameter stellten die Echokardiografien und das Labor vor und nach Intervention dar. In den Tabellen 17 und 18 wurden die gemessenen Werte nur dann berücksichtigt, wenn für ein und denselben Patienten oder die Patientin vor und nach Intervention Daten vorliegend waren. Personen, bei denen entweder vor TAVI oder danach Werte fehlten, wurden aus der Wertung genommen. Die erhobenen Daten wurden somit immer gepaart analysiert. Die Darstellung der Messwerte erfolgte wiederum auf zwei verschiedene Arten, wie in Kapitel 2.2 beschrieben.

Echokardiografie gepaart	Alle Individuen	Gruppe A	Gruppe B	P-Wert
<b>EF (%)</b>	(n=97)	(n=50)	(n=47)	
EF prä TAVI	47,42 (± 0,13)	45,42 (± 0,12)	49,54 (±0,13)	0,86
EF post TAVI	49 (± 0,12)	48 (± 0,12)	51 (± 0,12)	0,17
<b>Klassifikation prä TAVI</b>	(n=162)	(n=81)	(n=81)	<b>p* 0,03</b>
EF normal (n; %)	115 (70,99)	50 (61,73)	65 (80,25)	
EF mittelgradig eingeschränkt (n; %)	22 (13,58)	15 (18,52)	7 (8,64)	
EF hochgradig eingeschränkt (n; %)	25 (15,43)	16 (19,75)	9 (11,11)	
<b>Klassifikation post TAVI</b>	(n=162)	(n=81)	(n=81)	0,138
EF normal (n; %)	128 (79,01)	59 (72,84)	69 (85,19)	
EF mittelgradig eingeschränkt (n; %)	15 (9,26)	9 (11,11)	6 (7,41)	

(%)				
EF hochgradig eingeschränkt (n; %)	19 (11,73)	13 (16,05)	6 (7,41)	
<b>Mittlerer Gradient über der Aortenklappe (mmHg)</b>	(n=141)	(n=68)	(n=73)	
Mittlerer Gradient prä TAVI	49,31 (± 19,42)	51,16 (± 20,67)	47,59 (± 18,15)	0,37
Mittlerer Gradient post TAVI	11,51 (± 5,2)	11,14 (± 4,98)	11,86 (± 5,4)	0,57

**Tabelle 17: Echokardiografie gepaart 1**

In allen Fällen konnte eine leichte Verbesserung der EF (%) nach Implantation der perkutanen Aortenklappe festgestellt werden. So stieg die Ejektionsfraktion nach TAVI bei der gesamten Studienpopulation von 47,42% auf 49% an. In Gruppe A zeigte sich initial mit durchschnittlich 45,42% ein niedrigerer Ausgangswert für die EF im Vergleich zu Gruppe B mit 49,54% (P-Wert= 0,86). Nach TAVI kam es zu einem Anstieg auf 48% in Gruppe A und 51% in Gruppe B (P-Wert=0,17).

Bei Vergleichen der beiden Subgruppen anhand der 3 Unterkategorien (normal, mittelgradig- und hochgradig eingeschränkt), zeigte sich vor Intervention ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (P-Wert=0,03), welcher nach TAVI nicht mehr beobachtbar war (P-Wert=0,138).

Der mittlere Gradient über der Aortenklappe ist innerhalb der gesamten Studienpopulation von durchschnittlich 49,31mmHg vor TAVI auf 11,51mmHg nach Intervention abgesunken. Hierbei zeigten sich sowohl vor (P-Wert=0,37), als auch nach Intervention (P-Wert=0,57) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

<b>Echokardiografie gepaart</b>	<b>Alle Individuen (n=153)</b>	<b>Gruppe A (n=83)</b>	<b>Gruppe B (n=70)</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Aorteninsuffizienz prä TAVI</b>				0,97
Keine Aorteninsuffizienz (n; %)	61 (39,87)	34 (40,96)	27 (38,57)	
Aorteninsuffizienz I (n, %)	56 (36,6)	29 (34,94)	27 (38,57)	
Aorteninsuffizienz I-II (n; %)	12 (7,84)	6 (7,23)	6 (8,57)	
Aorteninsuffizienz II (n; %)	21 (13,73)	12 (14,46)	9 (12,86)	
Aorteninsuffizienz II-III (n, %)	3 (1,96)	2 (2,41)	1 (1,43)	
<b>Aorteninsuffizienz post TAVI</b>				0,9
Keine Aorteninsuffizienz (n; %)	44 (28,76)	24 (28,92)	20 (28,57)	
Aorteninsuffizienz I (n; %)	93 (60,78)	49 (59,04)	44 (62,86)	
Aorteninsuffizienz I-II (n; %)	6 (3,92)	4 (4,82)	2 (2,86)	
Aorteninsuffizienz II (n; %)	10 (6,54)	6 (7,23)	4 (5,71)	
Aorteninsuffizienz II-III (n; %)	0	0	0	

**Tabelle 18: Echokardiografie gepaart 2**

Aortenklappeninsuffizienzen (kurz Aorteninsuffizienz) wurden sowohl vor als auch nach TAVI gemessen und klassifiziert. Bei der weiteren Auswertung wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für welche vor und nach Intervention Messwerte vorliegend

waren. Es zeigte sich eine Zunahme der Aorteninsuffizienzen in allen Gruppen, wobei vor allem die AI ersten Grades vermehrt vorkam, während höhergradige Insuffizienzen seltener auftraten. Es konnten weder vor (P-Wert=0,97), noch nach TAVI (P-Wert=0,9) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf das Vorhandensein von Aortenklappeninsuffizienzen festgestellt werden.

In weiterer Folge wurde analysiert, ob ein signifikanter Unterschied vor und nach Intervention innerhalb einer Gruppe festgestellt werden konnte, was in beiden Fällen der Fall war (Gruppe A: P-Wert = 0,024; Gruppe B: P-Wert = 0,04).

Labordaten	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
Hämoglobin prä TAVI (g/dl)	12,56 (± 1,58)	12,68 (± 1,6)	12,45 (± 1,56)	0,27
Hämoglobin post TAVI (g/dl)	10,81 (± 1,6)	10,98 (± 1,49)	10,63 (± 1,7)	0,07
Kreatinin prä TAVI (mg/dl)	1,29 (± 0,82)	1,31 (± 0,84)	1,27 (± 0,8)	0,63
Kreatinin post TAVI (mg/dl)	1,18 (± 0,74)	1,11 (± 0,5)	1,24 (± 0,92)	0,72
GFR prä TAVI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	53,92 (± 18,47)	53,86 (± 18,57)	53,98 (± 18,48)	0,94
GFR post TAVI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	60,37 (± 20,05)	61,6 (± 19,73)	59,10 (± 20,41)	0,42

**Tabelle 19: Labordaten**

Bei den Labordaten wurden drei Parameter für die weitere Bearbeitung herangezogen: Das Hämoglobin, das Kreatinin und die GFR. In allen Fällen waren sowohl vor als auch nach Intervention immer Messwerte vorhanden. Bei der weiteren Auswertung wurden die Werte des Aufnahmetages und die letzten vor Entlassung, Verlegung oder Ableben berücksichtigt. Ein besonders niedriges Hämoglobin im Falle einer Blutung oder ein besonders hohes Kreatinin bzw. eine niedrige GFR im Falle eines akuten Nierenversagens wurden gesondert festgehalten. Es zeigten sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen in Hinblick auf die genannten Parameter. (Vergleich Tabelle 19)

## 4 Diskussion

### 4.1 Studienpopulation und Risikoprofil

Sowohl ein durchschnittliches Alter von 82,32 Jahren als auch eine Geschlechterverteilung von 50,85% Männern im Vergleich zu 49,15% Frauen innerhalb dieser Studienpopulation

entsprachen dem Patientinnen- und Patientenkollektiv anderer TAVI-Studien, die sich ebenfalls mit dem Outcome ihrer Patientinnen und Patienten beschäftigten.(4,26,33)

Auffallend an dieser Personengruppe war, dass das durchschnittliche Risiko der Patientinnen und Patienten mit einem mittleren STS Score von 3,91% sowie einem Euro II Score von 4,57 % weitaus niedriger lag als bei Vergleichsgruppen. Die vorliegende Studienpopulation samt Risikokonstellation entspricht allerdings dem aktuellen Patientinnen- und Patientenkollektiv in Österreich und Deutschland.(4,26,33)

Obwohl die Europäischen Guidelines die TAVI vor allem für Patientinnen und Patienten höheren Alters mit erhöhtem Operationsrisiko empfiehlt, würde die Studienpopulation dieser Arbeit mit einem STS Score < 4% schon einer Niedrigrisikogruppe entsprechen. Dies spiegelt die Empfehlung wieder, dass neben risk scores auch die individuelle Entscheidung im Heart Team die weitere Therapie bestimmt.(23)

## **4.2 30-Tagesmortalität und Aufenthaltsdauer**

Von den 177 Personen, die in diese Studie eingeschlossen wurden, sind 4 Menschen innerhalb der ersten 30 Tage nach Intervention verstorben (2,26%). In Bezug auf die Gesamtaufenthaltsdauer mussten die Patientinnen und Patienten durchschnittlich 11,53 Tage im Krankenhaus und 3,22 davon auf Intensivstation verbringen.

Tamburino et al. publizierten im Jahr 2015 die Ergebnisse der italienischen OBSERVANT Studie, in welcher das 1-Jahres-Outcome von TAVI- mit dem von SAVR-Patientinnen und Patienten verglichen wurde. Bei dieser Studie handelte es sich um reelle Daten einer Niedrig-intermediären Risikopopulation. Es zeigte sich eine 30-Tages-Mortalität von 3,2% und eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus von 8,8 Tagen, davon 3,2 Tage auf der Intensivstation.(101)

Vergleichsweise wurden von Thyregod et al. im Jahr 2015 die Ergebnisse der NOTION Studie publiziert, welche in Dänemark und Schweden durchgeführt wurde. Die Studienpopulation dieser Arbeit wies einen STS Score von 2,9% und damit ein niedriges Operationsrisiko der TAVI-Patientinnen und Patienten auf. Die 30-Tages-Mortalität dieser Studienpopulation betrug 2,1%.(102)

Martin B. Leon et al. beschrieben in ihrer Arbeit über die Intermediate-Risikogruppe an TAVI-Patientinnen und Patienten eine 30-Tagesmortalität von 3,9%, während Craig R. Smith et al. in ihrer Studie über die Hochrisikogruppe einen Wert von 3,4% angaben.(4,5)

### 4.3 Gesamtmortalität und Spätkomplikationen

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren von den 177 Patientinnen und Patienten 11 Personen verstorben, davon alle innerhalb des ersten Jahres nach Intervention (6,21%).

5 dieser Individuen fielen in die Gruppe A und 6 in die Gruppe B (5,55% im Vergleich zu 6,9%; P-Wert = 0,48).

Mortalität	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
Gesamtmortalität (n; %)	11 (6,21)	5 (5,55)	6 (6,9)	0,48

**Tabelle 20: Gesamtmortalität**

Bezüglich der Todesursachen konnte nicht in allen Fällen der Grund für das Ableben festgestellt werden.

In Gruppe A traten in 2 Fällen Hirnblutungen auf. Ein Fall wurde laut Obduktion als Remyokardinfarkt bzw. Pulmonalarterienembolie klassifiziert, während bei der letzten Person keine genaue Todesursache festgestellt werden konnte.

In Gruppe B wurden einmal ein häuslicher Sturz mit Hirnblutung, eine kardiale Dekompensation mit Kreislaufversagen sowie erneut eine unbekannte Todesursache vermerkt.

Todesursachen wurden nach den VARC-2 Kriterien klassifiziert.(65)

Todesursachen laut VARC-2	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)
kardiovaskulär (n; %)	11 (6,21)	5 (5,55)	6 (6,67)
Sonstiges (n; %)	0	0	0

**Tabelle 21: Todesursachen**

Als Spätkomplikationen wurden alle weiteren Komplikationen bezeichnet, die zu einem späteren Zeitpunkt als jenem des Klinikaufenthaltes bei TAVI aufgetreten sind.

Typische Ereignisse dieser Kategorie sind beispielsweise Schrittmacherimplantationen, kardiale Dekompensationen, Schlaganfälle und Transischämische Attacken oder das akute Nierenversagen. Bei all den genannten Beispielen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Einzelne Fälle einer TAVI Endokarditis und eine TAVI Thrombose sind nur in der Gruppe B aufgetreten und nicht in der Gruppe A, allerdings bei fehlender statistischer Signifikanz aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse. Spätkomplikationen wurden in Tabelle 22 zusammengefasst.

Spätkomplikationen	Alle Individuen (n=177)	Gruppe A (n=90)	Gruppe B (n=87)	P-Wert
Kardiale Dekompensation (n; %)	12 (6,78)	6 (6,67)	6 (6,9)	1
Schrittmacherimplantationen (n; %)	3 (1,69)	2 (2,22)	1 (1,15)	1
Schlaganfall u. TIA (n; %)	4 (2,26)	2 (2,22)	2 (2,3)	1
Hirnblutung (n; %)	2 (1,13)	2 (2,22)	0	0,5
Akutes Nierenversagen (n; %)	3 (1,69)	2 (2,22)	1 (1,15)	1
TAVI Endokarditis (n; %)	1 (0,56)	0	1 (1,15)	0,49
TAVI Thrombose (n; %)	1 (0,56)	0	1 (1,15)	0,49

**Tabelle 22: Spätkomplikationen**

Haupteinschränkung dieser Studie ist die Tatsache, dass nicht alle Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von zumindest einem Jahr nach Intervention beobachtet wurden. Somit konnten keine Ergebnisse bezüglich des 1-Jahres-Outcomes bestimmt werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse lassen sich Tendenzen erkennen, allerdings bei fehlenden Langzeitdaten und der Notwendigkeit für weitere Untersuchungen.

#### 4.4 Der weitere klinische Outcome im Vergleich

Ein akutes Nierenversagen ist bei 3,95% der Patientinnen und Patienten aufgetreten. Dieser Wert ist vergleichsweise höher als in anderen Publikationen, bedingt durch die Tatsache, dass in dieser Arbeit alle Stadien des akuten Nierenversagens gewertet wurden, während in der Literatur oftmals nur Stadium 2 und 3 in die Analyse miteingeschlossen wurden.

Reardon et al. beschreiben in ihrer Arbeit eine Häufigkeit von 1,7% für das Auftreten des akuten Nierenversagens in der TAVI-Gruppe mit intermediärem Operationsrisiko.(55)

In der NOTION Studie beschreiben Thyregod et al. eine relative Häufigkeit von 0,7%, hier allerdings in einer Studienpopulation mit niedrigem Operationsrisiko.(102)

Ebenfalls in die Niedrigrisiko-Gruppe an TAVI-Patientinnen und Patienten gehörten jene der italienischen OBSERVANT Studie, in welcher das akute Nierenversagen in etwa 6,1% der Fälle aufgetreten ist.(101)

Weitere wichtige Parameter zur Beurteilung des klinischen Outcomes sind das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer TIA, die in 1,69% der Fälle vorgekommen sind, sowie Schrittmacherimplantationen, die innerhalb der gesamte Studienpopulation mit einer relativen Häufigkeit von 10,17% auftraten.

Martin B. Leon et al. berichteten in ihrer Arbeit über eine relative Häufigkeit von 6,4% für das Auftreten von Schlaganfällen oder einer TIA innerhalb der TAVI Gruppe mit intermediärem Risiko.(5)

Craig R. Smith et al. beschreiben in ihrer Publikation eine Häufigkeit von 5,5% innerhalb der Hochrisiko-TAVI-Gruppe für das Auftreten der zuvor beschriebenen neurologischen Ereignisse.(4)

In der NOTION Studie sind TIAs und Schlaganfälle in 2,8% der Fälle innerhalb der TAVI Gruppe aufgetreten, während der Anteil des Insults in der OBSERVANT Studie nur 2,2% ausmachte.(101,102)

Bezüglich der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation berichteten Martin B. Leon et al. über eine relative Häufigkeit von 8,5%, Craig R. Smith et al. über 3,5%, die Observant Studie über 15,5% und die NOTION Studie sogar über 34,1%.(4,5,101,102)

Lebensbedrohliche und schwere Blutungen sind innerhalb der Studienpopulation dieser Arbeit mit einer Häufigkeit von 10,17% aufgetreten, davon signifikant häufiger in Gruppe B als in Gruppe A (Gruppe A: 5,56%; Gruppe B: 14,94%; P-Wert = 0,034).

Große Gefäßkomplikationen sind in 8,47% der Fälle aufgetreten. Auch hier signifikant häufiger in Gruppe B als in Gruppe A (Gruppe A: 3,33%; Gruppe B: 13,79%; P-Wert=0,012). Hierbei sind schwerwiegende Komplikationen wie die Ventrikelperforationen mit oder ohne Perikardtamponaden alle in Gruppe B und keine in Gruppe A aufgetreten ist.(Ventrikelperforationen: Gruppe A=0, Gruppe B=3,45%, P-Wert = 0,12; Perikardtamponaden: Gruppe A=0, Gruppe B= 5,75%, P-Wert = 0,027).

Bei Martin B. Leon et al. traten lebensbedrohliche und schwere Blutungen mit einer relativen Häufigkeit von 10,4% auf, Craig R. Smith berichtet über 9,3% und die skandinavische NOTION Studie über 11,3% in der TAVI Gruppe.(4,5,102)

Auch bei den großen Gefäßkomplikationen findet man ähnliche Ergebnisse, so etwa eine Häufigkeit von 7,9% bei Martin B. Leon et al., 11% bei Craig R. Smith et al., 7,9% bei der italienischen OBSERVANT - und 5,6% bei der NOTION Studie.(4,5,101,102)

## **4.5 Blutungen und schwere Gefäßkomplikationen**

Schwere und lebensbedrohliche Blutungen sowie große Gefäßkomplikationen sind in Gruppe B weitaus häufiger aufgetreten als in der Vergleichsgruppe A. Insgesamt sind 4 Menschen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI verstorben, wovon 3 der Gruppe B angehörten. Aussagen in Hinblick auf den klinischen Outcome dieser Patientinnen und Patienten können nur erschwert getroffen werden, aufgrund von fehlenden Langzeitdaten und Einschränkungen durch die gewählte Studienform.

Ussia et. al berichteten in ihrer Publikation über den Outcome von Hochrisiko-TAVI-Patientinnen und Patienten 3 Jahre nach Intervention darüber, dass die Personen mit schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen einen weitaus schlechteren Outcome aufwiesen als jene, bei denen es nicht zu solchen Komplikationen gekommen war. Diese Erkenntnisse bezogen sich nicht nur auf das Langzeit, sondern auch auf das Kurzzeitüberleben, und waren sowohl einen Monat als auch 3 Jahre nach Intervention noch bemerkbar.(103)

Halliday et al. berichteten in ihrer Arbeit, dass jene der 101 TAVI-Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichen Blutungen und gegebenenfalls auch der Notwendigkeit für die Verabreichung von Bluttransfusionen eine weitaus höhere In-Krankenhausmortalität aufwiesen als jene Personen, bei denen es nicht zu diesen Komplikationen kam. Das periinterventionelle Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungen nach TAVI war auch in dieser Arbeit mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert.(104)

In Hinblick auf vaskuläre Komplikationen sieht die Datenlage ähnlich aus wie bei den Blutungen.

Czerwińska-Jelonkiewicz et al. beschrieben in ihrer Arbeit, dass vaskuläre Komplikationen, die innerhalb von 30 Tagen nach TAVI aufgetreten sind, einen negativen Effekt auf das Langzeitüberleben dieser Patientinnen und Patienten haben.(76)

Aber auch andere Publikationen konnten unabhängig voneinander feststellen, dass vaskuläre Komplikationen mit einer höheren 30-Tages- sowie 1-Jahresmortalität assoziiert sind. Patientinnen und Patienten müssen zumeist länger im Krankenhaus verbleiben, was wiederum mit höheren Kosten verbunden ist.(105–108)

In der untersuchten Studienpopulation dieser Arbeit traten große Gefäßkomplikationen bei Patientinnen und Patienten mit erhöhter Blutdruckamplitude häufiger auf als in der Vergleichsgruppe, allerdings zeigten sich hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität keine signifikanten Unterschiede, bei fehlenden Langzeitdaten.

So traten lebensbedrohliche und schwere Blutungen, darunter alle Ventrikelperforationen mit oder ohne Perikardtampnade, sowie große Gefäßkomplikationen in der Gruppe B mit dem erhöhten Pulsdruck häufiger auf als in Gruppe A mit normaler oder niedriger Blutdruckamplitude. Allerdings zeigte sich kein signifikanter Einfluss dieser Komplikationen auf die 30-Tages-Mortalität nach TAVI.

## 4.6 Follow-Up und Auswertung

Ein wichtiger Aspekt dieser Arbeit besteht in der Tatsache, dass ein konkretes Follow-Up der Patientinnen und Patienten fehlte. Rund 1/3 der Personen wurden zu einem Kontrolltermin ins Krankenhaus bestellt, während ein Großteil die Nachuntersuchungen im niedergelassenen Bereich oder in anderen Spitälern durchführte wurden, wodurch eine Vielzahl an Informationen verloren gingen.

So konnte etwa die Rehospitalisierungsrate aufgrund von fehlenden oder ungenauen Daten nicht bestimmt werden. Auch der weitere Outcome der Patientinnen und Patienten ist nur soweit bekannt, wie es sich durch gezieltes Nachforschen erörtern ließ, wodurch beispielsweise in zwei Fällen nicht nachvollziehbar war, woran besagte Personen verstorben waren.

Ein weiterer Aspekt, der sich bei der Bearbeitung der vorliegenden Studiendaten zeigte, bestand in der Tatsache, dass es zukünftig auch von Vorteil sein könnte, Patientinnen und Patienten nicht mehr nur anhand ihres klinischen Outcomes, sondern auch aufgrund von Befragungen hinsichtlich des subjektiven Befindens zu klassifizieren. Als Nebenbefund wurden durchaus häufig Personen erfasst, die einen optimalen klinischen Verlauf aufwiesen, aber dennoch über ein Fortbestehen ihrer Symptomatik und in Einzelfällen sogar über eine Verschlechterung ihres subjektiven Befindens klagten. Diese Diskrepanz könnte Anhalt für zukünftige Studien liefern, da nicht nur das Überleben, sondern vor allem auch das Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten an oberster Stelle stehen sollten.

## 4.7 Studienlimitationen

Nachdem es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Datenanalyse handelt, unterliegen die Ergebnisse allen Einschränkungen, die dieses Studienformat mit sich bringt. So waren etwa in vielen Fällen nicht alle Daten vorhanden und es konnten nicht alle Patientinnen und Patienten für die weitere Auswertung herangezogen werden. Es gab kein konkretes Case Report Form, nach dem prospektiv Daten gesammelt und erfasst wurden. Viele Datensätze mussten aus anderen Krankenhäusern angefordert und an vielen Punkten eine geringere Anzahl an Gesamtwerten in Kauf genommen werden.

Zusätzlich gibt es für möglicher Zusammenhänge zwischen den untersuchten Variablen und dem Auftreten von Komplikationen bzw. der Mortalität keine sicheren Beweise,

sondern nur starke Vermutungen. Durch dieses Studienformat kann in keiner Weise ein sicherer Zusammenhang nachgewiesen werden, sondern nur Hypothesen erstellt werden, die in weiterer Folge einen guten Ausgangspunkt für neue Studien liefern.

Eine große Einschränkung dieser Arbeit bestand darin, dass nicht für alle Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2016-2018 invasiv gemessene Blutdruckwerte vorliegend waren und so von ursprünglich 211 Personen samt statistischer Korrektur nur 177 berücksichtigt wurden.

Eine weitere Limitierung stellte der Faktor Zeit dar. Nur die Jahre 2016 und 2017 wurden vollständig bis auf ein Jahr nach Intervention analysiert, während für das Jahr 2018 nur teilweise die gesamten Daten vorliegend waren. So konnte die 1-Jahresmortalität nicht bestimmt werden.

Diese Studie konnte gute Ansätze für weitere Untersuchungen liefern, aber es fehlt bei einigen Punkten die statistischer Aussagekraft: So sind etwa die TAVI-Endokarditis und die TAVI-Thrombose beides Komplikationen, die auf lange Sicht möglicherweise mit einem schlechteren klinischen Outcome assoziiert sind, jedoch kann aufgrund von fehlenden Langzeitdaten und geringen Fallzahlen keine Aussage über deren Einfluss auf den klinischen Outcome getroffen werden.

So könnte man die Vermutung anstellen, dass die Gruppe B einen schlechteren Outcome aufweist als die Gruppe A, weil dieser alle Personen mit TAVI-Thrombosen und TAVI-Endokarditiden angehörten, allerdings müssten diesbezüglich weitere Studien initiiert werden, um diese Hypothese zu bestätigen.

## **5 Schlussfolgerung**

Der primäre Endpunkt dieser Arbeit wurde nicht erreicht, da die Patientinnen und Patienten mit erhöhter Blutdruckamplitude keine erhöhte 30-Tagesmortalität im Vergleich zu jenen mit einem niedrigeren Pulsdruck aufwiesen (Gruppe A: 1,11%; Gruppe B: 3,45%; P-Wert = 0,3).

Auch bezüglich der Gesamtaufenthaltsdauer und der Aufenthaltsdauer auf Intensivstation konnten nur minimale Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden, die keine statistische Signifikanz zeigten (Gesamtaufenthaltsdauer: Gruppe A 11,16 d vs. Gruppe B 11,92 d; P-Wert = 0,85; Intensivstation: Gruppe A 2,87 d vs. Gruppe B 3,59 d; P-Wert = 0,72).

Bei den Akutkomplikationen konnten nur für lebensbedrohliche und schwere Blutungen sowie für große Gefäßkomplikationen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (Lebensbedrohliche und schwere Blutungen: Gruppe A 5,56% vs. Gruppe B 14,94%; P-Wert = 0,034; große Gefäßkomplikationen: Gruppe A 3,33% vs. 13,79%; P-Wert = 0,012).

Ein erhöhter Pulsdruck stellt somit keinen Prädiktor für einen schlechteren klinischen Outcome nach TAVI dar, ist aber mit einem häufigeren Auftreten von lebensbedrohlichen und schweren Blutungen sowie großen Gefäßkomplikationen assoziiert.

## 6 Referenzen:

1. Jeremy J. Thaden, Vuyisile T. Nkomo, Maurice Enriquez-Sarano. The Global Burden of Aortic Stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jun;56(6):565–71.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006 Sep 16;368(9540):1005–11.
3. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *Glob Cardiol Sci Pract* [Internet]. [cited 2018 Oct 5];2016(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624190/>
4. Craig R. Smith, Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011. 2011;364(23):2187–98.
5. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016 Apr 28;374(17):1609–20.
6. Voigtländer L, Seiffert M. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2018 Jul 12 [cited 2019 Jun 22];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052659/>
7. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 21;363(17):1597–607.
8. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):308–15.
9. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*. 2002 May 22;287(20):2677–83.
10. Franklin Stanley S., Gokhale Sohum S., Chow Vincent H., Larson Martin G., Levy Daniel, Vasan Ramachandran S., et al. Does Low Diastolic Blood Pressure Contribute to the Risk of Recurrent Hypertensive Cardiovascular Disease Events? *Hypertension*. 2015 Feb 1;65(2):299–305.
11. Gerd Herold und Mitarbeiter. *HEROLD Innere Medizin* (2017). 2016. 1000 p.
12. Edouard Battegay. *Differentialdiagnose Innerer Krankheiten: Vom Symptom zur Diagnose*. 21., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Thieme; 2017. 1352 p.

13. Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich. 5th ed. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1216 p.
14. Anderhuber F, Pera F, Streicher J, Waldeyer A. Waldeyer - Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band. 19., vollst. überarb. und aktual. Aufl., 19th totally rev. ed. Berlin: De Gruyter; 2012. 1195 p.
15. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 6;60(19):1854–63.
16. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005 Feb 22;111(7):920–5.
17. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H. Pathologie. 4th ed. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2008. 1392 p.
18. Ruben L. J. Osnabrugge, Darren Mylotte, Stuart J. Head, Nicolas M. Van Mieghem, Vuyisile T. Nkomo, Corinne M. LeReun, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta- analysis and modeling study. *JACC.* 2013 Sep 10;Vol.62(No.11):1002–12.
19. Baumgartner H, Walther T. Aortic stenosis [Internet]. Baumgartner H, editor. Vol. 1. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-766>
20. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. *Harrisons Manual of Medicine.* 19th ed. McGraw-Hill Education Ltd; 2016. 1232 Seiten.
21. Hans-Joachim Trappe, Hans-Peter Schuster. *EKG-Kurs für Isabel.* 6.Auflage. Thieme; 2013. 336 p.
22. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 Jan;22(1):1–23; quiz 101–2.
23. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal.* 2017 Sep 21;38(36):2739–91.
24. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, Bonow RO, Carabello BA, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by

the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):e84-231.

25. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(19):2451–96.
26. Badiani S, van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. *Current Cardiology Reports*. 2016 Jul 6;18(80).
27. Tribouilloy Christophe, Rusinaru Dan, Bohbot Yohann, Maréchaux Sylvestre, Vanoverschelde Jean-Louis, Enriquez-Sarano Maurice. How Should Very Severe Aortic Stenosis Be Defined in Asymptomatic Individuals? *Journal of the American Heart Association*. 2019 Feb 5;8(3):e011724.
28. Rosenhek Raphael, Zilberszac Robert, Schemper Michael, Czerny Martin, Mundigler Gerald, Graf Senta, et al. Natural History of Very Severe Aortic Stenosis. *Circulation*. 2010 Jan 5;121(1):151–6.
29. Peeters FECM, Kietselaer BLJH, Hilderink J, van der Linden N, Niens M, Crijs HJGM, et al. Biological variation of cardiac markers in patients with aortic valve stenosis. *Open Heart* [Internet]. 2019 May 8 [cited 2020 Apr 19];6(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6519418/>
30. Gotzmann M, Czauderna A, Aweimer A, Hehnen T, Bösche L, Lind A, et al. B-type natriuretic peptide is a strong independent predictor of long-term outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Heart Valve Dis*. 2014 Sep;23(5):537–44.
31. Schoenhagen P, Hausleiter J, Achenbach S, Desai MY, Tuzcu EM. Computed tomography in the evaluation for transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cardiovasc Diagn Ther*. 2011 Dec;1(1):44–56.
32. Pawade Tania, Clavel Marie-Annick, Tribouilloy Christophe, Dreyfus Julien, Mathieu Tiffany, Tastet Lionel, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2018 Mar 1;11(3):e007146.
33. Suzuki-Eguchi N, Murata M, Itabashi Y, Shirakawa K, Fukuda M, Endo J, et al. Prognostic value of pre-procedural left ventricular strain for clinical events after transcatheter aortic valve implantation. *PLoS One* [Internet]. 2018 Oct 11 [cited 2020 Apr 19];13(10). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181329/>
34. Shahian DM, Jacobs JP, Badhwar V, Kurlansky PA, Furnary AP, Cleveland JC, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1—Background, Design Considerations, and Model Development. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018 May 1;105(5):1411–8.

35. Collas VM, Van De Heyning CM, Paelinck BP, Rodrigus IE, Vrints CJ, Bosmans JM. Validation of transcatheter aortic valve implantation risk scores in relation to early and mid-term survival: a single-centre study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Mar;22(3):273–9.
36. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013 Aug;17(2):359–64.
37. Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, et al. Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013 May;81(6):1053–60.
38. Noyez L, Kievit PC, van Swieten HA, de Boer M-J. Cardiac operative risk evaluation: The EuroSCORE II, does it make a real difference? *Neth Heart J*. 2012 Dec;20(12):494–8.
39. Kötting J, Schiller W, Beckmann A, Schäfer E, Döbler K, Hamm C, et al. German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013 May;43(5):971–7.
40. Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, Généreux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation*. 2016 Nov 29;134(22):1766–84.
41. Liakopoulos OJ, Merkle J, Wahlers T, Choi Y-H. Chirurgische Therapie der Aortenklappenstenose. *Herz*. 2017 Sep;42(6):542–7.
42. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American Journal of Medicine*. 2017 Mar;130(3):253–63.
43. Kumar A, Paniagua D, Hira RS, Alam M, Denktase AE, Jneid H. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *Journal of Invasive Cardiology*. 2016 Aug;28(8):341–8.
44. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet*. 1986 Jan;327(8472):63–7.
45. Alain Cribier, Helene Eltchaninoff, Assaf Bash, Nicolas Borenstein, Christophe Tron, Fabrice Bauer, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation*. 2002 Nov 25;Vol 106(Issue 24):3006–8.
46. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Feb;43(4):698–703.

47. 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 Jul 26;124(4):425–33.
48. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *European Heart Journal*. 2011 Jan 2;32(2):191–7.
49. Linke A, Wenaweser P, Gerckens U, Tamburino C, Bosmans J, Bleiziffer S, et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study. *European Heart Journal*. 2014 Oct 2;35(38):2672–84.
50. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement for Inoperable Severe Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 3;366(18):1696–704.
51. Prof Samir R Kapadia, Prof Martin B Leon, Raj R. Makkar, Prof E Murat Tuzcu, Prof Lars G Svensson, Susheel Kodali, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2485–91.
52. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-Year Outcomes after Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2012 May 3;366(18):1686–95.
53. Michael J. Reardon, David H. Adams, Neal S. Kleinman, Steven J. Yakubov, Joseph S. Coselli, G. Michael Deeb, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Jul 14;66(2):113–21.
54. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jun;385(9986):2477–84.
55. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2017 Apr 6;376(14):1321–31.
56. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 02;380(18):1695–705.

57. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019 02;380(18):1706–15.
58. Pascual I, Carro A, Avanza P, Hernández-Vaquero D, Díaz R, Rozado J, et al. Vascular approaches for transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thoracic Disease*. 2017 May;9(S6):S478–87.
59. Overtchouk P, Modine T. A comparison of alternative access routes for transcatheter aortic valve implantation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. 2018 Oct 3;16(10):749–56.
60. Madigan M, Atoui R. Non-transfemoral access sites for transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thoracic Disease*. 2018 Jul;10(7):4505.
61. Arai T, Romano M, Lefèvre T, Hovasse T, Farge A, Le Houerou D, et al. Direct Comparison of Feasibility and Safety of Transfemoral Versus Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016 28;9(22):2320–5.
62. Lardizabal JA, Macon CJ, O'Neill BP, Desai H, Singh V, Martinez CA, et al. Long-term outcomes associated with the transaortic approach to transcatheter Aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jun;85(7):1226–30.
63. Keeble TR, Khokhar A, Akhtar MM, Mathur A, Weerackody R, Kennon S. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the era of transcatheter aortic valve implantation: a narrative review. *Open Heart*. 2016 Dec;3(2):e000421.
64. Gleason TG, Schindler JT, Hagberg RC, Deeb GM, Adams DH, Conte JV, et al. Subclavian/Axillary Access for Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Renders Equivalent Outcomes as Transfemoral. *Ann Thorac Surg*. 2018 Feb;105(2):477–83.
65. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012 Nov;42(5):S45-60.
66. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011 Jun 14;123(23):2736–47.
67. Yinghao Sun, Xianbao Liu, Zexin Chen, Jiaqi Fan, Jubo Jiang, Yuxin He, et al. Meta-analysis of Predictors of Early Severe Bleeding in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2017 Aug 15;120(4):655–61.

68. Sideris S, Benetos G, Toutouzas K, Drakopoulou M, Sotiropoulos E, Gatzoulis K, et al. Outcomes of Same Day Pacemaker Implantation after TAVI. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016 Jul 1;39(7):690–5.
69. Gaede L, Kim W-K, Liebetrau C, Dörr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol*. 2018 Jan 1;107(1):60–9.
70. Thirumala PD, Muluk S, Udesh R, Mehta A, Schindler J, Mulukutla S, et al. Carotid Artery Disease and Periprocedural Stroke Risk after Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2017 Jun;20(2):145.
71. Lars Jakobsen, Christian J. Terkelsen, Lars Sondergaard, Ole De Backer, Jens Aaroe, Henrik Nissen, et al. Short- and Long-Term Mortality and Stroke Risk After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2018 Jan 1;121(1):78–85.
72. Holger E, Axel S, Thomas V, Philipp K, Raimund E, H MR. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *Eurointervention Journal [Internet]*. 2012 May 15 [cited 2019 Mar 6];8(1). Available from: [https://www.pconline.com/eurointervention/48th\\_issue/volume-8/number-1/20/risk-of-stroke-after-transcatheter-aortic-valve-implantation-tavi-a-meta-analysis-of-10037-published-patients.html](https://www.pconline.com/eurointervention/48th_issue/volume-8/number-1/20/risk-of-stroke-after-transcatheter-aortic-valve-implantation-tavi-a-meta-analysis-of-10037-published-patients.html)
73. Haldenwang P, Trampisch M, Schlömicher M, Pillokeit N, Rehman A, Garstka N, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury following TA-TAVI or Minimally Invasive Aortic Valve Replacement: Which Procedure Is Less Kidney Damaging in Elderly Patients? *Thorac cardiovasc Surg*. 2014 Sep;62(06):482–8.
74. Belardi JA, Albertal M. Acute kidney injury after TAVI: Predict, detect, and prevent. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2016 Feb 15;87(3):532–3.
75. Shah K, Chaker Z, Busu T, Shah R, Osman M, Alqahtani F, et al. Meta-Analysis Comparing Renal Outcomes after Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement. Panoulas V, editor. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019 Apr 24;2019:3537256.
76. Czerwińska-Jelonkiewicz K, Michałowska I, Witkowski A, Dąbrowski M, Księżycka-Majczyńska E, Chmielak Z, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *J Thromb Thrombolysis*. 2014 May 1;37(4):490–8.
77. Van Mieghem NM, Tchetché D, Chieffo A, Dumonteil N, Messika-Zeitoun D, van der Boon RMA, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Access Site Complications With Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology*. 2012 Nov 1;110(9):1361–7.
78. Rodés-Cabau J, Gutiérrez M, Bagur R, De Larochelière R, Doyle D, Côté M, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic value of myocardial injury following

- uncomplicated transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 17;57(20):1988–99.
79. Olsen Niels Thue, De Backer Ole, Thyregod Hans G.H., Vejstrup Niels, Bundgaard Henning, Søndergaard Lars, et al. Prosthetic Valve Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions*. 2015 Apr 1;8(4):e001939.
80. Puls M, Eiffert H, Hünlich M, Schöndube F, Hasenfuß G, Seipelt R, et al. Prosthetic valve endocarditis after transcatheter aortic valve implantation: the incidence in a single-centre cohort and reflections on clinical, echocardiographic and prognostic features. *EuroIntervention*. 2013 Apr 22;8(12):1407–18.
81. Franzone A, Pilgrim T, Haynes AG, Lanz J, Asami M, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, clinical presentation and long-term outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Apr 1;19(4):398–404.
82. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, Leipsic J, Mathiassen ON, Jensen JM, et al. Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Nov 8;68(19):2059–69.
83. Patsalis P., F.m KT, Fadi A-R, Björn P, Matthias R, Daniel W, et al. Incidence, outcome and correlates of residual paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation and importance of haemodynamic assessment. *Eurointervention Journal* [Internet]. 2013 Apr 19 [cited 2019 Mar 13];8(12). Available from: [https://www.pconline.com/eurointervention/59th\\_issue/volume-8/number-12/213/incidence-outcome-and-correlates-of-residual-paravalvular-aortic-regurgitation-after-transcatheter-aortic-valve-implantation-and-importance-of-haemodynamic-assessment.html](https://www.pconline.com/eurointervention/59th_issue/volume-8/number-12/213/incidence-outcome-and-correlates-of-residual-paravalvular-aortic-regurgitation-after-transcatheter-aortic-valve-implantation-and-importance-of-haemodynamic-assessment.html)
84. Collas VM, Paelinck BP, Rodrigus IE, Vrints CJ, Bosmans JM. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) — Angiographic, echocardiographic and hemodynamic assessment in relation to one year outcome. *International Journal of Cardiology*. 2015 Sep 1;194:13–20.
85. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 19;61(11):1125–36.
86. Stähli BE, Maier W, Corti R, Lüscher TF, Jenni R, Tanner FC. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2013 Mar;3(1):15–22.
87. Soschynski M, Capilli F, Ruile P, Neumann F-J, Langer M, Krauss T. Post-TAVI Follow-Up with MDCT of the Valve Prosthesis: Technical Application, Regular Findings and Typical Local Post-Interventional Complications. *Fortschr Röntgenstr*. 2018 Jun;190(06):521–30.

88. Robert F. Schmidt, Florian Lang, Manfred Heckmann. *Physiologie des Menschen*. 31st ed. Springer Medizin Verlag; 2017. 1001 p.
89. Cheng S, Xanthakis V, Sullivan LM, Vasan RS. Blood pressure tracking over the adult life course: patterns and correlates in the Framingham heart study. *Hypertension*. 2012 Dec;60(6):1393–9.
90. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003 Jan 7;138(1):10–6.
91. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M. Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*. 2012 May 26;4(5):135–47.
92. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):634–9.
93. Vaccarino V, Holford TR, Krumholz HM. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):130–8.
94. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 Jul 27;100(4):354–60.
95. Nichols WW, Nicolini FA, Pepine CJ. Determinants of isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens Suppl*. 1992 Aug;10(6):S73-77.
96. Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Ford I, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al. Relationships Between Components of Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Hypertension. *Hypertension*. 2018;71(1):168–76.
97. Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, et al. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *European Heart Journal*. 2019 Sep 3;41(3):347–56.
98. Goudzwaard JA, Disegna E, de Ronde-Tillmans MJ, Lenzen MJ, de Jaegere PP, Mattace-Raso FU. Short-term changes of blood pressure and aortic stiffness in older patients after transcatheter aortic valve implantation. *Clin Interv Aging*. 2019 Aug 2;14:1379–86.
99. Musa TA, Uddin A, Fairbairn TA, Steadman CD, Kidambi A, Motwani M, et al. Arterial stiffness in severe aortic stenosis following Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) compared to Surgical Aortic Valve Replacement (SAVR). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014 Jan 16;16(1):O34.
100. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the

- Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.
101. Tamburino C, Barbanti M, D’Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, et al. 1-Year Outcomes After Transfemoral Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement: Results From the Italian OBSERVANT Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 Aug 18;66(7):804–12.
  102. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015 May 26;65(20):2184–94.
  103. Ussia GP, on behalf of the CoreValve Italian Registry Investigators, Barbanti M, on behalf of the CoreValve Italian Registry Investigators, Petronio AS, on behalf of the CoreValve Italian Registry Investigators, et al. Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. *European Heart Journal*. 2012 Jan 12;33(8):969–76.
  104. Halliday BP, Dworakowski R, Brickham B, Wendler O, MacCarthy P. Usefulness of Periprocedural Bleeding to Predict Outcome After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *American Journal of Cardiology*. 2012 Mar 1;109(5):724–8.
  105. Mangla A, Gupta S. Vascular complications post-transcatheter aortic valve procedures. *Indian Heart J*. 2016;68(5):724–31.
  106. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 16;55(11):1080–90.
  107. Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, et al. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011 Aug;4(8):851–8.
  108. Toggweiler S, Webb JG. Challenges in transcatheter aortic valve implantation. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13735.

