

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Der Einfluss einer periinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz und den
daraus folgenden Interventionen auf das Behandlungsergebnis und die
Prognose nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christian Praast

aus Salzwedel

Magdeburg 2017

Meiner lieben Familie
und in Andenken an meinen Großvater

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Praast, Christian:

Der Einfluss einer periinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz und den daraus folgenden Interventionen auf das Behandlungsergebnis und die Prognose nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) – Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg – 2017 – 60 Bl., 31 Abb., 24 Tab., 133 Lit., 8 Anl.

Kurzreferat

Hintergrund: Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich bei Hochrisikopatienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose als Therapie der Wahl etabliert. Die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AI) stellt eine häufige Komplikation dar und geht mit einer verschlechterten Prognose einher. Mit der Nachdehnung und der Klappe-in-Klappe stehen Möglichkeiten zur Verfügung, um eine periinterventionell auftretende AI (peri AI) im selben Eingriff zu behandeln. Ziel dieser Arbeit war es, die Indikation, Wirksamkeit und Sicherheit dieser zusätzlichen Interventionen zu untersuchen.

Methoden: Die Daten von 131 Patienten, bei denen zwischen Juni 2010 und April 2014 die Implantation einer Medtronic CoreValve® erfolgte, wurden retrospektiv analysiert. Patienten mit einer peri AI \geq II° wurden der Interventionsgruppe zugeführt, die sich wiederum in eine Nachdehnungs- und in eine Klappe-in-Klappe-Gruppe unterteilte. Komplikationen nach VARC 2 sowie die 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität wurden verglichen.

Ergebnisse: Bei 36,7% der Patienten trat direkt nach Klappenimplantation eine peri AI \geq II° auf. Insgesamt erhielten 21,4% eine alleinige Nachdehnung und 15,3% eine zweite Klappe. In 81,3% der Fälle konnte eine peri AI erfolgreich reduziert werden. Die 30-Tage-Mortalität war mit 10,7% nach Nachdehnung und mit 20% nach Klappe-in-Klappe tendenziell erhöht (vs. 4,8% in Kontrollgruppe, $p = 0,079$). Sowohl die Implantation einer zweiten Klappe (HR 2,57) als auch eine verbleibende AI \geq II° (HR 9,2) stellten sich als unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität heraus.

Schlussfolgerung: Eine verbleibende AI \geq II° sollte vermieden werden. Interventionen zur periinterventionellen AI-Reduktion sind effektiv, jedoch mit einem zusätzlichen Komplikationsrisiko verbunden. Aufgrund des besseren Risikoprofils sollte primär eine Nachdehnung versucht werden. Die Implantation einer Klappe-in-Klappe sollte Ausnahmefällen vorbehalten bleiben und kann durch den Einsatz neuerer Klappenmodelle, die eine Reposition der Klappe erlauben, vermieden werden.

Schlüsselwörter

Aortenklappenstenose, Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), paravalvuläre
Aortenklappeninsuffizienz, Nachdehnung, Klappe-in-Klappe, Komplikationen

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|------|
| Abkürzungsverzeichnis | VIII |
| Abbildungsverzeichnis | X |
| Tabellenverzeichnis | XI |
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie der Aortenklappenstenose | 1 |
| 1.2 Diagnose und natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose | 1 |
| 1.3 Therapiemöglichkeiten | 2 |
| 1.3.1 Medikamentöse Therapieansätze | 2 |
| 1.3.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz als Goldstandard | 3 |
| 1.3.3 Interventioneller Ansatz mittels Ballonvalvuloplastie..... | 3 |
| 1.3.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) als neue Behandlungsalternative..... | 4 |
| 1.4 TAVI im Überblick | 4 |
| 1.4.1 Klappenprothesen und Zugangswege | 4 |
| 1.4.2 Entscheidungsfluss zwischen chirurgischem Aortenklappenersatz und TAVI..... | 5 |
| 1.4.3 Einzug in den klinischen Alltag | 6 |
| 1.4.4 Komplikationen während und nach TAVI..... | 6 |
| 1.4.5 Stand der Forschung – Evidenz der TAVI..... | 7 |
| 1.5 Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) – eine schwerwiegende Komplikation | 8 |
| 1.5.1 Inzidenz und Entstehungsmechanismen..... | 8 |
| 1.5.2 Pathophysiologie und Auswirkungen | 9 |
| 1.6 Höhergradige AI – Interventionsmöglichkeiten | 10 |
| 1.6.1 Auswahl des Verfahrens | 10 |
| 1.6.2 Nachdehnung | 10 |
| 1.6.3 Klappe-in-Klappe | 10 |
| 1.6.4 Weitere Alternativen..... | 11 |
| 1.7 Ziel der Arbeit | 11 |
| 2 Patienten, Material und Methoden | 12 |
| 2.1 Patientenkollektiv | 12 |
| 2.2 Durchführung der TAVI-Prozedur | 12 |
| 2.3 Eigenschaften der CoreValve®-Prothese | 15 |

| | | |
|------------|--|----|
| 2.4 | Untersuchungszeitpunkte und -methoden | 16 |
| 2.4.1 | Präinterventionell..... | 17 |
| 2.4.1.1 | Klassifikationen und Risikoscores..... | 17 |
| 2.4.1.2 | Nicht-invasive Untersuchungen | 17 |
| 2.4.1.3 | Herzkatheteruntersuchung | 18 |
| 2.4.2 | Periinterventionell..... | 19 |
| 2.4.3 | Postinterventionell | 19 |
| 2.4.4 | Nachsorgeuntersuchungen | 21 |
| 2.5 | Definitionen der Endpunkte | 21 |
| 2.5.1 | Komplikationen nach VARC..... | 21 |
| 2.5.2 | Weitere Komplikationen | 24 |
| 2.5.3 | Kombinierte Endpunkte | 24 |
| 2.6 | Interventionen zur Reduktion der periinterventionellen AI | 25 |
| 2.7 | Statistische Analysen | 26 |
| 3 | Ergebnisse | 27 |
| 3.1 | Einteilung der Studiengruppen | 27 |
| 3.2 | Präinterventionelle Charakteristika | 27 |
| 3.2.1 | Klinische präinterventionelle Patientendaten..... | 27 |
| 3.2.2 | Echokardiographische präinterventionelle Daten | 29 |
| 3.3 | Periinterventionelle Charakteristika | 31 |
| 3.4 | Postinterventionelle Charakteristika | 32 |
| 3.4.1 | Komplikationen | 32 |
| 3.4.2 | Kombinierte Endpunkte | 34 |
| 3.4.3 | Echokardiographische postinterventionelle Daten..... | 35 |
| 3.5 | Entstehung, Reduktion und kurzfristige Veränderung der AI | 36 |
| 3.5.1 | Ursachen der AI-Entstehung | 36 |
| 3.5.2 | Erfolgsraten der Interventionen..... | 36 |
| 3.5.3 | Charakteristika der Patienten mit erfolgloser AI-Reduktion..... | 36 |
| 3.5.4 | Kurzfristige Veränderungen der AI..... | 37 |
| 3.6 | Mittelfristige hämodynamische und klinische Ergebnisse | 38 |
| 3.6.1 | AI im Verlauf | 38 |
| 3.6.2 | Druckgradienten im Verlauf | 39 |
| 3.6.3 | NYHA Stadien im Verlauf..... | 40 |

| | | |
|------------|--|-------|
| 3.7 | Mortalitäts-Analyse | 40 |
| 3.7.1 | Mortalität in Abhängigkeit von der post AI | 40 |
| 3.7.2 | Mortalität in Abhängigkeit von prä AI und post AI | 41 |
| 3.7.3 | Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen | 42 |
| 3.7.4 | Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen und einer verbleibenden post AI \geq II° | 43 |
| 3.7.5 | 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität im Überblick | 43 |
| 3.7.6 | Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität | 44 |
| 4 | Diskussion | 46 |
| 4.1 | Wirksamkeit und Sicherheit der TAVI | 46 |
| 4.2 | Bedeutung der AI | 46 |
| 4.2.1 | Häufigkeit und Quantifizierung der peri AI und post AI | 46 |
| 4.2.2 | Prognose bei verbleibender post AI | 47 |
| 4.2.3 | Prädiktoren der peri AI und der Notwendigkeit weiterer Maßnahmen | 47 |
| 4.3 | Interventionen zur AI-Reduktion | 48 |
| 4.3.1 | Anwendungshäufigkeit | 48 |
| 4.3.2 | Erfolgsraten und Wirksamkeit der Verfahren | 49 |
| 4.3.3 | Komplikationen und Sicherheit der Verfahren | 50 |
| 4.3.4 | Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen | 53 |
| 4.4 | Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität | 54 |
| 4.5 | Welche Patienten profitieren von einer Intervention? | 55 |
| 4.5.1 | Was verhindert einen Erfolg? | 55 |
| 4.5.2 | Einfluss einer vorbestehenden AI | 55 |
| 4.6 | Empfehlungen für den klinischen Alltag | 56 |
| 4.7 | Limitationen und Ausblick | 58 |
| 5 | Zusammenfassung | 60 |
| | Literaturverzeichnis | XII |
| | Danksagung | XXI |
| | Ehrenerklärung | XXII |
| | Darstellung des Bildungsweges | XXIII |
| | Publikationen und Kongressbeiträge | XXIV |
| | Anhang | XXV |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------|---|
| Abb. | Abbildung |
| AI | Aortenklappeninsuffizienz |
| Art. | Arterie |
| AS | Aortenklappenstenose |
| BMI | Body-Mass-Index |
| cm | Zentimeter |
| cm ² | Quadratcentimeter |
| COPD | Chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| CT | Computertomographie |
| EKs | Erythrozytenkonzentrate |
| ESC | European Society of Cardiology |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| h | hour (s) / Stunde (n) |
| HR | Hazard Ratio |
| HRST | Herzrhythmusstörung |
| Kap. | Kapitel |
| kg | Kilogramm |
| KHK | Koronare Herzkrankheit |
| KÖF | Klappenöffnungsfläche |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LVEDP | Linksventrikulärer enddiastolischer Druck |
| min | Minute (n) |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |

| | |
|--------|---|
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| m/s | Meter pro Sekunde |
| n | Anzahl |
| NYHA | New York Heart Association |
| pAVK | Periphere Arterielle Verschlusskrankheit |
| PCI | Perkutane Koronarintervention |
| peri | während des Eingriffes |
| post | nach dem Eingriff |
| prä | vor dem Eingriff |
| p-Wert | Probability-Wert / Signifikanzwert |
| STS | Society of Thoracic Surgeons |
| Tab. | Tabelle |
| TAVI | Transcather aortic valve implantation (Transkatheter-Aortenklappenimplantation) |
| TEE | Transösophageale Echokardiographie |
| TIA | Transitorische ischämische Attacke |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| V. | Vena |
| VARC | Valve Academic Research Consortium |
| vs. | versus |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Abb. 1: Medtronic CoreValve® (A) und CoreValve® Evolut R™ (B) | 5 |
| Abb. 2: Edwards SAPIEN 3 | 5 |
| Abb. 3: Indikation, Durchführung und Effekt einer Nachdehnung | 10 |
| Abb. 4: Indikation, Durchführung und Effekt einer Klappe-in-Klappe | 10 |
| Abb. 5: 18-French-Applikationssystem | 13 |
| Abb. 6: Klappensprengung der nativen Klappe (A) und Freisetzung der CoreValve®-Prothese (B)..... | 14 |
| Abb. 7: CoreValve®-Prothese während (A) und nach Beendigung (B) der Prozedur. | 14 |
| Abb. 8: Entfaltete CoreValve®-Prothese (A) und paravalvuläre Leckage am linkskoronaren Segel (B)..... | 14 |
| Abb. 9: Position und Design der CoreValve®-Prothese | 15 |
| Abb. 10: Druckkurven während hämodynamischer Messung ohne peri AI (A) und mit peri AI II° (B) | 19 |
| Abb. 11: Paravalvuläre AI nach TAVI (A) und zentrale AI vor TAVI (B) in der TEE | 20 |
| Abb. 12: Einteilung zerebrovaskulärer Ereignisse nach den VARC-Kriterien | 21 |
| Abb. 13: Implantation einer Klappe-in-Klappe | 25 |
| Abb. 14: Auftreten einer peri AI \geq II° und daraus folgende Interventionen..... | 27 |
| Abb. 15: Druckgradient ΔP_{max} in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion..... | 30 |
| Abb. 16: Komplikationen in Abhängigkeit von Interventionen | 34 |
| Abb. 17: Kurzfristige Veränderungen der AI in Abhängigkeit von Interventionen | 37 |
| Abb. 18: Veränderung der AI durch TAVI | 38 |
| Abb. 19: AI-Index in Abhängigkeit vom AI-Schweregrad vor und nach TAVI | 38 |
| Abb. 20: AI im Verlauf | 39 |
| Abb. 21: Druckgradient ΔP_{mean} im Verlauf | 39 |
| Abb. 22: NYHA Stadien im Verlauf | 40 |
| Abb. 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von der post AI | 41 |
| Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer akuten und chronischen post AI | 42 |
| Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von Interventionen..... | 42 |
| Abb. 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Interventionserfolg..... | 43 |
| Abb. 27: Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen | 44 |
| Abb. 28: Mortalität in Abhängigkeit vom Interventionserfolg..... | 44 |
| Abb. 29: Algorithmus zum intraprozeduralem Management der peri AI | 56 |
| Abb. 30: Natürlicher Verlauf einer unbehandelten AS..... | XXV |
| Abb. 31: Anwendungshäufigkeit (A) und Krankenhausletalität (B) der TAVI zwischen 2008 und 2014 .. | XXV |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|--------|
| Tab. 1: Echokardiographische Schweregradeinteilung der AS nach ESC-Empfehlungen..... | 2 |
| Tab. 2: Mortalität und Inzidenz der post AI nach TAVI in großen Registern und randomisierten Studien.. | 8 |
| Tab. 3: Klappengröße in Abhängigkeit vom Anulusdurchmesser | 15 |
| Tab. 4: Untersuchungszeitpunkte und -methoden | 16 |
| Tab. 5: Einteilung der Beschwerdesymptomatik anhand der NYHA-Klassifikation | 17 |
| Tab. 6: Einteilung von Angina pectoris Beschwerden anhand der CCS-Klassifikation | 17 |
| Tab. 7: Echokardiographische Schweregradeinteilung der AI nach den VARC-Kriterien..... | 20 |
| Tab. 8: Einteilung der Blutungskomplikationen nach den VARC-Kriterien | 22 |
| Tab. 9: Einteilung des akuten Nierenversagens nach den VARC-Kriterien | 23 |
| Tab. 10: Diagnostische Kriterien des postoperativen Delirs anhand der DSM-IV-Klassifikation | 24 |
| Tab. 11: kombinierte Endpunkte..... | 25 |
| Tab. 12: Klinische präinterventionelle Patientendaten..... | 28 |
| Tab. 13: Echokardiographische präinterventionelle Daten..... | 29 |
| Tab. 14: Periinterventionelle Charakteristika..... | 31 |
| Tab. 15: Komplikationen | 33 |
| Tab. 16: Kombinierte Endpunkte in Abhängigkeit von Interventionen | 35 |
| Tab. 17: Echokardiographische postinterventionelle Daten..... | 35 |
| Tab. 18: Unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität | 45 |
| Tab. 19: Vergleich von Patienten mit erfolgreicher und erfolgloser AI-Reduktion..... | XXVI |
| Tab. 20: Univariate Analyse der Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität..... | XXVII |
| Tab. 21: Anwendungshäufigkeit und Erfolgsrate einer Nachdehnung im Vergleich | XXVIII |
| Tab. 22: Anwendungshäufigkeit und Erfolgsrate einer zweiten Klappe im Vergleich | XXVIII |
| Tab. 23: Schrittmacher- und Schlaganfallrate sowie Mortalität nach Nachdehnung im Vergleich | XXVIII |
| Tab. 24: Schrittmacher- und Schlaganfallrate sowie Mortalität nach zweiter Klappe im Vergleich..... | XXVIII |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt in Industrieländern das häufigste Herzklappenitium des Erwachsenen dar. In einer populationsbasierten Langzeitstudie lag die Prävalenz bei insgesamt 4,9%, wobei die AS mit zunehmendem Alter gehäuft auftrat. Altersabhängig stieg die Prävalenz von 1,3% bei 60 – 69-Jährigen über 3,9% bei 70 – 79-Jährigen bis auf 9,8% bei 80 – 89-Jährigen. Die Inzidenz einer neu diagnostizierten AS betrug dabei 0,5% pro Jahr [1].

Sowohl anatomische und genetische als auch klinische Faktoren tragen zur Entstehung der AS bei [2]. In über 80% der Fälle handelt es sich um eine degenerativ-kalzifizierende Form, die durch atherosklerotische Risikofaktoren begünstigt wird [3]. Neben Alter und männlichem Geschlecht zählen Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und das Metabolische Syndrom sowie Rauchen dazu [4]. Auch ein erhöhtes Lipoprotein(a) und Störungen im Kalziumstoffwechsel können die Kalzifizierung der Aortenklappe verstärken [2].

Seltener ist eine AS auch rheumatisch (11,2%), kongenital (5,4%) oder durch eine Endokarditis (0,8%) bedingt [3]. Zwar ist die rheumatische Herzerkrankung in Europa weitestgehend verdrängt, jedoch ist sie in Entwicklungsländern noch immer für eine hohe kardial bedingte Sterblichkeit junger Menschen verantwortlich [5]. Die bikuspidale Aortenklappe ist mit einer Prävalenz von 0,5 – 2% der häufigste angeborene Herzklappenfehler und führt bereits im jüngeren Alter regelmäßig zu einer AS [6].

Die Entstehung der AS ist ein aktiver und komplexer Prozess. Ähnlich wie bei der Atherosklerose führen mechanischer Stress und die oben genannten Risikofaktoren zu Endothelschäden und Lipideinlagerungen an den Klappensegeln. Dadurch wird eine Entzündungskaskade ausgelöst, die wiederum zur Folge hat, dass die Klappe fibrosiert und kalzifiziert. Letztlich entsteht eine Verengung der Aortenklappe, die eine Druckbelastung der linken Herzkammer verursacht. Das Herz reagiert darauf mit einer konzentrischen Linksherzhypertrophie. Jedoch ist dieser Kompensationsmechanismen begrenzt, da es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot kommt [7].

1.2 Diagnose und natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose

Durch die Kompensationsmechanismen wird das Herzzeitvolumen zunächst aufrechterhalten, sodass die AS lange asymptomatisch bleiben kann. Zu den typischen Leitsymptomen gehören Angina pectoris, Dyspnoe sowie Schwindel und Synkopen. Bereits im Jahr 1968 konnten Ross et al. [8] zeigen, dass das Auftreten von Symptomen mit einer schlechten Prognose verbunden war. In Abhängigkeit von den Symptomen nahm die durchschnittliche Überlebenszeit von fünf Jahren bei Angina pectoris über drei Jahre bei Synkopen bis auf zwei Jahre bei Zeichen einer Herzinsuffizienz ab (Abb. 30 im Anhang).

Auch aktuelle Leitlinien beziffern das Gesamtüberleben nach dem Auftreten erster Symptome auf 15 – 50% nach fünf Jahren [9]. Zudem gibt es Hinweise, dass bereits eine asymptomatische AS mit hohen transvalvulären Druckgradienten mit einer schlechten Prognose einhergeht [10]. In einer anderen Studie konnten Pellikka et al. [11] zeigen, dass Patienten mit einer asymptomatischen AS nach fünf Jahren nur in einem Drittel der Fälle symptomfrei blieben. Die Wahrscheinlichkeit, in diesem Zeitraum an Herztod zu versterben oder sich einer Klappenoperation unterziehen zu müssen, lag bei 75%.

Die Echokardiographie ist der Goldstandard zur Diagnosesicherung der AS. Eine Schweregradeinteilung der AS anhand hämodynamischer Parameter ist in Tabelle 1 dargestellt. Demnach ist eine schwere AS bei normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) durch eine erhöhte Flussgeschwindigkeit > 4 m/s und einem mittleren Druckgradienten > 50 mmHg charakterisiert. Ein weiteres Kriterium ist eine Klappenöffnungsfläche < 1 cm², deren Messung zwar flussunabhängig ist, jedoch stärker durch den Untersucher beeinflusst wird [12].

Tab. 1: Echokardiographische Schweregradeinteilung der AS nach ESC-Empfehlungen

| Schweregrad | leicht | moderat | schwer |
|--|-----------|------------|--------|
| quantitative flussabhängige Parameter | | | |
| Spitzenflussgeschwindigkeit in m/s | 2,6 – 2,9 | 3 – 4 | > 4 |
| mittlerer Druckgradient ΔP_{mean} in mmHg | < 30 | 30 – 50 | > 50 |
| quantitative flussunabhängige Parameter | | | |
| Klappenöffnungsfläche in cm ² | > 1,5 | 1,5 – 1,0 | < 1,0 |
| effektive Klappenöffnungsfläche in cm ² /m ² | > 0,85 | 0,85 – 0,6 | < 0,6 |

Die effektive Klappenöffnungsfläche ergibt sich aus dem Quotienten von Klappenöffnungsfläche und Körperoberfläche.

Zusammenfassend hängt die Prognose der Patienten wesentlich von den klinischen Symptomen, dem Schweregrad der Stenose und dem Umgang des linken Ventrikels mit der Druckbelastung ab [2]. Regelmäßige Kontrollen der Progression der Erkrankung und ein rechtzeitiger Behandlungsbeginn sind von entscheidender Bedeutung. Spätestens bei symptomatischer AS sollte eine Therapie erfolgen.

1.3 Therapiemöglichkeiten

1.3.1 Medikamentöse Therapieansätze

Obwohl es die Pathogenese der AS vermuten lassen könnte, gibt es bisher keinen medikamentösen Therapieansatz, der langfristig die Progression der Erkrankung aufhalten kann. Beispielsweise vermag eine adäquate Lipidsenkung mittels Statintherapie nicht, das Fortschreiten der AS zu verhindern [13]. Die Behandlung einer begleitenden Herzinsuffizienz erfolgt supportiv, wobei Betablocker, Diuretika und Herzglykoside zum Einsatz kommen. Die Gabe von ACE-Hemmern ist bei AS aufgrund der Gefahr einer verminderten Perfusion der Koronargefäße und einer Hypotonie relativ kontraindiziert. Dennoch gibt es

Hinweise, dass ACE-Hemmer bei erhaltener linkventrikulärer Funktion sicher eingesetzt werden und die Beschwerdesymptomatik deutlich vermindern können [14]. In einer großen Beobachtungsstudie konnte unter der Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensinrezeptorblockern sogar ein verbessertes Überleben nachgewiesen werden. Letztendlich liegt dem Krankheitsbild jedoch ein mechanisches Problem zugrunde, sodass ein Klappenersatz die einzige kurative Therapie darstellt [15].

1.3.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz als Goldstandard

Seit über 50 Jahren gilt der offene chirurgische Aortenklappenersatz als Therapie der Wahl. Das mittlerweile sehr gut evaluierte Verfahren zeigt sehr gute hämodynamische und funktionelle Ergebnisse. Da der Eingriff die Eröffnung des Brustkorbs und den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfordert, ist er mit einem vergleichsweise hohen Operationsrisiko verbunden. Vorteile des Verfahrens sind, dass es die komplette Entfernung der verkalkten Klappe ermöglicht und mit einer Bypassanlage kombiniert werden kann. Zudem wurden bereits minimalinvasive Verfahren und spezielle nahtlose Klappen entwickelt, die eine verkürzte OP-Zeit ermöglichen [16].

Selten treten schwerwiegende Komplikationen auf, wobei die Krankenhausletalität mit etwa 3% bei alleinigem Klappenersatz sowie rund 5% bei kombinierter Bypassanlage angesichts des geschilderten natürlichen Krankheitsverlaufs akzeptabel erscheint [17]. In einer großen Langzeitstudie von Hammermeister et al. [18] zeigten sowohl mechanische als auch biologische Klappen gute Langzeitergebnisse mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von circa 70%. Aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos werden jedoch ein Drittel aller über 75-Jährigen, die an einer schweren symptomatischen AS leiden, für einen chirurgischen Klappenersatz abgelehnt. Hauptgründe hierfür sind ein hohes Alter, eine eingeschränkte Ventrikelfunktion und schwerwiegende Begleiterkrankungen [19].

1.3.3 Interventioneller Ansatz mittels Ballonvalvuloplastie

Für konventionell inoperable Patienten wurde Mitte der 1980er Jahre erstmals die sogenannte Ballonvalvuloplastie eingesetzt [20]. Dabei werden die verkalkte Klappe mithilfe eines Ballons aufgedehnt und fusionierte Klappenkommissuren voneinander getrennt, wodurch die Klappenbeweglichkeit verbessert wird. Durch diese Klappensprengung kann eine Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche um durchschnittlich 0,4 cm² und eine Halbierung des Druckgradienten erreicht werden. Doch meist hält die Symptomverbesserung aufgrund einer schnellen Re-Stenosierung nur wenige Monate an [21].

Unerwünschte ernsthafte Komplikationen treten in circa 15% der Fälle auf. Zu ihnen zählen unter anderem Schlaganfälle, Herzrhythmusstörungen, eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz sowie schwerwiegende vaskuläre Komplikationen [22]. Ein umfangreiches Ballonvalvuloplastieregister

bezahlte die kardiovaskuläre Krankenhausmortalität auf 8% [23]. Das Langzeitüberleben ist mit 55% nach einem Jahr und 23% nach drei Jahren jedoch nicht zufriedenstellend [24]. Neben der konservativen Behandlung von Patienten mit schwerer AS liegt die Bedeutung des Verfahrens vor allem in der Überbrückung symptomatischer Hochrisikopatienten bis zum endgültigen Klappenersatz. Mittlerweile erhält der größte Teil dieser Patienten die neue Klappe durch eine transkutane kathetergestützte Implantation [25].

1.3.4 TAVI als neue Behandlungsalternative

Durch die Entwicklung eines Stents, in dem eine biologische Klappe montiert ist, konnte 2002 die erste erfolgreiche kathetergestützte Aortenklappenimplantation erfolgen. Dabei wird die Prothese auf einen Katheter geladen und unter Durchleuchtung in Aortenposition gebracht. Die Implantation wird minimal-invasiv über einen arteriellen Zugang und bei schlagendem Herz ohne Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Dies erlaubt kürzere OP-Zeiten und ermöglicht eine schnellere Erholung der Patienten. Die alte Klappe verbleibt im Körper und wird durch die Entfaltung der Prothese an die Gefäßwand gedrückt [26].

Zwischen 2003 und 2008 erfolgten Multicenter-Machbarkeitsstudien, die eine hohe prozedurale Erfolgsrate zeigten, wobei die 30-Tage-Mortalität bei etwa 10 – 15% lag. In kurzer Zeit etablierte sich dieses neue Verfahren als Behandlungsalternative für multimorbide und inoperable Hochrisikopatienten. Sowohl die Prozedur als auch die implantierten Klappen wurden in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt [27].

1.4 TAVI im Überblick

1.4.1 Klappenprothesen und Zugangswege

Seit 2007 befinden sich nach ihrer CE-Zulassung in Europa mit der Edwards SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) und Medtronic CoreValve® (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) zwei Klappentypen in breiter klinischer Anwendung, die sich hinsichtlich Design, Größe und Freisetzungsmechanismus unterscheiden. Die Edwards-SAPIEN-Prothese besteht aus einem Stent, der eine trikuspidale Klappe aus Rinderperikard enthält. Die Prothese wird auf einen speziellen Ballonkatheter montiert und durch Ballondilatation unterhalb der Koronarabgänge entfaltet [28]. Bei der CoreValve®-Prothese wird eine trikuspidale Klappe aus Schweineperikard in einen Nitinolstent eingenäht, der sich temperaturabhängig ausdehnt. Für die Implantation wird die selbstexpandierende Eigenschaft genutzt, wobei die Prothese vom linksventrikulären Ausflusstrakt bis zur Aortenwurzel reicht [29]. Die speziellen Konstruktionen erlauben durch ihre Radialkraft eine Fixierung der Klappe. Die Funktionen der umliegenden Strukturen wie die Koronarostien und das Erregungsleitungssystem sollten möglichst nicht beeinträchtigt werden.

In den letzten Jahren wurden die Klappenmodelle kontinuierlich weiterentwickelt, was die Komplikationsraten unter anderem durch geringere Katheterdurchmesser und ein verbessertes Klappendesign reduzierte. Die CoreValve® Evolut R™ (Abb. 1 B) als Weiterentwicklung der CoreValve® (Abb. 1 A) kann repositioniert und geborgen werden. Zudem wurde diese Klappe um 10 mm verkürzt, um Störungen des Erregungsleitungssystems zu vermindern und einen besseren Sitz der Klappe am Aortenannulus zu ermöglichen. Die derzeit eingesetzte ballonexpandierende Edwards-Prothese ist die Edwards SAPIEN 3 (Abb. 2), die als Nachfolgemodell der Edwards SAPIEN XT eine äußere Einfassung aus Polyethylenterephthalat enthält, um einen paravalvulären Blutrückfluss zu vermeiden. Mittlerweile gibt es ein breites Spektrum weiterer verschiedener TAVI-Prothesen, wobei Größen von 20 – 31 mm erhältlich sind [30].

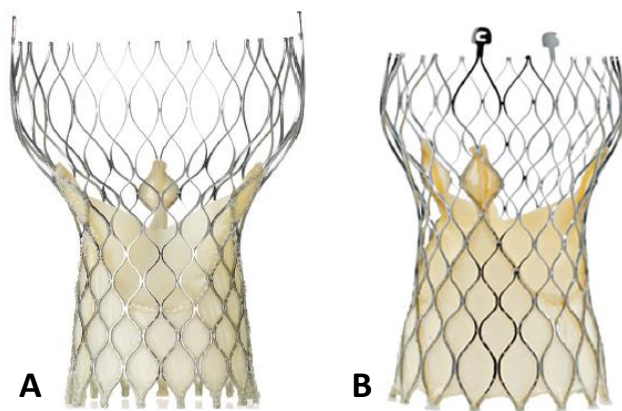


Abb. 1: Medtronic CoreValve® (A) und CoreValve® Evolut R™ (B)
 Quelle: Medtronic: <http://www.corevalve.com/us/product/index.htm>, Stand 15.03.2017



Abb. 2: Edwards SAPIEN 3
 Quelle: Edwards Lifesciences: <http://www.edwards.com/gb/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>, Stand 15.03.2017

Angesichts der guten Zugänglichkeit und der geringeren Invasivität erfolgen etwa 75% der Prozeduren in Europa über einen transfemorale Zugang. Aufgrund von Knickbildungen, zu geringen Gefäßdurchmessern bei vorbestehender pAVK oder das Vorhandensein einer Porzellanaorta muss jedoch oft auf alternative Zugangswege zurückgegriffen werden. In diesem Fall findet der transapikale Zugang über die Herzspitze mittels Minithorakotomie am häufigsten Anwendung. Aufgrund ihrer Nähe zum Herzen wird auch die Art. subclavia regelmäßig als Zugangsweg genutzt [31].

1.4.2 Entscheidungsfluss zwischen chirurgischem Aortenklappenersatz und TAVI

Die Entscheidung, welches Verfahren angewendet wird, sollte in Rücksprache mit dem Patienten im Sinne eines „shared decision making“ von einem interdisziplinären Herzteam getroffen werden. Dieses setzt sich aus interventionellen Kardiologen, Herz-Thorax-Chirurgen und Anästhesisten zusammen. Durch eine geeignete Patientenauswahl und eine genaue Planung der Prozedur kann das Outcome der Patienten verbessert werden [32]. Um die frühe Mortalität nach Herzoperationen einschätzen zu

können, wurden verschiedene Risikoscores entwickelt [33, 34]. Bei einem STS-Score > 10% oder einem logistischen EuroSCORE > 20% werden Patienten meist für einen chirurgischen Klappenersatz abgelehnt, sodass die Indikation für eine TAVI geprüft werden sollte. Diese Patienten haben oft spezielle Risikofaktoren wie eine Porzellanaorta oder eine vorausgegangene Bestrahlung der Brustwand. Hierfür müssen noch verlässliche Risikoscores entwickelt und evaluiert werden, die auf das neue Patientenklientel der TAVI angepasst sind und auch Langzeitergebnisse mit einbeziehen [35]. Um eine ausreichende Prozessqualität und –sicherheit zu gewährleisten, unterliegen TAVI-Zentren Empfehlungen wie beispielsweise das Vorhandensein einer Herzchirurgie sowie die Teilnahme an Registern [36].

1.4.3 Einzug in den klinischen Alltag

In Deutschland wurde ein nationales Aortenklappenregister etabliert, um die Sicherheit und Wirksamkeit dieses neuen Therapieverfahrens in einer breiten Patientenschicht zu überprüfen. Andererseits erlaubt es eine interne Qualitätssicherung in den einzelnen Kliniken [37]. Die Zahl der TAVI-Prozeduren in Deutschland stieg zwischen 2008 und 2014 von 637 auf 13264 rasant an (Abb. 31 A im Anhang). Während dieser Zeit konnte die Krankenhausletalität bei TAVI von 10,4% auf 4,2% deutlich gesenkt werden (Abb. 31 B im Anhang) [38]. Angesichts des demographischen Wandels wird der Bevölkerungsanteil alter Menschen weiter zu nehmen, sodass sowohl die Prävalenz der AS als auch der Bedarf am minimalinvasiven Klappenersatz steigen werden [39].

1.4.4 Komplikationen während und nach TAVI

Mittlerweile haben die sogenannten VARC-Kriterien (VARC - Valve Academic Research Consortium) Einzug in den klinischen Alltag erhalten. Sie wurden entwickelt, um zu gewährleisten, dass Forschungsergebnisse zuverlässig, vergleichbar und einheitlich analysiert werden können. Zu möglichen Komplikationen, die in den VARC-Kriterien definiert wurden, zählen Herzinfarkt, Schlaganfall, Blutungen, Gefäßkomplikationen, Herzrhythmusstörungen mit möglicher Schrittmachernotwendigkeit sowie akutes Nierenversagen. Zusätzlich wird eine Prothesendysfunktion genau beschrieben, die durch eine Restenose oder residuale Aortenklappeninsuffizienz gekennzeichnet ist [40].

Weitere seltene, jedoch schwerwiegende Komplikationen sind eine Obstruktion der Koronararterien, eine Herzbeutel tamponade sowie eine Anulusruptur und eine Aortendissektion. Zu den technischen Komplikationen gehören unter anderem die Klappendislokation und die Embolisation einer Klappe. Diese ernstesten Komplikationen können eine Konversion zur offenen OP erforderlich machen. Insgesamt hat die Komplikationsrate in den letzten Jahren abgenommen [41].

1.4.5 Stand der Forschung – Evidenz der TAVI

Die erste randomisierte Studie, die die transkutane Klappenimplantation einer Edwards SAPIEN mit anderen Therapieoptionen verglichen hat, ist die PARTNER-Studie (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve). Bei inoperablen Patienten in der Kohorte B konnte die Überlegenheit der TAVI gegenüber der konservativen Behandlung, die aus medikamentöser Therapie und gegebenenfalls einer Ballonvalvuloplastie bestand, belegt werden. Trotz einer höheren Rate an Schlaganfällen (5,0% vs. 1,1%, $p = 0,06$) und major vaskulären Komplikationen (16,2% vs. 1,1%, $p < 0,001$) in den ersten 30 Tagen zeigte sich in der TAVI-Gruppe eine deutlich geringere 1-Jahres-Mortalität (30,7% vs. 50,7%, $p < 0,001$). Patienten, die eine TAVI erhielten, zeigten zudem weniger Symptome nach einem Jahr (NYHA I oder II 74,8% vs. 42%, $p < 0,001$) [42].

In der Kohorte A wurden der konventionelle chirurgische und der transkutane Klappenersatz bei Hochrisikopatienten verglichen, wobei die TAVI nicht unterlegen war. So unterschieden sich die 1-Jahres-Mortalität (24,2% bei TAVI vs. 26,8%, $p = 0,44$) und die Rate an Schlaganfällen (3,8% bei TAVI vs. 2,1%, $p = 0,20$) nicht. Major vaskuläre Komplikationen traten häufiger nach TAVI auf (11% vs. 3,2%, $p < 0,001$), wohingegen der chirurgische Klappenersatz vermehrt mit major Blutungen einherging (9,3% vs. 19,5%, $p < 0,001$). Eine häufige Komplikation nach TAVI war eine moderate oder schwere paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (12,2% vs. 0,9%, $p < 0,001$) [43]. In beiden Kohorten konnte in der TAVI-Gruppe echokardiographisch eine signifikante Verminderung der Druckgradienten und eine Vergrößerung der Klappenöffnungsfläche nachgewiesen werden.

Auswertungen des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) zeigten ein sehr gutes Outcome der konventionellen OP bei Patienten mit geringem bis mittlerem Risiko. Die katheterbasierte Klappenimplantation wird als Alternative für ältere und Hochrisiko-Patienten empfohlen [44]. Kürzlich hat die PARTNER-2-Studie gezeigt, dass die TAVI bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko dem konventionellen Aortenklappenersatz nicht unterlegen ist, sodass eine weitere Ausbreitung der TAVI zu erwarten ist [45]. Auch die Analysen weiterer Registerdaten sowie randomisierter Studien bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit des Verfahrens. Tabelle 2 gibt einen Überblick dieser Studien, in denen die 30-Tage- und die 1-Jahres-Mortalität zwischen 3,4% und 9,7% bzw. zwischen 12,3% und 30,7% liegen.

Durch die TAVI verlängert sich nicht nur die Überlebenszeit, sondern die Patienten profitieren auch von einer reduzierten Symptomatik und einer verbesserten Lebensqualität [52]. Dies spiegelt sich in einer guten Patientenzufriedenheit wider [44]. Auch nach fünf Jahren zeigten sich zwischen transkutaner Implantation einer Edwards-SAPIEN-Klappe und chirurgischem Klappenersatz vergleichbare Langzeitergebnisse mit einer 5-Jahres-Mortalität von 67,8% nach TAVI vs. 62,4% ($p = 0,76$). Allerdings trat nach TAVI häufiger eine postinterventionelle $AI \geq II^\circ$ auf (14% vs. 1%, $p < 0,0001$) [53].

Tab. 2: Mortalität und Inzidenz der post AI nach TAVI in großen Registern und randomisierten Studien

| Studie/ Register | n | Prothesentyp | 30-Tage-Mortalität | 1-Jahres-Mortalität | post AI \geq II° |
|-------------------------|------|--|--------------------|---------------------|--------------------|
| PARTNER A [43] | 348 | 100% ES | 3,4% | 24,2% | 12,2% |
| PARTNER B [42] | 179 | 100% ES | 5,0% | 30,7% | 13,2% |
| PARTNER 2 [45] | 1011 | 100% ES | 3,9% | 12,3% | 3,7% |
| GARY [44] | 3875 | 53% ES, 42% CV, 5% andere ¹ | 7,1% | 25,3% | 6,2% |
| FRANCE 2 [46] | 3195 | 70% ES, 30% CV | 9,7% | 24,0% | 16,5% |
| UK-TAVI [47] | 870 | 48% ES, 52% CV | 7,1% | 21,4% | 13,6% |
| Italien [48] | 663 | 100% CV | 5,4% | 15,0% | 21,0% |
| STS/ACC TVT [49] | 7710 | 100% ES | 7,6% | - | 8,5% |
| SOURCE [50] | 1038 | 100% ES | 6,7% | 23,9% | 1,9% (schwer) |
| ADVANCE [51] | 1015 | 100% CV | 4,5% | 17,9% | 15,6% |

PARTNER – Placement of AoRTic TraNscathetER Valve, GARY – German Aortic Valve Registry, STS/ACC TVT – Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy, SOURCE – Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome, ES – Edwards-SAPIEN-Prothese, CV – CoreValve-Prothese, ¹beinhaltet ACCURATE TA und JenaValve.

1.5 Die Aortenklappeninsuffizienz – eine schwerwiegende Komplikation

1.5.1 Inzidenz und Entstehungsmechanismen

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass nach TAVI die Häufigkeit einer moderaten oder schweren postinterventionellen AI (post AI) zwischen 3,7% und 21% liegt. In einer großen Metaanalyse von Athappan et al. [54] trat eine post AI bei durchschnittlich 64,2% aller Patienten auf, wovon insgesamt 11,7% eine post AI \geq II° aufwiesen.

Nach TAVI muss zwischen einer zentralen und einer paravalvulären AI unterschieden werden. Eine zentrale AI entsteht durch undichte Klappensegel. Sie tritt seltener und meist nur mit mildem Ausprägungsgrad auf [55]. Häufiger fließt das Blut jedoch an der Prothese vorbei zurück in den Ventrikel, was als paravalvuläre AI bezeichnet wird. Neben dem Ausmaß der Kalzifizierung spielen der Typ, die Größe und die Positionierung der Prothese bei der Entstehung einer paravalvulären AI eine große Rolle [56].

Ursachen einer paravalvulären AI

Mithilfe des Agatston-Kalzium-Scores kann der Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe bestimmt und eine paravalvuläre AI vorhergesagt werden [57]. Sowohl der Ausprägungsgrad als auch die Lokalisation der Kalkdepots an der Aortenwand und den Klappenkommissuren korrelieren mit dem Ausmaß der AI [58].

In einer prospektiven Studie, die durch Matching wichtiger anatomischer und hämodynamischer Parameter einen direkten Vergleich zwischen Edwards-SAPIEN und CoreValve®-Prothese erlaubte, trat

eine post AI \geq II° häufiger nach Implantation einer CoreValve®-Klappe auf (39% vs. 22%, $p = 0,001$) [59]. Diesen Sachverhalt bestätigen auch Analysen der Registerdaten [44, 47, 60].

Die korrekte Messung des meist leicht elliptischen Anulus und die passende Auswahl der Klappengröße haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entstehung einer AI. Dabei ist vor allem die Implantation einer zu kleinen Klappe von Bedeutung. So geht ein niedriger Cover-Index, der auf ein Missverhältnis zwischen Anulus- und Klappengröße hinweist, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer post AI \geq II° einher [61]. Mithilfe einer dreidimensionalen CT-gestützten Vermessung des Anulus konnten Willson et al. [62] eine paravalvuläre AI \geq II° vorhersagen. Eine zu kleine Klappe erhöht die Gefahr der Klappenmigration, die ebenfalls mit der AI-Entstehung in Zusammenhang steht. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine zu tiefe oder zu hohe Implantation der Klappe die Entstehung einer AI begünstigt [63-65].

Ursachen einer zentralen AI

Eine valvuläre AI kann durch Schädigung der Klappensegel während der Prozedur hervorgerufen werden. Bei Implantation einer zu großen Klappe kann es zu einer unvollständigen Entfaltung kommen, was durch fehlerhaftes Aufspannen der Klappensegel möglicherweise zu einer zentralen AI führt [66]. Als weitere Ursachen einer zentralen AI werden eine mehr elliptische Entfaltung sowie eine Fehlpositionierung der Klappe diskutiert [55].

1.5.2 Pathophysiologie und Auswirkungen

Eine sich langsam entwickelnde chronische AI führt zu einer kombinierten Volumen- und Druckbelastung. Die Volumenbelastung ist durch den Blutrückstrom in den Ventrikel während der Diastole bedingt. Da durch das Pendelblut auch das Auswurfvolumen erhöht ist, kommt es zu einem systolischen Bluthochdruck, der mit einer Druckbelastung einhergeht. Das Herz kompensiert dies mit einer exzentrischen Linksherzhypertrophie, sodass der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) zunächst im Normalbereich bleibt [67].

Dagegen ist der linke Ventrikel bei einer akuten AI nicht in der Lage, das Schlagvolumen aufrechtzuerhalten. Zusätzlich erhöht sich der LVEDP. Die Folge ist ein Vorwärts- und Rückwärtsversagen mit der Maximalform des kardiogenen Schocks. Eine moderate AI kann anfangs eventuell besser kompensiert werden, resultiert jedoch häufig in einer Herzdilatation und anhaltenden Beschwerden. Die Kompensationsmechanismen sind durch die eingangs beschriebenen Veränderungen bei vorbestehender schwerer AS stark eingeschränkt [68].

Es gibt Evidenz dafür, dass die post AI \geq II° ein unabhängiger Prädiktor sowohl für die Krankenhausletalität [69] als auch für die Langzeitmortalität ist [70-72]. Zusätzlich geht eine post AI \geq II° häufiger mit anhaltenden Beschwerden einher [73]. Daher sollte eine post AI verhindert werden.

1.6 Höhergradige AI – Interventionsmöglichkeiten

1.6.1 Auswahl des Verfahrens

Tritt periinterventionell nach Implantation der Klappe eine AI auf, so gibt es Möglichkeiten, diese noch während des Eingriffs zu behandeln. Hierfür wurden bisher jedoch weder klare Indikationen noch ein einheitlicher Handlungsalgorithmus etabliert. Die Auswahl des Verfahrens hängt vor allem vom Schweregrad und von der Ursache der AI ab [74, 75].

1.6.2 Nachdehnung

Vor allem bei unzureichender Expansion der Klappe aufgrund starker Verkalkung kann eine Nachdehnung helfen, die Entfaltung der Klappe zu verbessern und paravalvuläre Leckagen abzudichten. Dazu sollte die Klappe korrekt positioniert sein [76]. In Abbildung 3 ist dieses Vorgehen dargestellt [77].

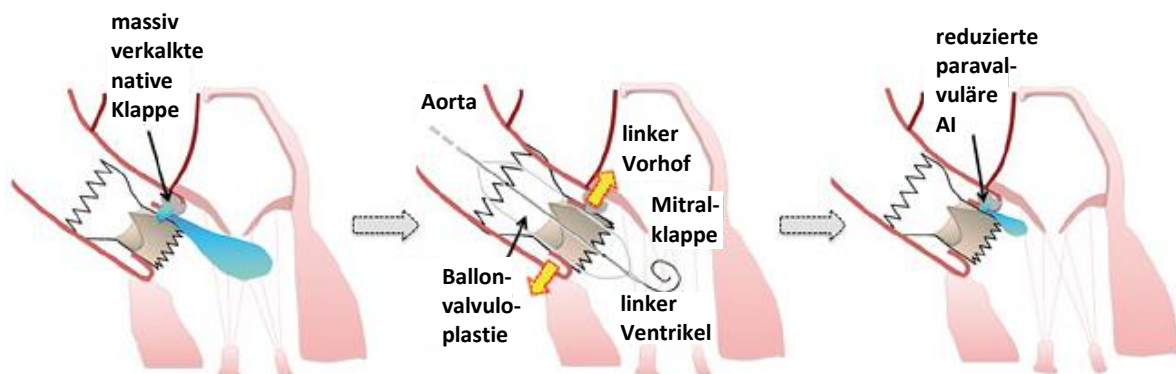


Abb. 3: Indikation, Durchführung und Effekt einer Nachdehnung

Kalkdepots können zu einer unzureichenden Expansion und schlechten Abdichtung der Prothese führen. Eine Nachdehnung kann durch eine verbesserte Entfaltung der Klappe eine paravalvuläre AI reduzieren. Modifiziert nach Stundl et al. [77].

1.6.3 Klappe-in-Klappe

Führt eine suboptimale Positionierung – zu hoch oder zu tief – zu einer inkompletten Anlagerung der Klappe an den Anulus und zu einem paravalvulären Rückfluss, kommt das Klappe-in-Klappe-Verfahren in Betracht (Abb. 4). Auch eine zentrale AI kann durch eine zweite Klappe behandelt werden [76].

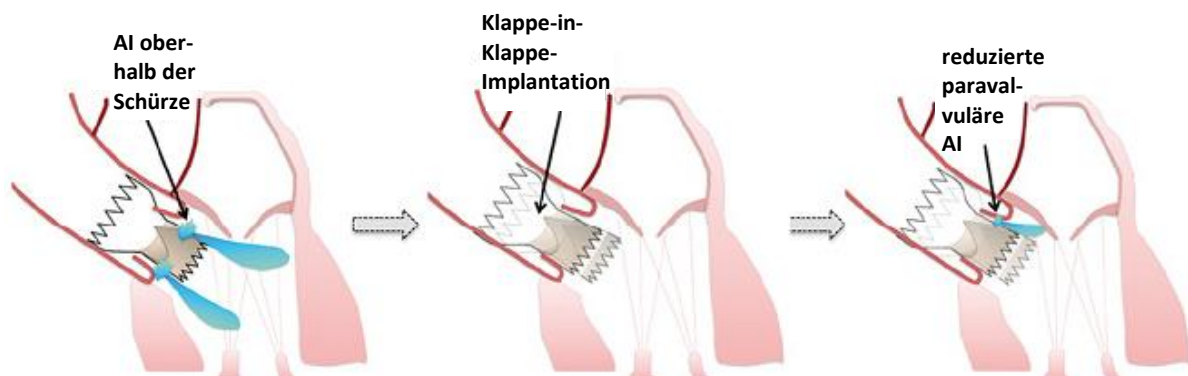


Abb. 4: Indikation, Durchführung und Effekt einer Klappe-in-Klappe

Die zu tief implantierte Prothese hat eine beträchtliche paravalvulären AI zur Folge. Diese kann durch eine zweite etwas höher platzierte Klappe reduziert werden. Modifiziert nach Stundl et al. [77].

1.6.4 Weitere Alternativen

Wenn eine dislozierte CoreValve®-Prothese noch nicht vollständig entfaltet ist und sich noch partiell auf dem Katheter befindet, kann versucht werden, die Klappe zu bergen und neu zu implantieren. Hat sich eine zu tief implantierte Klappe bereits vollständig entfaltet, so kann mittels eines speziellen „Snare-Katheters“ die Klappe möglicherweise repositioniert werden. Allerdings ist die Klappe hierfür nicht vorgesehen, sodass diese beiden Techniken mit Vorsicht angewendet werden sollten [78].

Der Verschluss einer paravalvulären Leckage nach chirurgischem Klappenersatz wird zunehmend mit besonderen Devices wie dem Amplatzer Vascular Plug durchgeführt [79], was prinzipiell auch für einen gut lokalisierten paravalvulären Rückfluss nach TAVI infrage kommt [80].

1.7 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollte zunächst die Häufigkeit und der negative Einfluss einer verbleibenden höhergradigen post AI auf das Outcome bestätigt werden. Außerdem galt es mögliche Prädiktoren für die Entstehung einer periinterventionell auftretenden AI (peri AI) zu identifizieren.

Hierbei wurden sowohl Patienten mit bzw. ohne peri AI \geq II° als auch die verschiedenen Interventionen zur Reduktion der peri AI untereinander verglichen. Im Mittelpunkt standen die Nachdehnung und die Implantation einer zweiten Klappe, deren Sicherheit und Wirksamkeit bei der Reduktion einer peri AI geprüft werden sollte. Dabei lag das Augenmerk auf besonderen Komplikationen, die mit den beiden Maßnahmen verbunden sein könnten. Dazu zählten beispielsweise zerebrovaskuläre Ereignisse, Herzrhythmusstörungen, ein Verschluss der Koronarostien oder ein akutes Nierenversagen.

Des Weiteren galt es, mögliche Ursachen für den ausbleibenden Erfolg einer Nachdehnung oder Klappe-in-Klappe zu ermitteln. Zudem wurde der hämodynamische und klinische Verlauf nach den beiden Interventionen eruiert.

Ziel war es, Patienten zu identifizieren, die von einer zusätzlichen Intervention profitieren können, wobei der Einfluss einer vorbestehenden AI (prä AI) mit einbezogen werden sollte.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juni 2010 bis April 2014 wurde bei insgesamt 131 Patienten mit schwerer AS eine TAVI durchgeführt. Bei diesen Patienten handelte es sich um Hochrisikopatienten, für die ein offener Aortenklappenersatz aufgrund eines zu großen Operationsrisikos nicht in Frage kam. Der Entscheid zum transkutanen Klappenersatz erfolgte durch ein interdisziplinäres Herzteam. Für Patienten mit AS wurde in der Uniklinik Magdeburg eigens eine Aortenklappensprechstunde ins Leben gerufen, welche eine langfristige Betreuung der Patienten sowie die Re-Evaluation im zeitlichen Verlauf ermöglicht.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) [37]. Nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Patienten wurden Daten aus der Patientenakte und der elektronischen Klinikdatenbank in das Register eingepflegt. In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde auf anonymisierte Behandlungsdaten zurückgegriffen.

Einschluss- und Ausschlusskriterien

In die Datenauswertung wurden alle Patienten konsekutiv eingeschlossen, bei denen aufgrund einer valvulären AS oder eines kombiniertes Aortenklappenvitiums eine transkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation im oben genannten Zeitraum durchgeführt wurde. Alle Patienten erhielten eine Medtronic CoreValve®-Prothese in den Größen 26, 29 oder 31 mm. Patienten, bei denen keine Einwilligung zur Erhebung und Nachverfolgung der Daten vorlag, wurden nicht berücksichtigt.

2.2 Durchführung der TAVI-Prozedur

Alle Eingriffe wurden im Herzkatheterlabor der Uniklinik Magdeburg durchgeführt. Für den Fall schwerwiegender Komplikationen konnte eine Konversion zur offenen OP in der direkt angegliederten Herzchirurgie stattfinden. Je nach Begleiterkrankungen und individuellem Risiko kann der Eingriff in Analgosedierung oder Vollnarkose durchgeführt werden. Ab Fallzahl 86 erfolgte der Eingriff standardmäßig in Allgemeinanästhesie. Während der Intervention wurden die Patienten heparinisiert. Die medikamentöse Einstellung, die Kreislaufüberwachung sowie die Einleitung und Aufrechterhaltung der Analgosedierung bzw. Intubationsnarkose gewährleisteten Kollegen der Anästhesie. Sie übernahmen ebenso die Einschwemmung einer temporären Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel über die V. jugularis interna für die spätere schnelle rechtsventrikuläre Stimulation.

Die Implantation der Prothese erfolgte auf direktem retrogradem transarteriellem Weg. Bei adäquaten Gefäßverhältnissen wurde der transfemorale Zugang genutzt. Andernfalls kam der axilläre Weg über die Art. subclavia zur Anwendung. Während ein Team beide Leisten bzw. die linke Art. subclavia für den Katheterzugang vorbereitete, wurde die CoreValve®-Prothese durch ein zweites Team in 6°C kaltem

Wasser mithilfe eines vorgeformten Trichters zusammen gefaltet und auf den Führungskatheter geladen. Die rechte Art. femoralis wurde bevorzugt als Zugang verwendet, wobei für das CoreValve®-Applikationssystem (Abb. 5) eine 18-French-Schleuse erforderlich ist. Über die kontralaterale Art. femoralis wurde ein weiterer 6-French-Katheter eingeführt, der unter anderem der Kontrastmittelapplikation diente.



Abb. 5: 18-French-Applikationssystem

Abbildung von Medtronic GmbH zur Verfügung gestellt.

Bei nahezu allen Patienten ging der Klappenimplantation eine Ballonvalvuloplastie voraus, um die verkalkte Klappe aufzudehnen. Die Ballonvalvuloplastie wurde unter rechtsventrikulärer tachykarder Stimulierung mit einer Herzfrequenz zwischen 180-220/min durchgeführt. Durch dieses „rapid pacing“ wird das Auswurfvolumen des Herzens kurzzeitig stark reduziert, um eine stabile Position des Ballons zu gewährleisten. Der Ballon wird dabei mit Kontrastmittel insuffliert, sodass er in der Röntgen-Durchleuchtung sichtbar wird (Abb. 6A).

Bei einem Großteil der Patienten wurde während der Klappenimplantation ebenfalls ein „rapid pacing“ durchgeführt. Die Freisetzung der CoreValve®-Prothese erfolgte zur Lagekontrolle unter Durchleuchtung (Abb. 6B). Um die Klappe korrekt zu positionieren, kann die Freisetzung im ersten und im letzten Drittel kurzzeitig gestoppt werden (Abb. 7A). Im mittleren Drittel muss die Klappe jedoch zügig freigesetzt werden, da hier kein ausreichender Blutdruck aufrechterhalten wird. Die Prothese drückt die native Klappe an die Gefäßwand und wird so platziert, dass sich etwa 1/10 bis 2/10 der gesamten Länge im Ausflusstrakt des linken Ventrikels befinden (Abb. 7B).

In einer abschließenden Aortographie wurde geprüft, ob die Koronardurchblutung weiterhin gewährleistet ist und ob paravalvuläre Leckagen entstanden sind. Außerdem wurden Schädigungen der Aorta ausgeschlossen (Abb. 8A und B). Bei gutem Ergebnis wurde das Applikationssystem sowie die 18-French-Schleuse entfernt und der Zugang anfangs mittels Gefäßverschlussystem (Prostar XL®, Abbott Vascular Inc., Chicago, Illinois, USA) und ab Fallzahl 41 nahezu ausschließlich durch einen Gefäßchirurgen verschlossen. Wegen der möglichen Schädigung des Erregungsleitungssystems wurde der temporäre Schrittmacher für 48 h belassen. Je nach Zustand wurden die Patienten zunächst auf der Intensivstation oder Intermediate Care Station (IMC) überwacht. Alle Patienten erhielten Clopidogrel 75 mg täglich für mindestens drei Monate sowie Acetylsalicylsäure 100 mg täglich lebenslang.

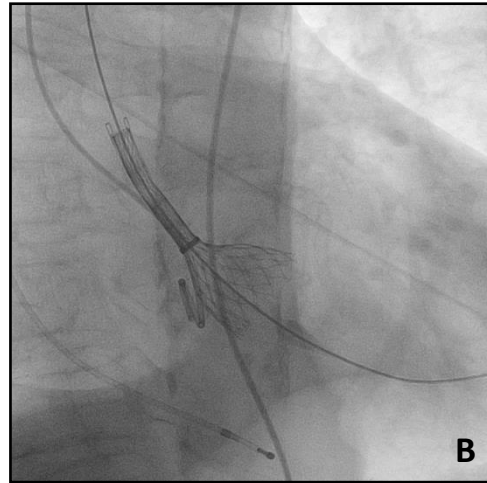
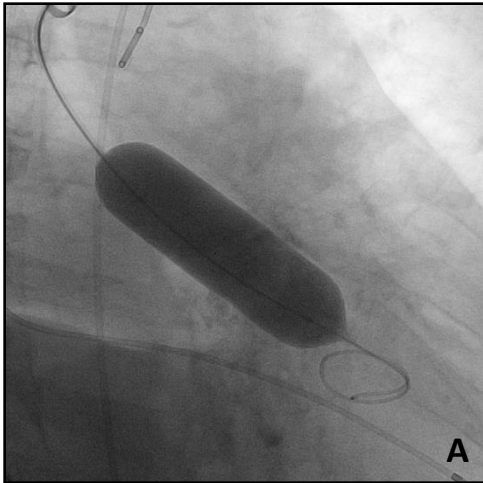


Abb. 6: Klappensprengung der nativen Klappe (A) und Freisetzung der CoreValve®-Prothese (B).

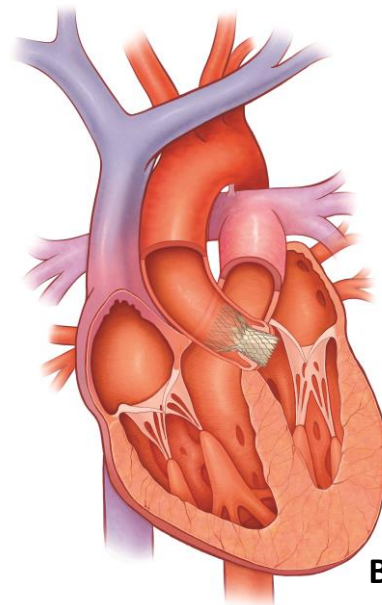
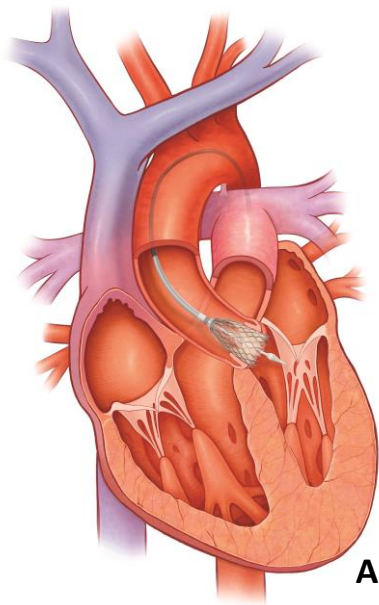


Abb. 7: CoreValve®-Prothese während (A) und nach Beendigung (B) der Prozedur.
Abbildungen von Medtronic GmbH zur Verfügung gestellt.

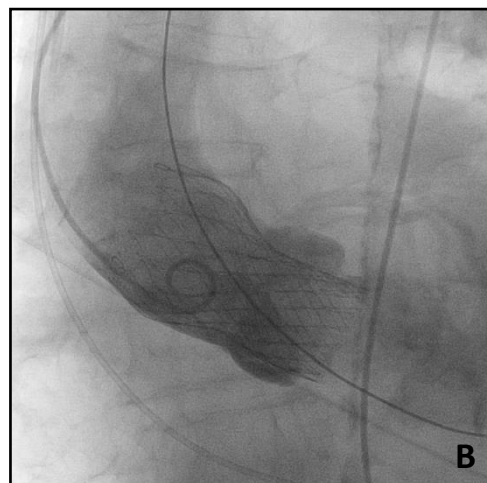
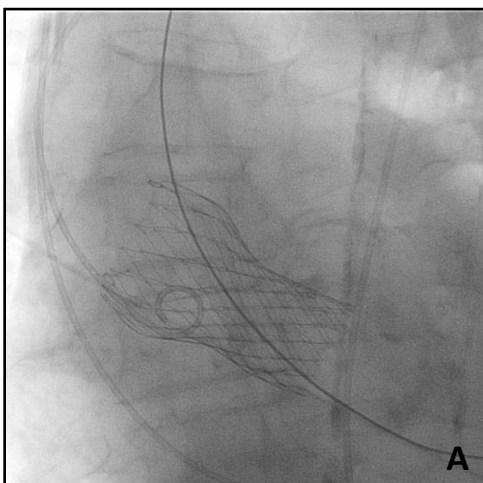


Abb. 8: Entfaltete CoreValve®-Prothese (A) und paravalvuläre Leckage am linkskoronaren Segel (B).

2.3 Eigenschaften der CoreValve®-Prothese

Der selbstexpandierende Nitinolstent der CoreValve®-Prothese kann in drei Bereiche eingeteilt werden, denen unterschiedliche Funktionen zukommen (Abb. 9). Die breite obere Ausflussregion gibt der Prothese Orientierung und sorgt mit ihrer geringen Radialkraft für eine Verankerung in der Aorta ascendens (Abb. 9a). Der mittlere, taillierte Teil enthält die eingenähte Klappe aus Schweineperikard. Durch die spezielle Form und den supraanulären Sitz der Klappe wird der Blutfluss zu den Koronararterien gewährleistet (Abb. 9b). Der untere Bereich besitzt die größte Radialkraft und dient der festen Verankerung am Aortenklappenannulus. Hier muss der Stent dem Anulus dicht anliegen, um eine paravalvuläre AI zu verhindern. Zudem ist der Stent in diesem Abschnitt mit einer sogenannten Schürze ausgekleidet, die zu einer besseren Abdichtung beiträgt (Abb. 9c).

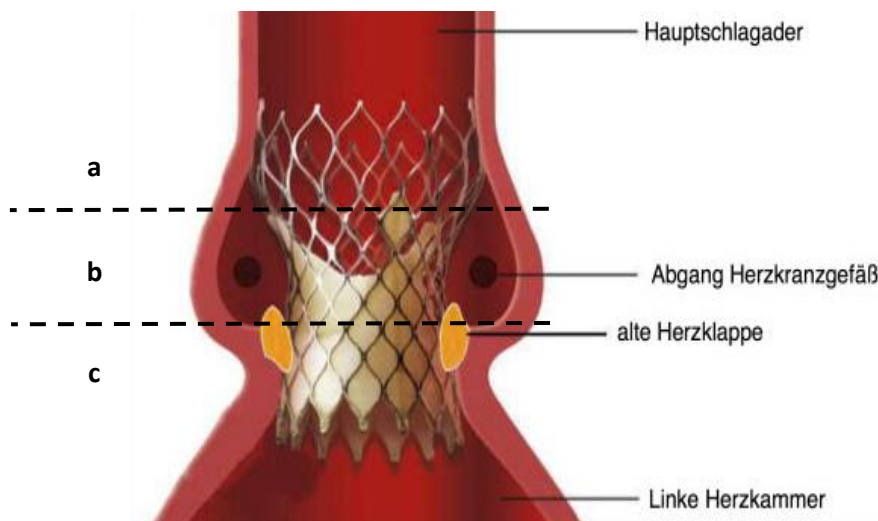


Abb. 9: Position und Design der CoreValve®-Prothese
Abbildung von Medtronic GmbH zur Verfügung gestellt.

Die entsprechende Klappengröße wurde in Abhängigkeit vom Anulusdurchmesser ausgewählt. Durch drei verschiedene Klappengrößen konnten Patienten mit Anulusdurchmessern von 20-29 mm behandelt werden (Tab. 3).

Tab. 3: Klappengröße in Abhängigkeit vom Anulusdurchmesser

| Modell-/ Referenznummer | Klappengröße | Anulusdurchmesser | Klappenhöhe |
|-------------------------|--------------|-------------------|-------------|
| MCS-P3-640 | 26 mm | 20 – 23 mm | 55 mm |
| MCS-P3-943 | 29 mm | 23 – 27 mm | 53 mm |
| MCS-P3-3143 | 31 mm | 26 – 29 mm | 52 mm |

2.4 Untersuchungszeitpunkte und -methoden

Eine erste Übersicht zu den Zeitpunkten der Datenerfassung vor und nach TAVI sowie die durchgeführten Untersuchungen ist in Tabelle 4 dargestellt:

Tab. 4: Untersuchungszeitpunkte und -methoden

| Untersuchungszeitpunkt / Untersuchungsmethode | Baseline | intraprozedural | Entlassung | 3 Monate | 6 Monate | 12 Monate |
|--|----------|-----------------|------------|----------|----------|-----------|
| Basisuntersuchungen | | | | | | |
| Anamnese | X | | | X | X | X |
| Begleiterkrankungen | X | | | | | |
| vorausgegangene Eingriffe | X | | | | | |
| körperliche Untersuchung | X | | X | X | X | X |
| Scores/ Klassifikationen | | | | | | |
| logistischer EuroSCORE | X | | | | | |
| CCS-Stadium | X | | X | X | X | X |
| NYHA-Stadium | X | | X | X | X | X |
| ASA-Klasse | X | | | | | |
| Labor | X | | X | | | |
| nicht-invasive Untersuchungen | | | | | | |
| EKG | X | X | X | X | X | X |
| Röntgen-Thorax | X | | X | | | |
| Echokardiographie | | | | | | |
| Transthorakal | X | | X | X | X | X |
| Transösophageal | X | | X | | | |
| Becken-Bein-Duplex | X | | X | | | |
| Herzkatheteruntersuchung | | | | | | |
| Koronarangiographie | X | (X) | | | | |
| Ventrikulographie | X | X | | | | |
| Aortographie | X | X | | | | |

CCS – Canadian Cardiovascular Society, ASA – American Society of Anesthesiologists, NYHA – New York Heart Association

Im Folgenden soll auf die einzelnen Untersuchungsmethoden und die jeweils erhobenen Parameter eingegangen werden.

2.4.1 Präinterventionell

2.4.1.1 Klassifikationen und Risikoscores

Bei allen Patienten fanden vor dem Eingriff umfangreiche Untersuchungen statt. Zu den Basisuntersuchungen zählte die Eruiierung der Beschwerdesymptomatik, wobei unter anderem das Auftreten von Angina pectoris, Synkopen und Luftnot erfragt wurde. So konnten die Patienten in folgende Klassifikationssysteme eingeteilt werden (Tab. 5 und 6):

Tab. 5: Einteilung der Beschwerdesymptomatik anhand der NYHA-Klassifikation

| NYHA-Stadien | Definition |
|--------------|--|
| I | Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung |
| II | leichte Beschwerden bei alltäglicher Belastung |
| III | deutliche Beschwerden bei geringer körperlicher Belastung |
| IV | Beschwerden bei jeglicher körperlicher Aktivität und/ oder in Ruhe |

NYHA - New York Heart Association [81]

Tab. 6: Einteilung von Angina pectoris Beschwerden anhand der CCS-Klassifikation

| CCS-Grade | Definition |
|-----------|---|
| 0 | Stumme Ischämie ohne jegliche Beschwerden |
| 1 | Beschwerden nur bei schwerer körperlicher Belastung |
| 2 | Geringe Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität |
| 3 | Erhebliche Beschwerden bei normaler körperlicher Aktivität |
| 4 | Beschwerden bereits bei geringer Belastung und/oder in Ruhe |

CCS - Canadian Cardiovascular Society [82]

Außerdem dokumentierten wir Vorerkrankungen und vorausgegangene Eingriffe. Mithilfe dieser Daten konnte das präoperative Risiko ermittelt werden. In dieser Arbeit wurde auf den häufig angewandten und gut untersuchten logistischen EuroSCORE für herzchirurgische Eingriffe zurückgegriffen [33]. Die Berechnung erfolgte online auf folgender Internetseite: <http://www.euroscore.org/calcold.html>. Zusätzlich führten Kollegen der Anästhesiologie eine Prämedikationsvisite inklusive Erhebung der ASA-Klassifikation durch [83].

2.4.1.2 Nicht-invasive Untersuchungen

12-Kanal-Ruhe-EKG (Ableitungen nach Wilson, Goldberger und Einthoven)

Jeder Patient erhielt ein 12-Kanal-Ruhe-EKG. Relevante Herzrhythmusstörungen wie beispielsweise Vorhofflimmern, Schenkelblockbilder oder das Vorhandensein eines Herzschrittmachers wurden dokumentiert.

Echokardiographie

Die bedeutendste Methode zur Einschätzung der AS ist die Echokardiographie, sodass bei allen Patienten vor TAVI sowohl eine transthorakale (TTE) als auch eine transösophageale (TEE) Echokardiographie durchgeführt wurde. Dabei wurden die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (LVEF), die Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) sowie der maximale (Δp_{max}) und der mittlere (Δp_{mean}) Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt. Weiterhin wurde das Vorhandensein von anderen Begleitvitien dokumentiert und eine eventuell vorhandene präinterventionelle zentrale Aortenklappeninsuffizienz (prä AI) quantifiziert (Abb. 11B in Kap. 2.4.3). Die Untersuchung erfolgt nach aktuellen Empfehlungen zur Anwendung der Echokardiographie [40, 84].

Um die erforderliche Größe der Klappenprothese zu bestimmen, wurde mittels TEE der Aortenannulusdurchmesser ausgemessen. Zusätzlich ermittelten wir den Cover-Index, damit ein mögliches Missverhältnis zwischen Anulus- und Klappengröße aufgedeckt werden konnte [61]:

$$\text{Cover-Index} = (\text{Klappendurchmesser} - \text{Anulusdurchmesser}) / \text{Klappendurchmesser} \times 100$$

Computertomographie

Sofern durch eine TEE keine genaue Größenbestimmung des Anulus möglich war, wurde der Durchmesser mittels CT gemessen. Zugleich konnte auch das Ausmaß der aortalen Kalzifizierung sowie der Durchmesser peripherer Arterien ermittelt werden.

Duplexuntersuchung der Becken-Bein-Arterien

Mithilfe einer Farbduplexuntersuchung wurden die peripheren Zugangsgefäße beurteilt. Dabei wurde das Gefäßkaliber bestimmt sowie auf mögliche Stenosen und einen gesschlängelten Gefäßverlauf geachtet. Für den transfemorale Zugang über die Art. Femoralis communis und die Art. iliaca ist ein Durchmesser von mindestens 7 mm erforderlich.

2.4.1.3 Herzkatheteruntersuchung

Im Linksherzkatheter wurden die Koronararterien beurteilt sowie die Blutdrücke in Herzkammer und Aorta gemessen. Daraus konnten der Druckgradient (Peak-to-Peak-Gradient) und die KÖF berechnet werden, die jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht für die Quantifizierung der AS einbezogen wurden. Um hämodynamisch das mögliche Ausmaß einer vorbestehenden prä AI abzuschätzen, bestimmten wir bereits vor TAVI bei 85 Patienten den sogenannten AI-Index nach Sinning [85]. Dieser berechnet sich aus dem LVEDP sowie den simultan gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrücken wie folgt:

$$\text{AI-Index} = ((\text{diastolischer Blutdruck} - \text{LVEDP}) / \text{systolischer Blutdruck}) \times 100$$

2.4.2 Periinterventionell

Direkt nach Implantation der Klappenprothese erfolgten erneute Druckmessungen in der Aorta und der linken Herzkammer. Entsprechend der Empfehlungen von Sinning et al. [85] wurde bei insgesamt 42 Patienten der AI-Index nach TAVI bestimmt (post AI-Index).

Außerdem ermittelten wir angiographisch das Auftreten und den Schweregrad einer paravalvulären periinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz (peri AI). Die Durchführung der dafür erforderlichen Aortographie wurde bereits an anderer Stelle ausführlich beschrieben [86]. In einigen Fällen kam während der Prozedur auch die Echokardiographie zum Einsatz, um die Ursache einer peri AI zu bestimmen. Sinning et al. [85] konnten zeigen, dass der AI-Index mit dem AI-Schweregrad korreliert. In Abbildung 10 sind zwei Beispiele für die Druckmessung aufgeführt.

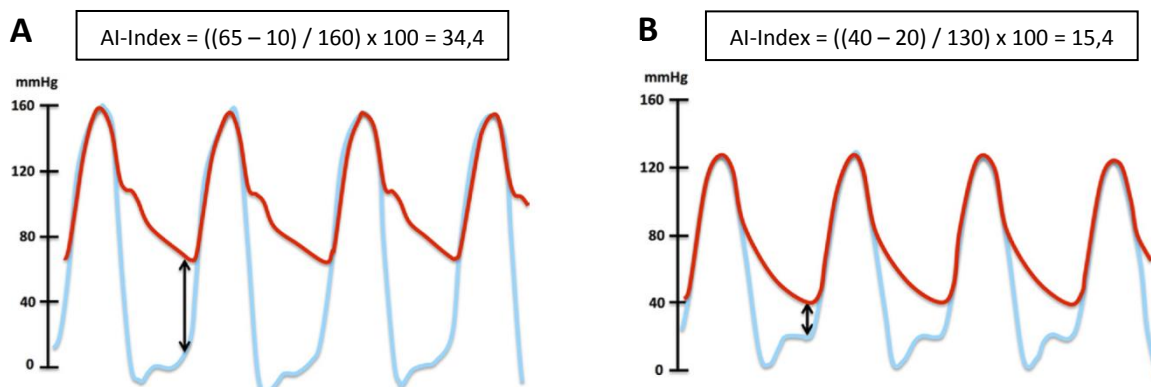


Abb. 10: Druckkurven während hämodynamischer Messung ohne peri AI (A) und mit peri AI II° (B)

Nach Implantation der CoreValve®-Prothese wurden der LVEDP (blaue Linie) und der diastolische Blutdruck (rote Linie) simultan gemessen. Für den Patienten ohne peri AI in Abb. 10 A ergab sich ein deutlich höherer AI-Index als für den Patienten mit einer moderaten peri AI in Abb. 10 B. Modifiziert nach Sinning et al. [85].

Zudem wurden Durchführung zusätzlicher Maßnahmen wie eine Nachdehnung und die Implantation einer zweiten Klappe dokumentiert. Zusätzlich wurde der Zugangsweg über die Art. femoralis oder die Art. subclavia sowie die Art des Verschlusses erfasst. Des Weiteren protokollierten wir die Klappengröße, die OP-Dauer (Schnitt-Naht-Zeit) und die eingesetzte Kontrastmittelmenge.

2.4.3 Postinterventionell

Hier lag das Augenmerk neben etwaigen anderen Komplikationen auf der Evaluation der Prothesenfunktion, die entsprechend aktueller Richtlinien beurteilt wurde [84]. So wurden mittels TTE und ggf. TEE das Vorhandensein und das Ausmaß einer zentralen oder paravalvulären postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz (post AI) bestimmt (Abb. 11).

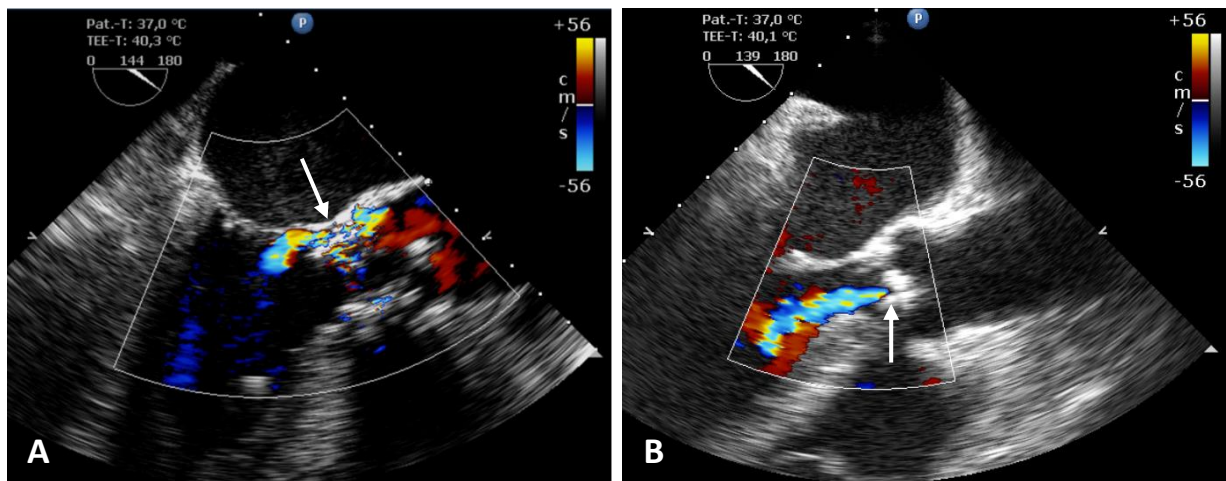


Abb. 11: Paravalvuläre AI nach TAVI (A) und zentrale AI vor TAVI (B) in der TEE

Beide Abbildungen zeigen ein TEE im Längsachsenschnitt. Die Lokalisation der Blutregurgitation ist jeweils durch einen weißen Pfeil gekennzeichnet. Für eine genaue Quantifizierung werden weitere Sequenzen und zusätzliche Parameter benötigt.

Anhand von Duplex-Parametern wurde die post AI entsprechend aktueller VARC-Empfehlungen [40] in eine leichtgradige, mittelgradige und schwere Insuffizienz eingeteilt (Tab. 7). Des Weiteren wurden analog zur präinterventionellen Untersuchung die Druckgradienten gemessen.

Tab. 7: Echokardiographische Schweregradeinteilung der AI nach den VARC-Kriterien

| Schweregrad | leicht | moderat | schwer |
|---|---------------------|-------------|----------------------------|
| semi-quantitative Parameter | | | |
| diastolische Flussumkehr in der Aorta descendens | keine oder flüchtig | intermediär | prominent, holodiastolisch |
| zirkumferentielles Ausmaß der Regurgitation | < 10% | 10 – 29% | ≥ 30% |
| quantitative Parameter | | | |
| Regurgitationsvolumen in ml pro Schlag | < 30 | 30 – 59 | ≥ 60 |
| Regurgitationsfraktion | < 30% | 30 – 49% | ≥ 50% |
| effektive Regurgitationsfläche in cm ² | 0,10 | 0,10 – 0,29 | ≥ 0,30 |

Mittels Doppler-Echokardiographie kann die Schwere einer AI eingeschätzt werden, wobei das Gesamtvolumen aus zentraler und paravalvulärer Regurgitation bestimmt werden sollte. Mittels Farbdoppler können die Anzahl, Lokalisation und das Ausmaß der AI-Jets erfasst werden.

Postinterventionell wurden die Patienten routinemäßig telemetrisch hinsichtlich Vitalparameter und EKG überwacht. Im Routinelabor waren besonders die herzspezifischen Biomarker, die Nierenwerte sowie die Anämieparameter von Interesse. Die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer wurden ermittelt, wobei zum Intensivaufenthalt auch die Überwachung auf der IMC gerechnet wurde.

2.4.4 Nachsorgeuntersuchungen

Die Patienten wurden nach ihrer Entlassung im Abstand von einem, drei, sechs und zwölf Monaten nachuntersucht. Dazu zählte eine ausführliche Anamnese, eine klinische Untersuchung sowie eine TTE, um die Prothesenfunktion zu evaluieren.

2.5 Definitionen der Endpunkte

2.5.1 Komplikationen nach VARC

Die Definition der Komplikationen erfolgte gemäß der VARC-2-Kriterien aus dem Jahr 2012 [40]:

Mortalität

Die Gesamtmortalität setzt sich aus kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Mortalität zusammen. Ein kardiovaskulär-bedingter Tod wurde angenommen, wenn ein kardialer, vaskulärer oder prozedurbedingter Zusammenhang besteht. Auch ein plötzliches oder unbeobachtetes Versterben sowie Tod unklarer Ursache wurden als kardiovaskulär bedingt definiert. Nur wenn der Tod eindeutig auf eine andere Ursache zurückzuführen war, wurde ein nicht-kardiovaskulärer Tod vermutet.

Zerebrovaskuläre Ereignisse

Die Einteilung zerebraler neurologischer Ereignisse zeigt das folgende Schaubild (Abb. 12). Die Diagnose muss klinisch durch einen Neurologen und/ oder eine entsprechende Bildgebung bestätigt werden. Der Schweregrad eines Schlaganfalls und die damit verbundene Aktivitätseinschränkung werden nach 90 Tagen anhand des modifizierten Rankin-Scores bestimmt.

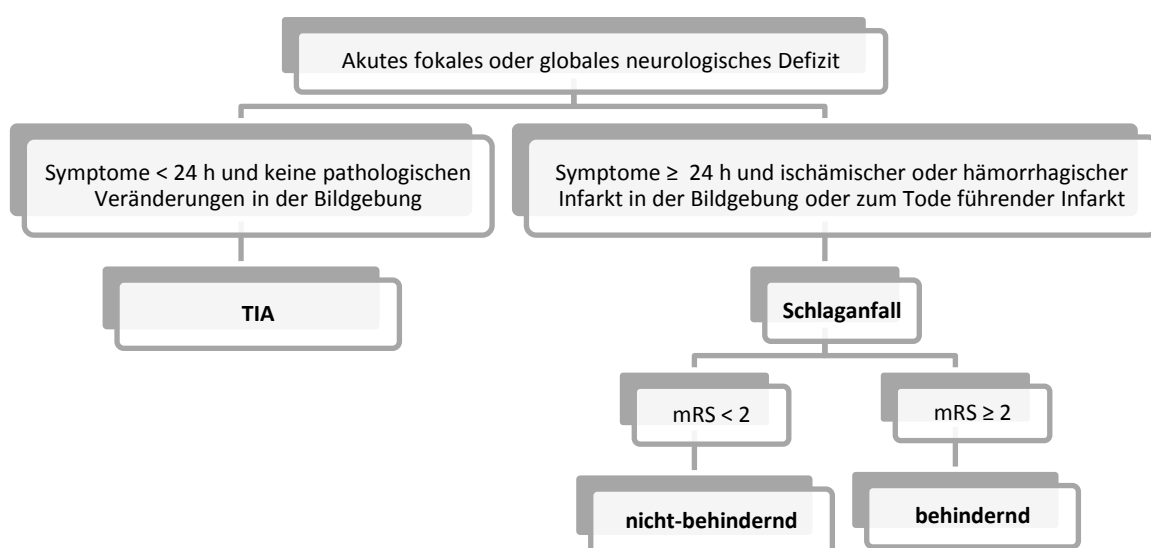


Abb. 12: Einteilung zerebrovaskulärer Ereignisse nach den VARC-Kriterien

Der mRS (modifizierter Rankin-Score) stuft das neurologische Defizit in sieben Ausprägungsgraden ein (0 – 6).

Herzinfarkt

Tritt ein Herzinfarkt innerhalb der ersten 72 h nach Intervention auf, so wird er als periprozeduraler Myokardinfarkt bezeichnet. Definiert wird dieses Ereignis durch neu aufgetretene ischämische Symptome (z.B. Brustschmerz, Atemnot) oder neue Ischämiezeichen im EKG (z.B. ST-Hebung), die mit einem signifikanten Anstieg kardialer Biomarker einhergehen müssen. Eine Myokardischämie nach 72 h gilt als spontan und wird nach universellen Richtlinien für Herzinfarkte definiert.

Herzrhythmusstörungen

Relevante, neu aufgetretene oder im Schweregrad zunehmende HRST umfassen:

- AV-Block I° bis III°
- Schenkelblöcke (z.B. RSB, LSB, LAH)
- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- bradykarde und tachykarde HRST

Neu aufgetretene HRST konnten die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers erforderlich machen.

Blutungen

Blutungen werden nach VARC in drei Schweregrade eingeteilt, wobei die Anzahl der verabreichten EKs einen großen Einfluss hat (Tab. 8).

Tab. 8: Einteilung der Blutungskomplikationen nach den VARC-Kriterien

| Blutung | Hämoglobin | Anzahl EKs | weitere Kriterien |
|-------------------------|----------------------|-------------------|---|
| lebensbedrohlich | Abfall ≥ 5 g/dl | ≥ 4 | <ul style="list-style-type: none">- tödlich- kritische Region oder kritisches Organ (z.B. intrakraniell, intraspinal, perikardial)- hypovolämischer Schock oder schwere Hypotension mit Einsatz von Vasopressoren |
| major Blutung | Abfall ≥ 3 g/dl | 2 – 3 | <ul style="list-style-type: none">- erfüllt kein Kriterium einer lebensbedrohlichen Blutung |
| minor Blutung | Abfall < 3 g/dl | < 2 | <ul style="list-style-type: none">- alle klinisch relevanten/ erwähnten Blutungen (z.B. Hämatom an Zugangsseite)- erfüllt kein Kriterium der lebensbedrohlichen oder major Blutung |

EK – Erythrozytenkonzentrat

Vaskuläre Komplikationen

Die Gefäß- und Zugangskomplikationen beziehen sich jeweils auf den Zugangsweg und führen meist auch zu Blutungen, sodass viele Ereignisse für beide Kategorien zutreffend sind.

Folgende vaskuläre Komplikationen werden als major eingestuft:

- Aortendissektion, Aortenruptur, Anulusruptur, Ventrikelperforation
- vaskuläre Verletzung des Zugangsweges (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, AV-Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversible Nervenverletzung, Kompartmentsyndrom), die zum Tod, lebensbedrohlichen oder major Blutungen sowie Organischämie oder neurologischen Beeinträchtigungen führen
- distale Embolien, die OP oder Amputation erforderlich machen oder zu irreversiblen Endorganschäden führen
- ungeplante endovaskuläre oder chirurgische Intervention, die zum Tod, lebensbedrohlichen oder major Blutungen sowie Organischämie oder neurologischen Beeinträchtigungen führen
- neue Extremitätenischämie
- Nervenverletzung, die OP erforderlich macht oder dauerhaft besteht

Zu den Kriterien einer minor vaskulären Komplikation gehören:

- distale Embolien, die mit Thrombektomie behandelt werden und *nicht* zu Amputation oder irreversiblen Endorganschäden führen
- ungeplante Stenteinlage oder chirurgische Interventionen, die *nicht* die Kriterien der vaskulären Major Komplikation erfüllen
- Revision der Zugangsgefäße, Versagen des Gefäßverschlussystems

Akutes Nierenversagen

Beim akuten Nierenversagen handelt es sich um eine rasch (< 48 h) einsetzende Verschlechterung der Nierenfunktion, die durch Akkumulation harnpflichtiger Substanzen zu einem Kreatininanstieg im Serum führt. Die Einteilung des Nierenversagens erfolgt nach AKIN (Tab. 9).

Tab. 9: Einteilung des akuten Nierenversagens nach den VARC-Kriterien

| AKIN-Stadien | Serum-Kreatinin | Urinausscheidung |
|--------------|--|--|
| 1 | Anstieg 1,5 – 2fach <i>oder</i> $\geq 26,4 \mu\text{mol/l}$ | $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für > 6 aber $< 12 \text{ h}$ |
| 2 | Anstieg 2 – 3fach | $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ für > 12 aber $< 24 \text{ h}$ |
| 3 | Anstieg > 3 fache <i>oder</i> Kreatinin-konzentration $> 354 \mu\text{mol/l}$ mit akutem Anstieg $\geq 44 \mu\text{mol/l}$ <i>oder</i> Notwendigkeit einer Dialyse | $< 0,3 \text{ ml/kg/h}$ für $> 24 \text{ h}$ <i>oder</i> Anurie $> 12 \text{ h}$ |

Anurie - Urinproduktion unter 100 ml in 24 h

Prothesendislokation

Die VARC-Kriterien beschreiben drei verschiedene Mechanismen der Prothesendislokation. Wenn sich die Prothese nach zunächst korrekter Platzierung im Aortenannulus auf- oder abwärts bewegt, wird dies als Klappenmigration bezeichnet. Bei einer Klappenembolisation verliert die Prothese ihren Kontakt zum Aortenannulus. Befindet sich die Klappe dauerhaft außerhalb der Aortenwurzel, so wird von einem ektopischen Sitz gesprochen.

Prothesendysfunktion

Eine Stenose und eine Insuffizienz können zu einer Funktionsstörung der Klappe führen. An anderer Stelle wurden sowohl die Kriterien einer Klappenstenose (Kap. 1.2) als auch einer Klappeninsuffizienz (Kap. 2.4.3) bereits besprochen. Auf ein Prothesen-Patienten-Mismatch wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen.

2.5.2 Weitere Komplikationen

Zusätzlich zu den Endpunkten nach VARC wurden als weitere Komplikationen eine kardiopulmonale Reanimation und ein postoperatives Delir berücksichtigt.

Die Diagnose des Delirs folgte den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition (DSM-IV), die in Tabelle 10 aufgelistet sind [87].

Tab. 10: Diagnostische Kriterien des postoperativen Delirs anhand der DSM-IV-Klassifikation

| Kriterium | Beschreibung |
|------------------|---|
| I | Bewusstseinsstörung mit gestörter Wahrnehmung und eingeschränkter Aufmerksamkeit |
| II | Störung der Kognition wie Gedächtnisstörungen, Desorientiertheit, Sprachstörungen oder Wahrnehmungsstörung, die nicht durch eine Demenz erklärt werden kann |
| III | Entwicklung innerhalb einer kurzen Zeitspanne von Stunden oder wenigen Tagen, fluktuierender Tagesverlauf |
| IV | direkt durch einen bestimmten Krankheitsfaktor verursacht (weitere Kriterien für spezifische Delirformen) |

Kriterien I bis III sind zur Diagnosestellung obligat. Zudem sollte eine Ursachenklärung angestrebt werden (Kriterium IV).

2.5.3 Kombinierte Endpunkte

Die Definition des Endpunktes „schwere vitale Komplikation“ folgte den Vorschlägen des Deutschen Aortenklappenregisters [41]. Außerdem untersuchten wir den 30-Tage-MACCE-Endpunkt (MACCE - major adverse cardiac or cerebrovascular event) [88].

Tab. 11: kombinierte Endpunkte

| Schwere vitale Komplikation | 30-Tage-MACCE-Endpunkt |
|---|-------------------------------|
| - Tod am Tag der Intervention | - Gesamtmortalität |
| - Konversion zur offenen Herz-OP | - Herzinfarkt |
| - akute perkutane Koronarintervention | - Schlaganfall |
| - mechanische Kreislaufunterstützung | |
| - behandlungsbedürftige Perikardtamponade | |
| - Aortendissektion | |
| - Anulusruptur | |

2.6 Interventionen zur Reduktion der periinterventionellen AI

Wurde eine peri AI \geq II° festgestellt, so lag die Entscheidung über weitere Interventionen im Ermessen des Operateurs.

Nachdehnung

Eine Nachdehnung wurde bei korrekter Lage und suboptimaler Expansion der Prothese durchgeführt, um eine bessere Entfaltung zu erreichen. Die Nachdehnung erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie die Klappensprengung direkt vor der Implantation (Kap. 2.2). Der Ballondurchmesser war dabei maximal so groß wie der im TEE gemessene Anulusdurchmesser. Bei ausbleibendem Erfolg wurde gegebenenfalls erneut nachgedehnt oder die Indikation einer Klappe-in-Klappe evaluiert.

Klappe-in-Klappe

Eine zusätzliche Klappe wurde bei suboptimaler Positionierung oder erfolgloser Nachdehnung implantiert. Bei zu tiefer, also zu weit ventrikelwärts positionierter, Klappe wurde die zweite Klappe etwas höher platziert (Abb. 13) und umgekehrt. Für die zweite Klappe wurde die gleiche Klappengröße ausgewählt wie für die erste.

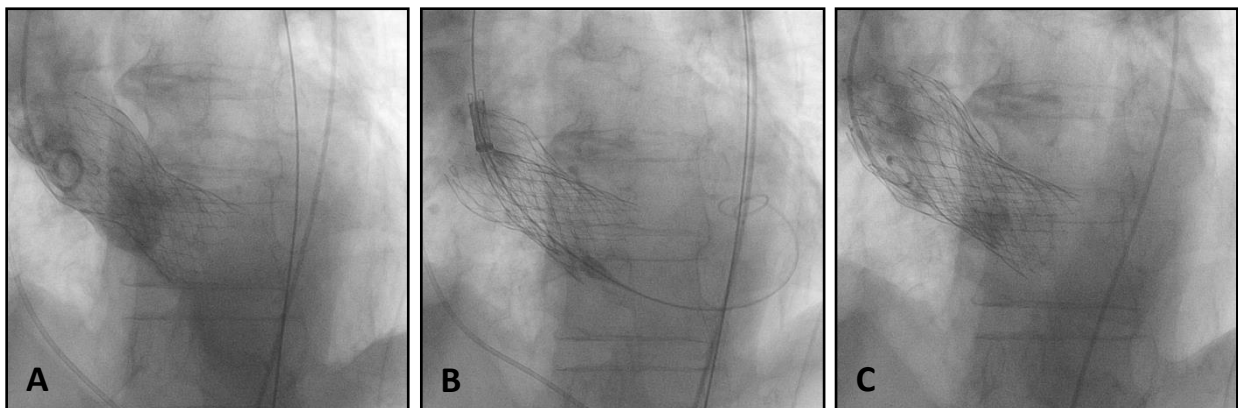


Abb. 13: Implantation einer Klappe-in-Klappe

Aufgrund einer zu tief implantierten Klappe entwickelte sich eine schwere peri AI (A). Durch die Implantation einer zweiten höher positionierten Klappe (B) konnte die AI reduziert werden (C).

2.7 Statistische Analysen

Die retrospektive Datenerfassung und –auswertung erfolgte mit SPSS Version 19 (Statistical Package for the Social Sciences) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und kategoriale Variablen als relative Häufigkeit angegeben. Vergleiche kategorischer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei kleinen Stichproben kam der exakte Test nach Fischer zur Anwendung. Zudem wurden auch metrische Variablen unabhängiger Stichproben verglichen. Dabei wurden Unterschiede entweder mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests bei nicht normalverteilten Variablen oder durch den T-Test für normalverteilte Variablen ermittelt. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ festgelegt. Ein Ereignis wurde als nicht signifikant gewertet, wenn die Nullhypothese eintrat.

Für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten kam die Kaplan-Meier-Analyse zur Anwendung, wobei Unterschiede anhand des Log Rank Tests erfasst wurden. Mittels univariater Analyse wurde für einzelne Parameter das Odds Ratio für die 1-Jahres-Mortalität berechnet. Bei einem p-Wert $< 0,2$ wurden diese Parameter in eine multivariate Analyse eingeschlossen. Durch eine Cox-Regression wurde das Hazard Ratio für die 1-Jahres-Mortalität ermittelt, wobei eine schrittweise Methode Anwendung fand (Rückwärts Wald, Aufnahme $< 0,05$, Ausschluss $> 0,10$). Zu den Risikofaktoren wurde auch jeweils das 95% Konfidenzintervall angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Einteilung der Studiengruppen

Bei 48 der 131 TAVI-Prozeduren (36,7%) trat direkt nach Implantation der Klappe angiographisch eine relevante peri AI \geq II° auf. Diese Patienten bildeten die Interventionsgruppe, die restlichen 83 Patienten die Kontrollgruppe. Zu Zwecken der Subanalyse wurde die Interventionsgruppe wiederum in Patienten mit einer alleinigen Nachdehnung (n = 28, 21,4%) und Patienten, denen eine zweite Klappe implantiert wurde (n = 20, 15,3%), unterteilt (Abb. 14).

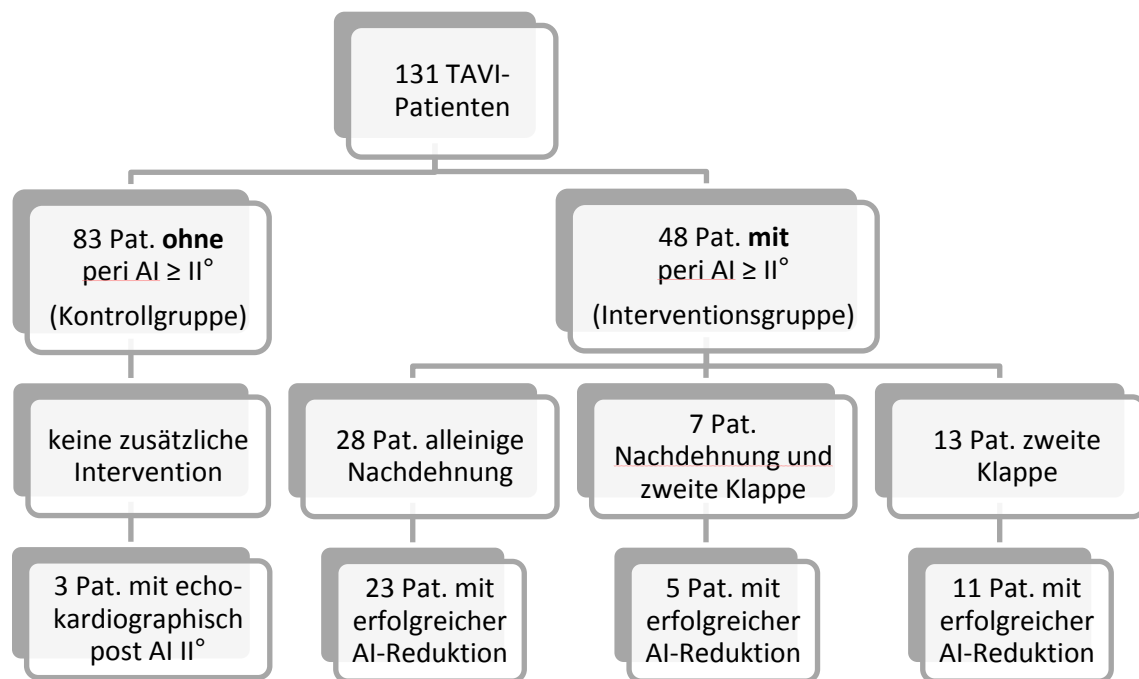


Abb. 14: Auftreten einer peri AI \geq II° und daraus folgende Interventionen

Von den 48 Patienten mit einer peri AI \geq II° erhielten 28 eine alleinige Nachdehnung und 20 eine zweite Klappe (davon sieben zusätzlich auch eine Nachdehnung). In 81,3% der Fälle konnte eine peri AI \geq II° reduziert werden. Insgesamt wiesen zwölf Patienten (9,2%) echokardiographisch eine post AI \geq II° auf.

3.2 Präinterventionelle Charakteristika

3.2.1 Klinische präinterventionelle Patientendaten

Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Das mittlere Alter aller Patienten betrug $80,7 \pm 7,1$ Jahre. In der Interventionsgruppe befanden sich signifikant häufiger Männer (58,3% vs. 37,3%, $p = 0,028$) sowie Patienten mit einem geringeren Body-Mass-Index ($26,00 \pm 5,7$ kg/m² vs. $28,4 \pm 5,5$ kg/m², $p = 0,017$). Hinsichtlich des log. EuroSCOREs zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die vorhergesagte 30-Tage-Mortalität betrug im Mittel $21,6 \pm 16,0\%$. In der Interventionsgruppe wurden signifikant häufiger Patienten in die ASA-Klasse 4 eingestuft (43,8% vs. 24,1%, $p = 0,031$).

Bezüglich der Begleiterkrankungen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. In der Interventionsgruppe wurde tendenziell häufiger eine vorherige Ballonvalvuloplastie durchgeführt (16,7% vs. 6,0%, $p = 0,069$). Hingegen hatten diese Patienten zuvor signifikant seltener einen Schrittmacher erhalten (10,4% vs. 25,3%, $p = 0,043$). Es zeigte sich auch eine Tendenz zu einer geringeren Rate an Schlaganfällen (10,4% vs. 20,5%, $p = 0,154$). Die Mehrheit der Patienten befand sich in NYHA Klasse III oder IV (87% aller Patienten). Dabei unterschied sich die klinische Symptomatik nicht wesentlich (89,6% vs. 85,5%, $p = 0,597$). Die demographischen Daten sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tab. 12: Klinische präinterventionelle Patientendaten

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | peri AI < II° n = 83 | peri AI ≥ II° n = 48 | p | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p |
|---|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Alter in Jahren | 80,7 ± 7,1 | 81,1 ± 6,8 | 80,0 ± 7,6 | 0,394 | 79,7 ± 8,4 | 80,5 ± 6,6 | 0,733 |
| weibliches Geschlecht | 72 (55) | 52 (62,7) | 20 (41,7) | 0,028 | 12 (42,9) | 8 (40,0) | 1 |
| BMI in kg/m² | 27,5 ± 5,7 | 28,4 ± 5,5 | 26,0 ± 5,7 | 0,017 | 25,6 ± 6,5 | 26,5 ± 4,5 | 0,572 |
| log. EuroSCORE in % | 21,6 ± 16,1 | 20,8 ± 15,5 | 22,8 ± 17,0 | 0,503 | 20,1 ± 16,8 | 26,6 ± 17,1 | 0,199 |
| ASA 4 | 41 (31,3) | 20 (24,1) | 21 (43,8) | 0,031 | 14 (50,0) | 7 (35,0) | 0,382 |
| Vorerkrankungen | | | | | | | |
| Diabetes mellitus | 62 (47,3) | 43 (51,8) | 19 (39,6) | 0,206 | 19 (35,7) | 9 (45,0) | 0,561 |
| Hyperlipoproteinämie | 80 (61,1) | 51 (61,4) | 29 (60,4) | 1 | 14 (50,0) | 15 (75,0) | 0,134 |
| arterielle Hypertonie | 121 (92,4) | 79 (95,2) | 42 (87,5) | 0,170 | 25 (89,3) | 17 (85,0) | 0,683 |
| KHK | 104 (79,4) | 64 (77,1) | 40 (83,3) | 0,503 | 24 (85,7) | 16 (80,0) | 0,703 |
| 3-Gefäß-KHK | 48 (36,7) | 27 (32,5) | 21 (43,8) | 0,259 | 14 (50,0) | 7 (35,0) | 0,382 |
| pAVK | 44 (33,6) | 27 (32,5) | 17 (35,4) | 0,848 | 10 (35,7) | 7 (35,0) | 1 |
| Vorhofflimmern | 45 (34,4) | 31 (37,3) | 14 (29,2) | 0,445 | 9 (32,1) | 5 (25,0) | 0,750 |
| COPD | 30 (22,9) | 18 (21,7) | 12 (25,0) | 0,672 | 6 (21,4) | 6 (30,0) | 0,520 |
| pulmonale Hypertonie | 72 (55,4) | 45 (54,2) | 27 (57,4) | 0,854 | 17 (63,0) | 10 (50,0) | 0,551 |
| vorherige Eingriffe | | | | | | | |
| PCI | 43 (32,8) | 27 (32,5) | 16 (33,3) | 1 | 8 (28,6) | 8 (40,0) | 0,537 |
| Bypass-OP | 20 (15,3) | 10 (12,0) | 10 (20,8) | 0,211 | 4 (14,3) | 6 (30,0) | 0,282 |
| Ballonvalvuloplastie | 13 (9,9) | 5 (6,0) | 8 (16,7) | 0,069 | 6 (21,4) | 2 (10,0) | 0,440 |
| Schrittmacher | 26 (19,8) | 21 (25,3) | 5 (10,4) | 0,043 | 2 (7,1) | 3 (15,0) | 0,636 |
| vorheriger Herzinfarkt | 30 (22,9) | 21 (25,3) | 9 (18,8) | 0,518 | 6 (21,4) | 3 (15,0) | 0,716 |
| vorheriger Schlaganfall | 22 (16,8) | 17 (20,5) | 5 (10,4) | 0,154 | 3 (10,7) | 2 (10,0) | 1 |
| kard. Dekompensation¹ | 38 (31,9) | 25 (33,8) | 13 (28,9) | 0,686 | 6 (24,0) | 7 (35,0) | 0,515 |
| NYHA Stadium III/IV | 114 (87,0) | 71 (85,5) | 43 (89,6) | 0,597 | 24 (85,7) | 19 (95,0) | 0,385 |
| CCS Stadium III/IV | 29 (23,4) | 15 (19,0) | 14 (31,1) | 0,185 | 5 (19,2) | 9 (45,0) | 0,057 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung

¹Kardiale Dekompensation innerhalb der letzten 21 Tage

BMI – Body-Mass-Index, ASA – American Society of Anesthesiologists, KHK – Koronare Herzerkrankung, pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PCI – perkutane Koronarintervention, NYHA – New York Heart Association, CCS – Canadian Cardiovascular Society

Subanalyse der Interventionsgruppe

Innerhalb der Interventionsgruppe fand sich zwischen den Patienten, die eine Nachdehnung oder eine zweite Klappe erhalten haben, kein Unterschied hinsichtlich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index. Die Nachdehnungsgruppe litt tendenziell häufiger an einer 3-Gefäß-KHK (50,0% vs. 35,0%, $p = 0,382$) und bei jedem fünften Patienten war zuvor bereits eine Ballonvalvuloplastie erfolgt. In der Zweite-Klappe-Gruppe war das operative Risiko gemäß des log. EuroSCOREs höher ($26,6 \pm 17,1\%$ vs. $20,1 \pm 16,8\%$, $p = 0,199$). Diese Patienten hatten sich häufiger einer Bypass-Operation unterziehen müssen ($30,0\%$ vs. $14,3\%$, $p = 0,282$) und litten vor TAVI verstärkt unter Angina pectoris ($45,0\%$ vs. $19,2\%$, $p = 0,057$).

3.2.2 Echokardiographische präinterventionelle Daten

In der nachfolgenden Tabelle 13 sind wichtige echokardiographische Parameter vor TAVI aufgelistet.

Tab. 13: Echokardiographische präinterventionelle Daten

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | peri AI < II° n = 83 | peri AI ≥ II° n = 48 | p | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| LVEF in % | 44,7 ± 15,0 | 45,5 ± 14,8 | 43,6 ± 15,3 | 0,503 | 44,2 ± 15,3 | 42,8 ± 15,7 | 0,749 |
| LVEF < 30% | 26 (19,9) | 16 (19,3) | 10 (20,8) | 0,824 | 4 (14,3) | 6 (30,0) | 0,282 |
| Druckgradient in mmHg | | | | | | | |
| ΔPmax | 66,7 ± 23,9 | 65,2 ± 23,4 | 69,2 ± 24,8 | 0,388 | 70,7 ± 21,4 | 66,4 ± 30,4 | 0,624 |
| ΔPmax bei LVEF < 30% | 55,3 ± 27,1 | 61,3 ± 28,3 | 45,9 ± 23,5 | 0,190 | 39,0 ± 13,0 | 51,4 ± 29,9 | 0,438 |
| ΔPmax bei LVEF ≥ 30% | 69,4 ± 22,4 | 66,1 ± 22,4 | 75,1 ± 21,6 | 0,055 | 76,0 ± 17,6 | 73,3 ± 29,4 | 0,734 |
| ΔPmean | 44,0 ± 17,2 | 43,0 ± 17,2 | 45,7 ± 17,2 | 0,423 | 45,7 ± 15,2 | 45,6 ± 5,2 | 0,989 |
| ΔPmean bei LVEF < 30% | 35,7 ± 18,5 | 40,2 ± 18,5 | 28,6 ± 16,9 | 0,144 | 22,3 ± 6,7 | 33,7 ± 21,6 | 0,314 |
| ΔPmean bei LVEF ≥ 30% | 46,0 ± 16,4 | 43,7 ± 17,0 | 50,0 ± 14,6 | 0,056 | 49,6 ± 12,5 | 51,0 ± 19,0 | 0,825 |
| KÖF in cm² | 0,69 ± 0,19 | 0,70 ± 0,19 | 0,67 ± 0,18 | 0,416 | 0,65 ± 0,18 | 0,69 ± 0,19 | 0,552 |
| prä AI | | | | 0,244 | | | 0,598 |
| Keine | 20 (15,3) | 16 (19,3) | 4 (8,3) | | 2 (7,1) | 2 (10,0) | |
| I° | 93 (71,0) | 56 (67,4) | 37 (77,1) | | 23 (82,2) | 14 (70,0) | |
| II° | 18 (13,7) | 11 (13,3) | 7 (14,6) | | 3 (10,7) | 4 (20,0) | |
| prä AI ≥ II° | 18 (13,7) | 11 (13,3) | 7 (14,6) | 1 | 3 (10,7) | 4 (20,0) | 0,429 |
| prä MI ≥ II° | 41/130 (31,5) | 26/83 (31,3) | 15/47 (31,9) | 1 | 5/28 (17,9) | 10/19 (52,6) | 0,024 |
| prä TI ≥ II° | 20/121 (16,5) | 13/76 (17,1) | 7/45 (15,6) | 1 | 3/27 (11,1) | 4/18 (22,2) | 0,412 |
| LVEDD in mm | 50,5 ± 9,4 (n = 52) | 50,5 ± 7,3 (n = 30) | 50,5 ± 11,9 (n = 22) | 1 | 47,5 ± 14,3 (n = 13) | 54,7 ± 5,8 (n = 9) | 0,124 |
| Anulusdiameter in mm | 23,2 ± 2,0 | 22,9 ± 2,1 | 23,7 ± 1,7 | 0,045 | 23,7 ± 1,8 | 23,6 ± 1,7 | 0,765 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung, bei $n < 131$ separate Angabe n /gesamt- n

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ΔPmax – maximaler Druckgradient, ΔPmean – mittlerer Druckgradient, KÖF – Klappenöffnungsfläche, prä AI – vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz, prä MI – vorbestehende Mitralklappeninsuffizienz, prä TI – vorbestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz, LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Alle Patienten wiesen eine schwere AS auf mit einem maximalen Druckgradienten von durchschnittlich $66,7 \pm 23,9$ mmHg und einer Klappenöffnungsfläche von $0,69 \pm 0,19$ cm². Die linksventrikuläre Auswurffraktion lag im Mittel bei $44,7 \pm 15,0\%$ und unterschied sich in den Gruppen nicht. Die Höhe des Druckgradienten über der Aortenklappe war jedoch von der linksventrikulären Funktion abhängig (Abb. 15). Bei Patienten, die eine Intervention zur AI-Reduktion erhielten, ging eine schlechte Ejektionsfraktion mit einem geringeren Druckgradienten einher (ΔP_{\max} $45,9 \pm 23,5$ mmHg bei LVEF < 30% vs. $75,1 \pm 21,6$ mmHg bei LVEF $\geq 30\%$, $p = 0,001$). Dies war in der Kontrollgruppe nicht zu eruieren (ΔP_{\max} $61,3 \pm 28,3$ mmHg bei LVEF < 30% vs. $66,1 \pm 22,4$ mmHg bei LVEF $\geq 30\%$, $p = 0,489$). Höhergradige Klappenvitien, insbesondere eine prä AI \geq II°, traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. In der Interventionsgruppe wurde ein größerer Aortenannulus ermittelt ($23,7 \pm 1,7$ mm vs. $22,9 \pm 2,1$ mm, $p = 0,045$).

Subanalyse Interventionsgruppe

Patienten, die eine zweite Klappe erhielten, litten doppelt so häufig an einer moderaten Aorten- und Trikuspidalklappeninsuffizienz (20,0% vs. 10,7%, $p = 0,429$ und 22,2% vs. 11,1%, $p = 0,412$). Eine moderate Mitralklappeninsuffizienz trat etwa dreimal häufiger auf (52,6% vs. 17,9%, $p = 0,024$). Diese Veränderungen gingen mit einem größeren Ventrikel einher ($54,7 \pm 5,8$ mm vs. $47,5 \pm 14,3$ mm, $p = 0,124$). Im Hinblick auf die Druckgradienten ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

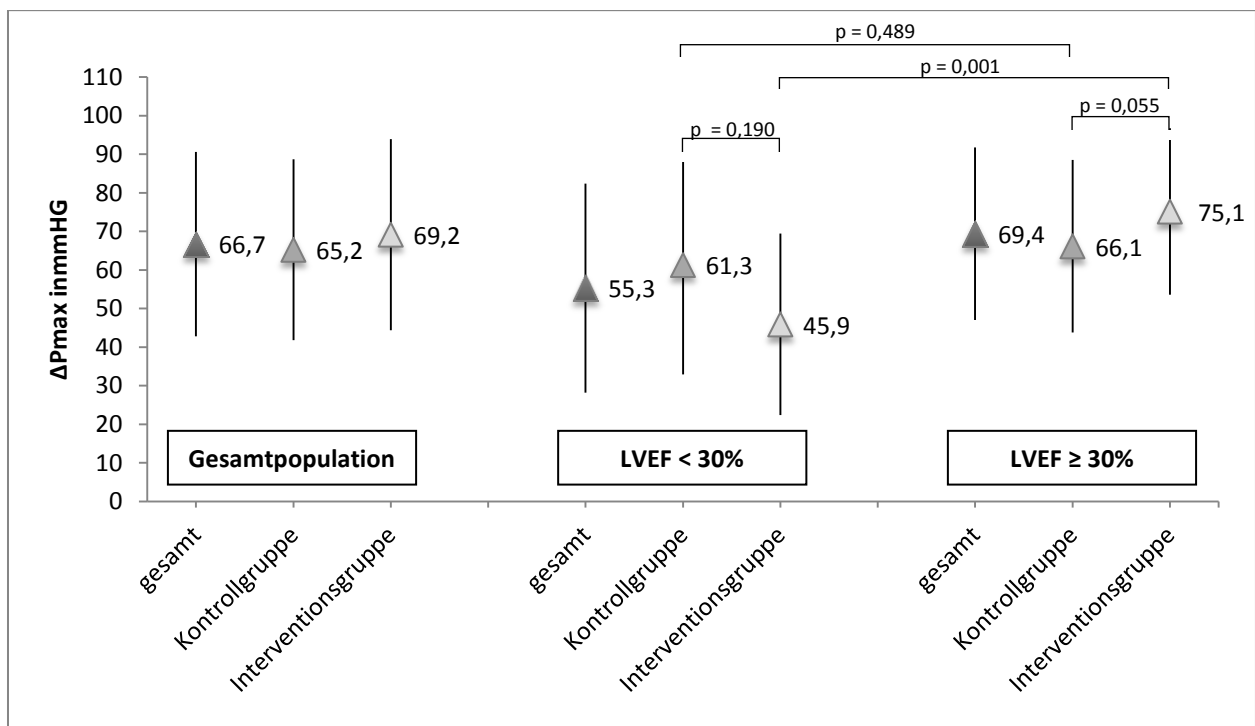


Abb. 15: Druckgradient ΔP_{\max} in Abhängigkeit von der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) < 30% ging vor allem in der Interventionsgruppe mit einem geringeren Druckgradienten einher. Im Gegensatz dazu wiesen bei erhaltender LVEF Patienten in der Interventionsgruppe durchschnittlich höhere Druckgradienten auf.

3.3 Periinterventionelle Charakteristika

Die prozeduralen Parameter sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tab. 14: Periinterventionelle Charakteristika

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | peri AI < II° n = 83 | peri AI ≥ II° n = 48 | p | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| Klappengröße in mm | | | | 0,191 | | | 0,380 |
| 26 | 39 (29,8) | 29 (34,9) | 10 (20,8) | | 6 (21,4) | 4 (20,0) | |
| 29 | 67 (51,1) | 38 (45,8) | 29 (60,4) | | 15 (53,6) | 14 (70,0) | |
| 31 | 25 (19,1) | 16 (19,3) | 9 (18,8) | | 7 (25,0) | 2 (10,0) | |
| Cover-Index | 18,8 ± 6,6 | 19,3 ± 7,4 | 18,1 ± 5,1 | 0,389 | 17,9 ± 5,4 | 18,3 ± 4,9 | 0,809 |
| transfemorale Zugang | 109 (83,2) | 70 (84,3) | 39 (81,2) | 0,627 | 20 (71,4) | 19 (95,0) | 0,061 |
| Prothesendislokation | 26 (20,0) | 6 (7,2) | 20 (41,7) | < 0,001 | 3 (10,7) | 17 (85,0) | < 0,001 |
| peri AI | | | | < 0,001 | | | 0,001 |
| keine | 27 (20,6) | 27 (32,5) | 0 | | 0 | 0 | |
| I° | 56 (42,8) | 56 (67,5) | 0 | | 0 | 0 | |
| II° | 41 (31,3) | 0 | 41 (85,4) | | 28 (100) | 13 (65,0) | |
| III° | 7 (5,3) | 0 | 7 (14,6) | | 0 | 7 (35,0) | |
| Intervention AI-Reduktion | | | | - | | | - |
| Nachdehnung | 35 (26,7) | 0 | 35 (72,9) | | - | - | |
| zweite Klappe | 20 (15,3) | 0 | 20 (41,7) | | - | - | |
| Allgemeinanästhesie | 63/123 (51,2) | 38/77 (49,4) | 25/46 (54,3) | 0,710 | 15/27 (55,6) | 10/19 (52,6) | 1 |
| Eingriffsdauer in min | 70,1 ± 28,3 | 63,1 ± 26,0 | 82,5 ± 28,1 | < 0,001 | 77,9 ± 32,5 | 88,7 ± 19,8 | 0,165 |
| Kontrastmittelmenge in ml | 171,7 ± 51,7 | 161,6 ± 50,5 | 188,4 ± 49,8 | 0,005 | 180,8 ± 44,6 | 199,1 ± 56,0 | 0,246 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung, bei n < 131 separate Angabe n/gesamt-n

peri AI – periinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz direkt nach Klappenimplantation

Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Bei 109 Patienten (83,2%) wurde der transfemorale Zugang genutzt. Der alternative Zugangsweg über die Art. subclavia sinistra kam bei 22 Patienten (16,8%) zum Einsatz. In der Interventionsgruppe wurden häufiger 29er Klappen (60,4% vs. 45,8%, $p > 0,05$) und dementsprechend seltener 26er Klappen (20,8% vs. 34,9%, $p > 0,05$) implantiert. Im Blick auf den Cover-Index konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($18,1 \pm 5,1$ vs. $19,3 \pm 7,4$, $p = 0,389$). Einer zusätzlichen Intervention war häufiger eine Klappendislokation vorausgegangen (41,7% vs. 7,2%, $p < 0,001$).

Insgesamt trat bei 48 Patienten (36,7%) peri AI ≥ II° auf, die bei 35 Patienten (26,7%) eine Nachdehnung und bei 20 Patienten (15,3%) die Implantation einer zweiten Klappe zur Folge hatte. Davon erhielten sieben Patienten (5,3%) sowohl eine Nachdehnung als auch eine zweite Klappe.

Wenn diese Interventionen durchgeführt wurden, dauerte der Eingriff signifikant länger ($82,5 \pm 28,1$ min vs. $63,1 \pm 26,0$ min, $p < 0,001$) und es wurde signifikant mehr Kontrastmittel verbraucht ($188,4 \pm 49,8$ ml vs. $161,6 \pm 50,5$ ml, $p = 0,005$).

Subanalyse der Interventionsgruppe

Die Analyse der Interventionsgruppe zeigt, dass in der Nachdehnungsgruppe tendenziell häufiger der Zugang über die Art. subclavia angewandt wurde ($28,6\%$ vs. 5% , $p = 0,061$). In allen Fällen einer AI III° war die Implantation einer zweiten Klappe erforderlich. Die Implantation einer Klappe-in-Klappe war im Vergleich zur Nachdehnung häufiger mit einer Dislokation der ersten Klappe assoziiert ($85,0\%$ vs. $10,7\%$, $p < 0,001$).

3.4 Postinterventionelle Charakteristika

3.4.1 Komplikationen

Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Die Rate an zerebrovaskulären Ereignissen war in der Interventionsgruppe um $3,9\%$ höher ($6,3\%$ vs. $2,4\%$, $p = 0,355$). Insgesamt traten bei $33,6\%$ aller Patienten neue Herzrhythmusstörungen auf. Nach Interventionen war tendenziell häufiger die Implantation eines permanenten Schrittmachers erforderlich ($25,0\%$ vs. $14,5\%$, $p = 0,162$), meist aufgrund eines AV-Block 3. Grades ($20,8\%$ vs. $15,7\%$, $p = 0,481$).

Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Blutungs- ($45,8\%$ vs. $37,4\%$, $p = 0,361$) und vaskulären Komplikationen ($33,3\%$ vs. $44,6\%$, $p = 0,449$). In der Interventionsgruppe waren insbesondere major oder lebensbedrohliche Blutungen mit insgesamt $14,6\%$ (vs. $19,3\%$) und major vaskuläre Komplikationen mit insgesamt $10,4\%$ (vs. $14,5\%$) nicht häufiger aufgetreten. Eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion ließ sich bei einem Viertel aller Patienten nachweisen, wobei zwischen den Gruppen kein Unterscheid bestand ($24,4\%$ vs. $25,3\%$, $p = 0,899$).

In der Interventionsgruppe war häufiger eine prolongierte Beatmung ($20,8\%$ vs. $7,2\%$, $p = 0,028$) sowie ein längerer Intensivaufenthalt ($6,32 \pm 7,13$ Tage vs. $5,00 \pm 5,33$ Tage, $p = 0,367$) notwendig. Zudem wurden mehr Patienten reanimationspflichtig ($14,6\%$ vs. $3,6\%$, $p = 0,037$). Die 30-Tage-Mortalität betrug in der Interventionsgruppe $14,6\%$ und in der Kontrollgruppe $4,8\%$ ($p = 0,047$). Ein Patient verstarb am Ende der Prozedur an Herz-Kreislauf-Stillstand, nachdem zuvor eine Dissektion der Art. subclavia zu einer schweren Blutung geführt hatte. Bei $21,4\%$ der Patienten trat ein postoperatives Delir auf. Dabei waren Patienten, die eine Intervention zur AI-Reduktion erhielten, deutlich häufiger betroffen ($35,4\%$ vs. $13,3\%$, $p = 0,004$). Trotz Nachdehnung oder Klappe-in-Klappe trat in der Interventionsgruppe häufiger eine post AI \geq II° auf ($18,8\%$ vs. $3,6\%$, $p = 0,009$).

Die beobachteten unerwünschten Komplikationen sind in Tabelle 15 und Abbildung 16 aufgeführt.

Tab. 15: Komplikationen

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | peri AI < II° n = 83 | peri AI ≥ II° n = 48 | p | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|-------|
| Zerebrovaskuläres Ereignis | 5 (3,8) | 2 (2,4) | 3 (6,3) | 0,355 | 1 (3,6) | 2 (10,0) | 0,563 |
| Schlaganfall | 3 (2,3) | 1 (1,2) | 2 (4,2) | 0,554 | 1 (3,6) | 1 (5,0) | 1 |
| TIA | 2 (1,5) | 1 (1,2) | 1 (2,1) | 1 | 0 | 1 (5,0) | 0,417 |
| Herzinfarkt | 1 (0,8) | 0 | 1 (2,1) | 0,366 | 0 | 1 (5,0) | 0,417 |
| Perikardtampnade | 3 (2,3) | 1 (1,2) | 2 (4,2) | 0,554 | 1 (3,6) | 1 (5,0) | 1 |
| Herzrhythmusstörung | | | | | | | |
| insgesamt | 44 (33,6) | 27 (32,5) | 17 (35,4) | 0,848 | 7 (25,0) | 10 (50,0) | 0,125 |
| AV-Block 3. Grades | 23 (17,6) | 13 (15,7) | 10 (20,8) | 0,481 | 4 (14,3) | 6 (30,0) | 0,282 |
| neuer Schrittmacher | 24 (18,3) | 12 (14,5) | 12 (25,0) | 0,162 | 5 (17,9) | 7 (35,0) | 0,198 |
| Blutung | 53 (40,5) | 31 (37,4) | 22 (45,8) | 0,361 | 15 (53,6) | 7 (35,0) | 0,339 |
| minor Blutung | 30 (22,9) | 15 (18,1) | 15 (31,3) | | 11 (39,3) | 4 (20,0) | |
| major Blutung | 14 (10,7) | 10 (12,1) | 4 (8,3) | | 3 (10,7) | 1 (5,0) | |
| lebensbedrohlich | 9 (6,9) | 6 (7,2) | 3 (6,3) | | 1 (3,6) | 2 (10,0) | |
| Vaskuläre Komplikation | 53 (40,5) | 37 (44,6) | 16 (33,3) | 0,449 | 10 (35,7) | 6 (30,0) | 0,430 |
| minor vask. Kompl. | 36 (27,5) | 25 (30,1) | 11 (22,9) | | 8 (28,6) | 3 (15,0) | |
| major vask. Kompl. | 17 (13,0) | 12 (14,5) | 5 (10,4) | | 2 (7,1) | 3 (15,0) | |
| Akutes Nierenversagen | | | | 0,899 | | | 0,649 |
| I° | 27/112 (24,1) | 17/71 (23,9) | 10/41 (24,4) | | 7/24 (29,2) | 3/17 (17,7) | |
| II° | 1/112 (0,9) | 1/71 (1,4) | 0 | | 0 | 0 | |
| Beatmung > 3h | 16 (12,2) | 6 (7,2) | 10 (20,8) | 0,028 | 7 (25,0) | 3 (15,0) | 0,488 |
| Reanimation | 10 (7,6) | 3 (3,6) | 7 (14,6) | 0,037 | 4 (14,3) | 3 (15,0) | 1 |
| postoperatives Delir | 28 (21,4) | 11 (13,3) | 17 (35,4) | 0,004 | 7 (25,0) | 10 (50,0) | 0,125 |
| post AI ≥ II° | 12 (9,2) | 3 (3,6) | 9 (18,8) | 0,009 | 5 (17,9) | 4 (20,0) | 1 |
| Intensivaufenthalt in Tagen | 5,5 ± 6,1 | 5,0 ± 5,3 | 6,3 ± 7,1 | 0,367 | 4,1 ± 2,8 | 8,9 ± 9,6 | 0,110 |
| intraprozeduraler Tod | 1 (0,8) | 1 (1,2) | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 30-Tage-Mortalität | 11 (8,4) | 4 (4,8) | 7 (14,6) | 0,047 | 3 (10,7) | 4 (20,0) | 0,429 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung, bei n < 131 zusätzliche Angabe n/gesamt-n

Beatmung > 3h – Intubation des Patienten länger als 3h erforderlich

Subanalyse der Interventionsgruppe

Die Subanalyse der Interventionsgruppe ergab bei der Häufigkeit der einzelnen Komplikationen keine signifikanten Unterschiede. Insbesondere unterschied sich zwischen Nachdehnungs- und Klappe-in-Klappe-Gruppe die Häufigkeit einer verbleibenden post AI ≥ II° nicht (17,9% vs. 20%, p = 1). Wie Tabelle 15 und Abbildung 16 zeigen, traten schwerwiegende Komplikationen jedoch tendenziell häufiger bei der

Implantation einer zweiten Klappe auf. Dazu zählten insbesondere zerebrovaskuläre Ereignisse (mit 10% dreimal häufiger, $p = 0,563$), Herzrhythmusstörungen mit Schrittmachernotwendigkeit (mit 50% bzw. 35% jeweils doppelt so häufig, $p = 0,125$ bzw. $p = 0,198$) sowie das postoperative Delir (mit 50% doppelt so häufig, $p = 0,125$). Unterstrichen wurde dies von einem längeren Intensivaufenthalt ($8,9 \pm 9,6$ Tage vs. $4,1 \pm 2,8$ Tage, $p = 0,110$) sowie einer doppelt so hohen Sterblichkeit in den ersten 30 Tagen (20,0% vs. 10,7%, $p = 0,429$).

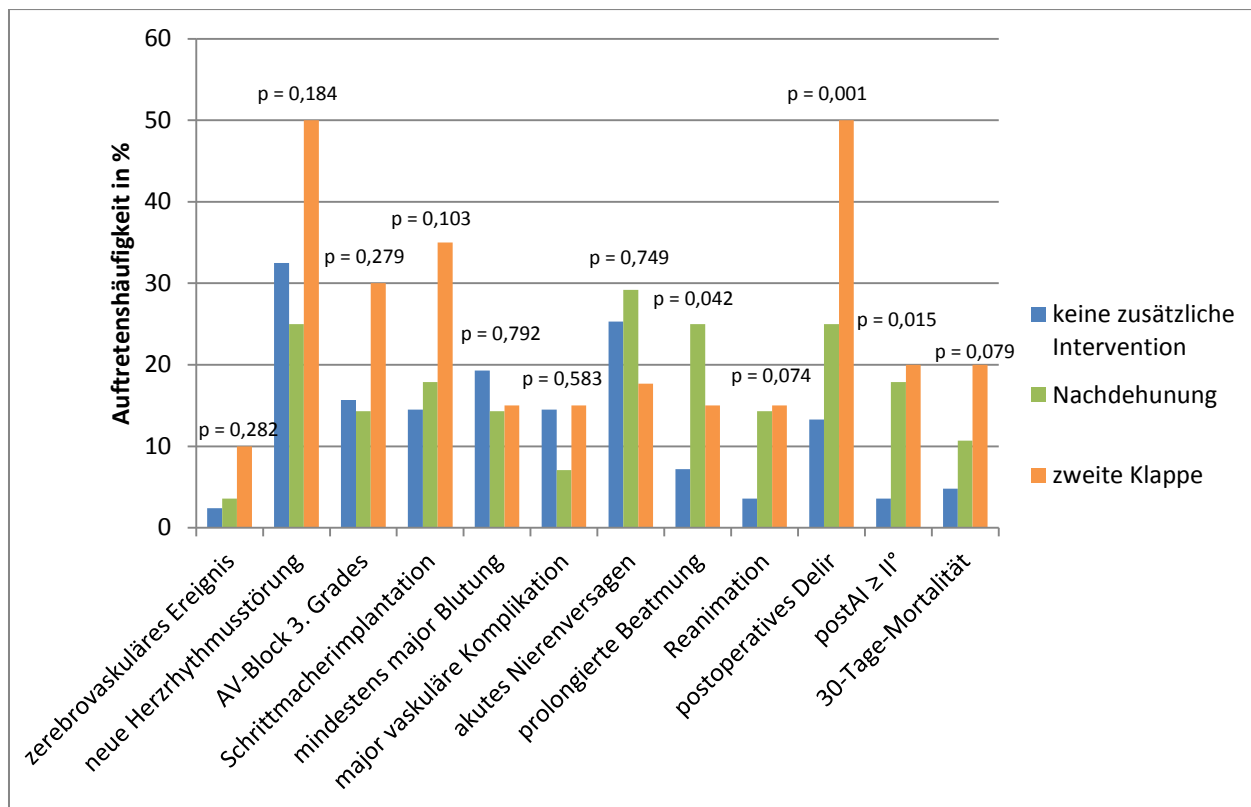


Abb. 16: Komplikationen in Abhängigkeit von Interventionen

Die Komplikationshäufigkeiten in der Nachdehnungs-, Zweite-Klappe- und Kontrollgruppe wurden untereinander verglichen. Um Unterschiede zwischen den drei Gruppen aufzuzeigen, wurden für die jeweiligen Parameter Signifikanzen berechnet.

Schwerwiegende Komplikationen wie eine Koronarobstruktion, eine Aortendissektion oder Anulusruptur traten nicht auf. Auch eine Konversion zum offenen Klappenersatz erfolgte nicht.

3.4.2 Kombinierte Endpunkte

In Tabelle 16 sind die beiden kombinierten Endpunkte zusammengefasst. Schwere vitale Komplikationen traten bei fünf Patienten auf (drei Patienten am Tag der Intervention verstorben, zwei Patienten mit Perikardtamponade). Hierbei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (7,1% in Nachdehnungs-, 5,0% in Klappe-in-Klappe- und 2,4% in Kontrollgruppe, $p = 0,505$). Der 30-Tage-MACCE-Endpunkt wurde mit 14,3% nach Nachdehnung und 25,0% nach zweiter Klappe signifikant häufiger erreicht (vs. 6,0%, $p = 0,038$).

Tab. 16: Kombinierte Endpunkte in Abhängigkeit von Interventionen

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | keine Intervention n = 83 | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p-Wert |
|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| schwere vitale Komplikation | 5 (3,8) | 2 (2,4) | 2 (7,1) | 1 (5,0) | 0,505 |
| MACCE 30 Tage | 14 (10,7) | 5 (6,0) | 4 (14,3) | 5 (25,0) | 0,038 |

MACCE – Major adverse cardiac or cerebrovascular event

3.4.3 Echokardiographische postinterventionelle Daten

Vergleich Interventions- und Kontrollgruppe

Die nach dem Eingriff gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF $46,3 \pm 13,7\%$ vs. $48,7 \pm 14,7\%$, $p = 0,506$) sowie die Druckgradienten (ΔP_{mean} $7,8 \pm 4,2$ mmHg vs. $7,9 \pm 3,6$ mmHg, $p = 0,864$) unterschieden sich nicht (Tab. 17).

Subanalyse der Interventionsgruppe

Innerhalb der Interventionsgruppe waren die postinterventionellen Druckgradienten nach Implantation einer zweiten Klappe signifikant höher (ΔP_{mean} $10,1 \pm 5,6$ mmHg vs. $6,6 \pm 2,6$ mmHg, $p = 0,016$). Sowohl beim Vergleich der Ejektionsfraktion als auch bei den postoperativen Klappeninsuffizienzen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Tab. 17).

Tab. 17: Echokardiographische postinterventionelle Daten

| Parameter | Gesamt- population n = 131 | peri AI < II° n = 83 | peri AI ≥ II° n = 48 | p | Nach- dehnung n = 28 | Zweite Klappe n = 20 | p |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|----------------------------|----------------------------|--------------|
| LVEF in % | $47,9 \pm 14,3$ | $48,7 \pm 14,7$ | $46,3 \pm 13,7$ | 0,506 | $45,3 \pm 13,6$ | $48,8 \pm 14,6$ | 0,561 |
| Druckgradient in mmHg | | | | | | | |
| ΔPmax | $14,1 \pm 6,2$ | $14,1 \pm 6,0$ | $14,2 \pm 6,5$ | 0,943 | $12,8 \pm 4,9$ | $16,8 \pm 8,5$ | 0,091 |
| ΔPmean | $7,9 \pm 3,8$ | $7,9 \pm 3,6$ | $7,8 \pm 4,2$ | 0,864 | $6,6 \pm 2,6$ | $10,1 \pm 5,6$ | 0,016 |
| post AI | | | | 0,002 | | | 0,310 |
| keine | 30 (22,9) | 26 (31,3) | 4 (8,3) | | 1 (3,6) | 3 (15,0) | |
| I° | 89 (67,9) | 54 (65,1) | 35 (72,9) | | 22 (78,5) | 13 (65,0) | |
| II° | 11 (8,4) | 3 (3,6) | 8 (16,7) | | 5 (17,9) | 3 (15,0) | |
| III° | 1 (0,8) | 0 | 1 (2,1) | | 0 | 1 (5,0) | |
| post MI ≥ II° | 19/87 (21,8) | 15/60 (25,0) | 4/27 (14,8) | 0,403 | 2/18 (11,1) | 2/9 (22,2) | 0,582 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte \pm Standardabweichung, bei $n < 131$ zusätzliche Angabe $n/\text{gesamt-n}$

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ΔP_{max} – maximaler Druckgradient, ΔP_{mean} – mittlerer Druckgradient, post AI – verbleibende Aortenklappeninsuffizienz, post MI – Mitralklappeninsuffizienz nach TAVI

3.5 Entstehung, Reduktion und kurzfristige Veränderung der AI

3.5.1 Ursachen der AI-Entstehung

Hinsichtlich des Cover-Indexes hatten sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede ergeben (Tab. 14). Häufiger Grund für eine Nachdehnung waren kleine paravalvuläre Lecks bei unzureichender Entfaltung der Prothese und/ oder verstärkter Kalzifizierung. Da bei fünf Patienten eine Nachdehnung aufgrund einer Klappenmigration (n = 2) oder einer starken Verkalkung (n = 3) nicht ausreichend war, wurde sich hier zusätzlich zur Implantation einer zweiten Klappe entschieden. Zudem wurde bei zwei weiteren Patienten eine zweite Klappe nachgedehnt, sodass insgesamt sieben Patienten sowohl eine zweite Klappe als auch eine Nachdehnung erhielten.

Eine zweite Klappe wurde insgesamt 20-mal implantiert. Ursächlich war in zwölf Fällen (60%) eine zu hoch und in fünf Fällen (25%) eine zu tief implantierte Klappe. Bei zwei der Patienten mit zu hoch implantierter Klappe wurde zuvor aufgrund einer Klappenembolisation ein Snaring-Manöver durchgeführt, um die Klappe zu repositionieren. Die restlichen drei Patienten (15%) erhielten eine Klappe-in-Klappe, da eine Nachdehnung aufgrund massiver Verkalkung nicht zum erwünschten Erfolg geführt hatte.

3.5.2 Erfolgsraten der Interventionen

Eine Intervention wurde als erfolgreich gewertet, wenn sie eine peri AI \geq II° auf eine post AI $<$ II° reduzieren konnte. Im Falle einer zweiten Klappe musste diese korrekt implantiert worden sein.

Die alleinige Nachdehnung besaß eine Erfolgsrate von 82,1% (23 von 28). Bei fünf weiteren Nachdehnungen konnte eine peri AI nicht reduziert werden, was die Implantation einer zweiten Klappe erforderlich machte. Die Nachdehnung einer zweiten Klappe war bei einem von zwei Patienten erfolgreich. Somit lag die Erfolgsquote aller Nachdehnungen bei 68,6% (24 von 35). Mithilfe einer zweiten Klappe konnte in 80% der Fälle (16 von 20) die gewünschte Reduzierung der AI erzielt werden. Insgesamt waren 81,3% aller Interventionen erfolgreich. Echokardiographisch wurde bei zwölf Patienten (9,2%) eine post AI \geq II° nachgewiesen. Einen Überblick geben Abbildung 14 und 17.

3.5.3 Charakteristika der Patienten mit erfolgloser AI-Reduktion

Die neun Patienten, bei denen eine AI-Reduzierung nicht erreicht werden konnte, unterschieden sich zum Teil deutlich von Patienten mit erfolgreicher Intervention. Tabelle 19 (Anhang) beinhaltet eine Zusammenstellung von Parametern, die einen möglichen Einfluss auf den Erfolg einer AI-Reduktion hatten, sowie von Parametern, die selbst vom Gelingen der Interventionen beeinflusst wurden.

Patienten mit erfolgloser Intervention wurden häufiger in ASA-Klasse 4 eingestuft (66,7% vs. 38,5%, p = 0,153). Sie besaßen einen geringeren Body-Mass-Index ($23,2 \pm 3,8$ kg/m² vs. $26,6 \pm 6,0$ kg/m², p = 0,110)

und litten doppelt so häufig an pulmonalen Begleiterkrankungen (COPD 44,4% vs. 20,5%, $p = 0,199$ und pulmonale Hypertonie 66,7% vs. 31,4%, $p = 0,068$). Auch Vorhofflimmern (55,6% vs. 23,1%, $p = 0,099$) sowie eine höhergradige Mitral- (55,6% vs. 26,3%, $p = 0,121$) und Trikuspidalklappeninsuffizienz (33,3% vs. 11,1%, $p = 0,131$) waren in dieser Gruppe deutlich häufiger. Bezüglich einer prä AI \geq II° ergaben sich keine Unterschiede (11,1% vs. 15,4%, $p = 1$). Diese Begleiterkrankungen hatten einen größeren LVEDD zur Folge ($58,3 \pm 7,6$ mm vs. $48,7 \pm 12,2$ mm, $p = 0,152$).

Interventionen zur AI-Reduktion waren seltener erfolgreich, wenn die TAVI-Prozedur in Allgemeinanästhesie (87,5% vs. 47,4%, $p = 0,055$) und über die Art. subclavia (44,4% vs. 12,8%, $p = 0,050$) durchgeführt wurde. Der Erfolg war unabhängig davon, ob eine Nachdehnung oder eine zweite Klappe angewendet wurde. Wenn zusätzliche Maßnahmen erfolglos blieben, ging dies mit einer längeren OP-Zeit ($93,2 \pm 27,0$ min vs. $80,0 \pm 28,0$ min, $p = 0,205$) und einem größeren Kontrastmittelverbrauch einher ($219,2 \pm 68,2$ vs. $180,8 \pm 42,1$, $p = 0,037$). Zudem kam es bei diesen Patienten häufiger zu einer prolongierten Beatmung (44,4% vs. 15,4%, $p = 0,075$) und zu einem postoperativen Delir (66,7% vs. 28,2%, $p = 0,051$). Die 1-Jahres-Mortalität war erhöht (44,4% vs. 20,5%, $p = 0,199$).

3.5.4 Kurzfristige Veränderungen der AI

Abbildung 17 fasst die Veränderung der AI vor, während und nach TAVI noch einmal zusammen. Dabei wird deutlich, dass in der Interventionsgruppe bei vier von fünf Patienten eine peri AI \geq II° erfolgreich behandelt werden konnte.

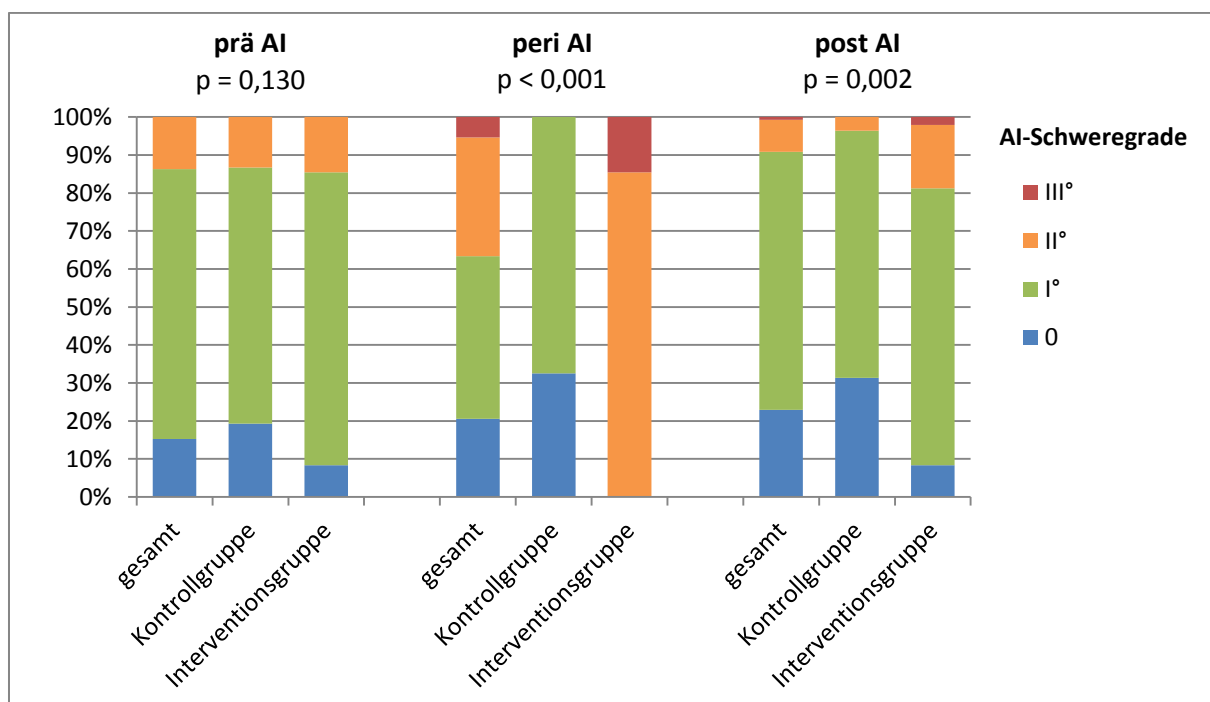


Abb. 17: Kurzfristige Veränderungen der AI in Abhängigkeit von Interventionen

prä AI – vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz, peri AI – periinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz direkt nach Klappenimplantation, post AI – verbliebende Aortenklappeninsuffizienz

In Abbildung 18 wird deutlich, inwieweit sich eine prä AI im Vergleich zur post AI durch die TAVI veränderte. Insgesamt hatte sich die AI bei 14,5% der Patienten verschlechtert.

| | | post AI | | |
|--------|-------|---------|----|-------|
| | | 0 | I° | ≥ II° |
| prä AI | 0 | 8 | 10 | 2 |
| | I° | 18 | 68 | 7 |
| | ≥ II° | 4 | 11 | 3 |

Abb. 18: Veränderung der AI durch TAVI

Die Abbildung gibt die Anzahl der Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der prä und post AI wieder. Der Eingriff führte bei 19 Patienten (14,5%, rot markiert) zu einer Verschlechterung und bei 33 Patienten (25,2%, grün markiert) zu einer Verbesserung der AI. Bei den restlichen Patienten (60,3%, blau markiert) änderte sich der AI-Schweregrad nicht.

Abbildung 19 stellt den AI-Index in Abhängigkeit des AI-Schweregrades und den Zeitpunkten prä und post dar. Vor TAVI wurden bei 85 Patienten und nach TAVI bei 42 Patienten die erforderlichen hämodynamischen Parameter erhoben. Es zeigte sich, dass zu beiden Zeitpunkten eine AI ≥ II° mit einem geringeren AI-Index einherging.

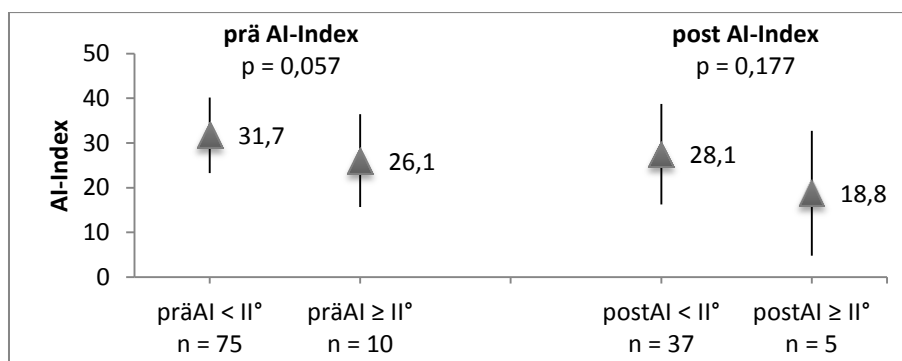


Abb. 19: AI-Index in Abhängigkeit vom AI-Schweregrad vor und nach TAVI

prä AI – vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz, post AI – verbliebende Aortenklappeninsuffizienz

Aus dem post AI-Index und dem prä AI-Index wurde die Differenz (Δ -AI-Indexes) ermittelt. Durchschnittlich kam es zu einer Verringerung des Δ -AI-Indexes von $-4,8 \pm 12,3$ ($n = 39$). Dabei war die Veränderung des AI-Indexes bei Patienten mit AI-Verschlechterung signifikant stärker ausgeprägt ($-16,6 \pm 11,8$ bei AI-Verschlechterung vs. $-2,3 \pm 11,0$ ohne AI-Verschlechterung, $p = 0,004$). Somit ging eine Verschlechterung der AI mit einer Abnahme des AI-Indexes einher.

3.6 Mittelfristige hämodynamische und klinische Ergebnisse

3.6.1 AI im Verlauf

Auch im Verlauf blieben die Unterschiede der post AI zwischen den Patienten mit und ohne Intervention bestehen, was in Abbildung 20 veranschaulicht ist. In der Interventionsgruppe wiesen nach sechs Monaten rund 55% der Patienten keine oder eine leichte AI auf, in der Kontrollgruppe waren es etwa 85%. Die restlichen Patienten litten unter einer höhergradigen AI oder waren bereits verstorben.

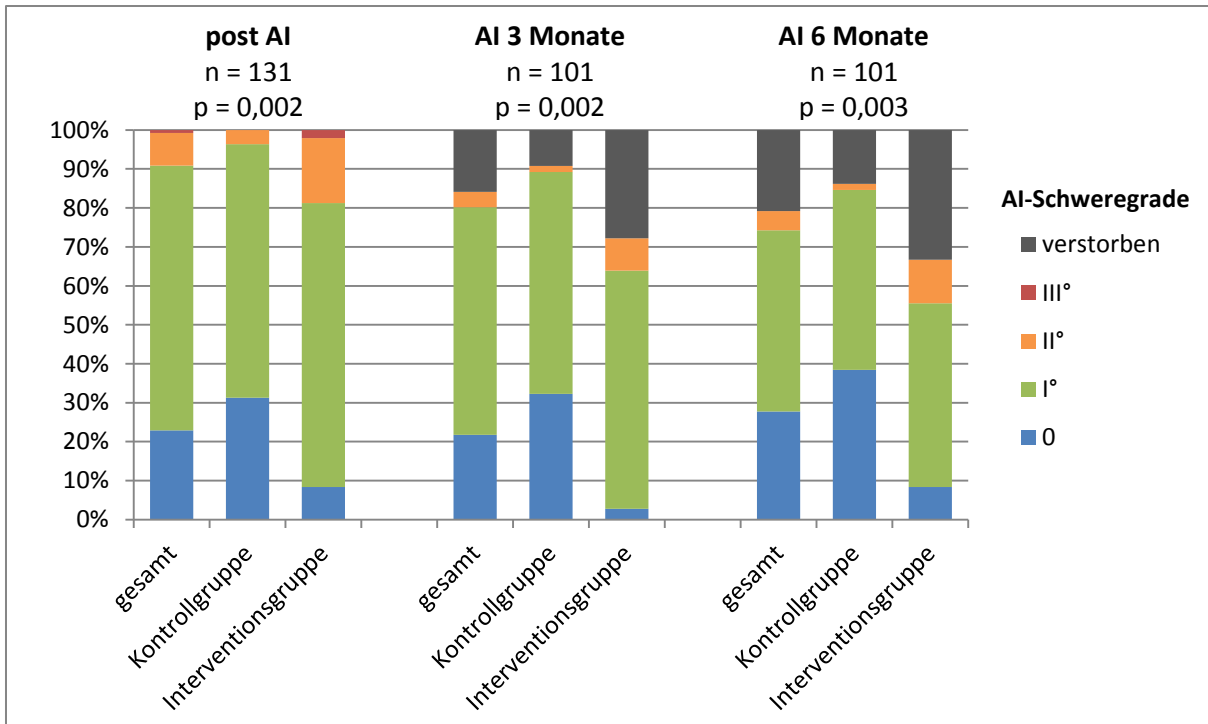


Abb. 20: AI im Verlauf

Innerhalb der ersten sechs Monate nach TAVI nahm der Anteil an Patienten mit einer AI \geq II° leicht ab.

3.6.2 Druckgradienten im Verlauf

Durch die TAVI konnte der mittlere Druckgradient ΔP_{mean} von durchschnittlich $44,0 \pm 17,2$ auf $7,9 \pm 3,8$ mmHg reduziert werden. Das Ausmaß der Drucksenkung in der Interventions- und Kontrollgruppe unterschied sich nicht ($p = 0,126$, Abb. 21). Im weiteren Verlauf zeigten sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Veränderungen des Gradienten von Entlassung bis sechs Monate nach dem Eingriff ($p = 0,203$, Abb. 21).

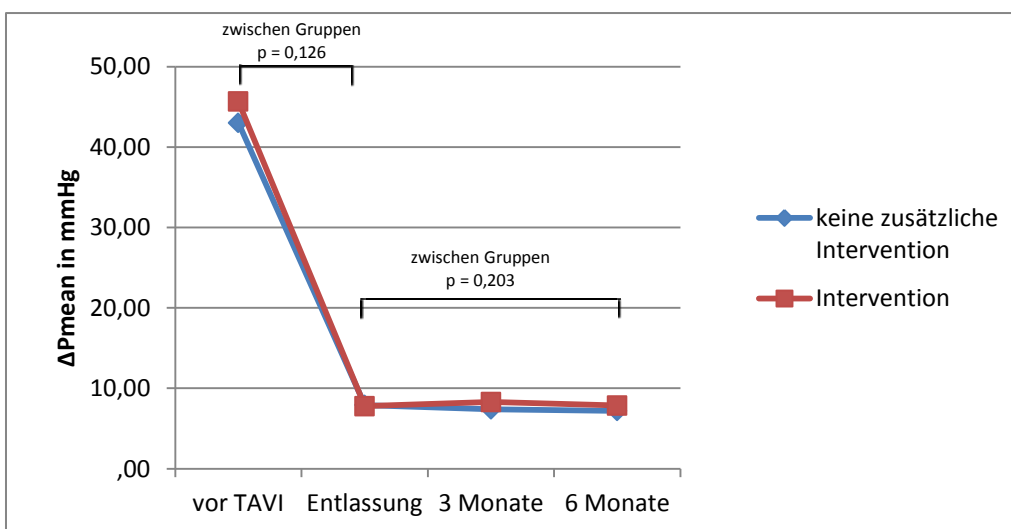


Abb. 21: Druckgradient ΔP_{mean} im Verlauf

ΔP_{mean} – mittlerer Druckgradient

3.6.3 NYHA Stadien im Verlauf

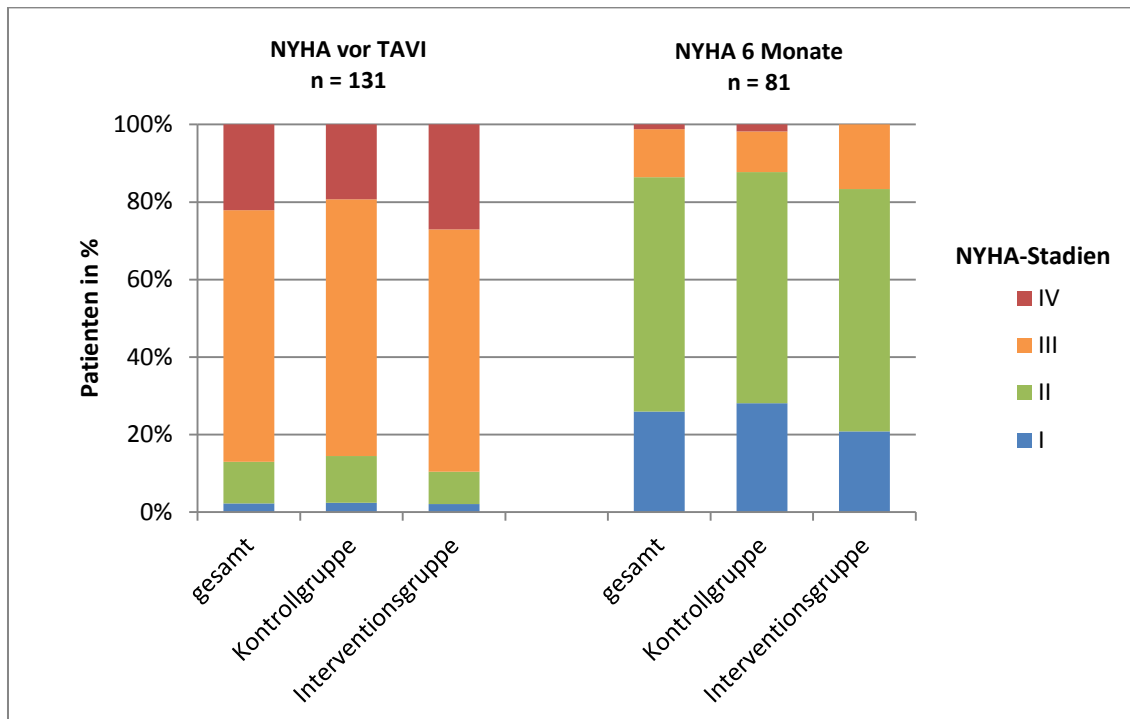


Abb. 22: NYHA Stadien im Verlauf

Die klinische Beschwerdesymptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation verbesserte sich durch TAVI deutlich. Vor dem Eingriff befanden sich 87,0% der Patienten im NYHA-Stadium III oder IV, nach sechs Monaten waren es nur noch 13,6%.

3.7 Mortalitäts-Analyse

Für die gesamte Studienpopulation konnte sowohl die 30-Tage-Mortalität als auch die 1-Jahres-Mortalität erhoben werden. Innerhalb eines Jahres nach TAVI verstarben insgesamt 27 Patienten, was einer 1-Jahres-Gesamtmortalität von 20,6% entsprach. Davon waren elf Patienten (8,4%) in den ersten 30 Tagen verstorben. Die kardiovaskuläre 1-Jahres-Mortalität betrug 17,6% und die kardiovaskuläre 30-Tage-Mortalität 7,6%.

Für die folgenden Analysen wurde jeweils die Gesamtmortalität verwendet. Zunächst wird anhand von Kaplan-Meyer-Überlebenskurven die Mortalität in Abhängigkeit der post AI sowie der Interventionen dargestellt. Danach folgt die Untersuchung möglicher Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität.

3.7.1 Mortalität in Abhängigkeit von der post AI

Innerhalb eines Jahres sind sechs von zwölf Patienten mit einer post AI \geq II° verstorben. Eine post AI \geq II° war mit einer erhöhten 1-Jahres-Sterblichkeit verbunden (50,0% vs. 17,7% bei post AI < II°, $p = 0,017$). Die Mortalität der Patienten ohne post AI und mit post AI I° unterschied sich nicht wesentlich (23,3% ohne post AI vs. 15,7% mit post AI I°, $p = 0,821$). Die Überlebenskurven sind in Abb. 23 dargestellt.

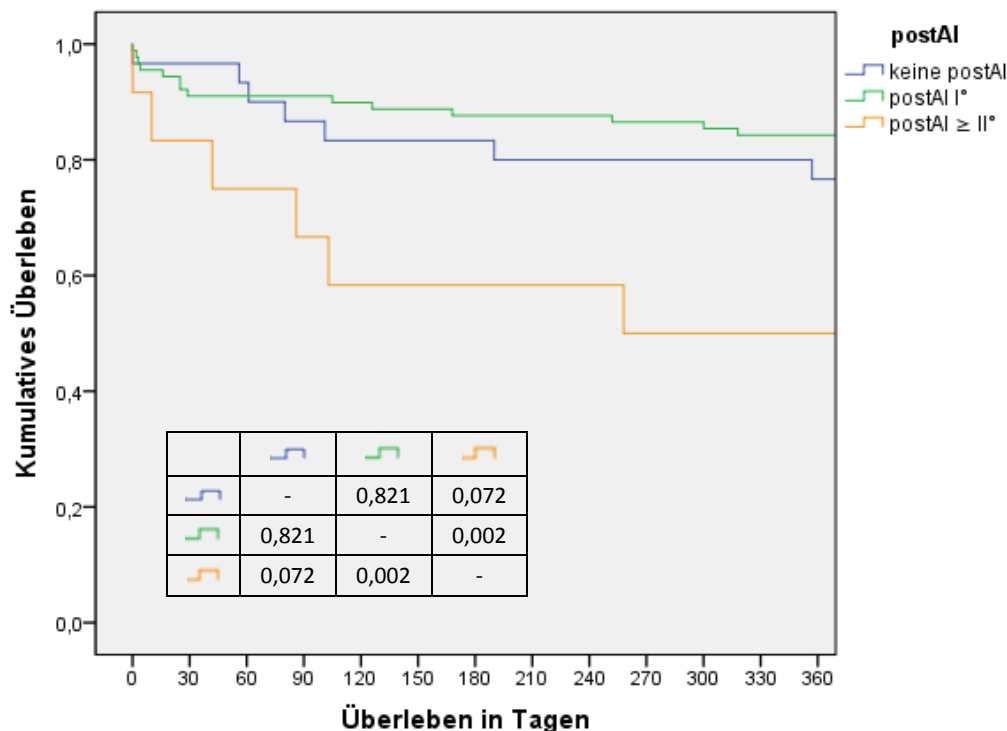


Abb. 23: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von der post AI

Zwischen den einzelnen Gruppen wurden Signifikanzen mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

Passend dazu besaßen Patienten, die innerhalb eines Jahres nach TAVI verstorben sind, einen geringeren post AI-Index ($22,2 \pm 12,7$ vs. $27,6 \pm 11,4$, $p = 0,220$). Ein niedriger post AI-Index ging also tendenziell mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einher.

3.7.2 Mortalität in Abhängigkeit von prä AI und post AI

In die folgende Analyse wurde eine vorbestehende prä AI mit einbezogen, um den möglichen Einfluss zwischen einer akut einsetzenden und einer chronisch verlaufenden post AI \geq II° Rechnung zu tragen.

Von den zwölf Patienten mit einer post AI \geq II° hatten drei Patienten bereits vor TAVI eine prä AI II°. Diese Patienten litten somit an einer chronischen post AI \geq II°. Bei den restlichen neun Patienten trat infolge der TAVI eine akute post AI \geq II° auf. In Abbildung 24 ist ersichtlich, dass Patienten mit einer prä AI $<$ II° eine akute post AI \geq II° schlechter verkräfteten und gehäuft in den ersten drei Monaten nach TAVI verstarben. Auch zwei der drei Patienten mit einer chronischen post AI \geq II° verstarben, jedoch erst im Langzeitverlauf.

Den Einfluss einer sich verschlechternden AI auf die Mortalität spiegelte auch der Δ -AI-Index wider. Verstorbene wiesen eine deutliche Verringerung des AI-Indexes auf ($-11,5 \pm 12,7$ vs. $-2,8 \pm 11,7$, $p = 0,063$).

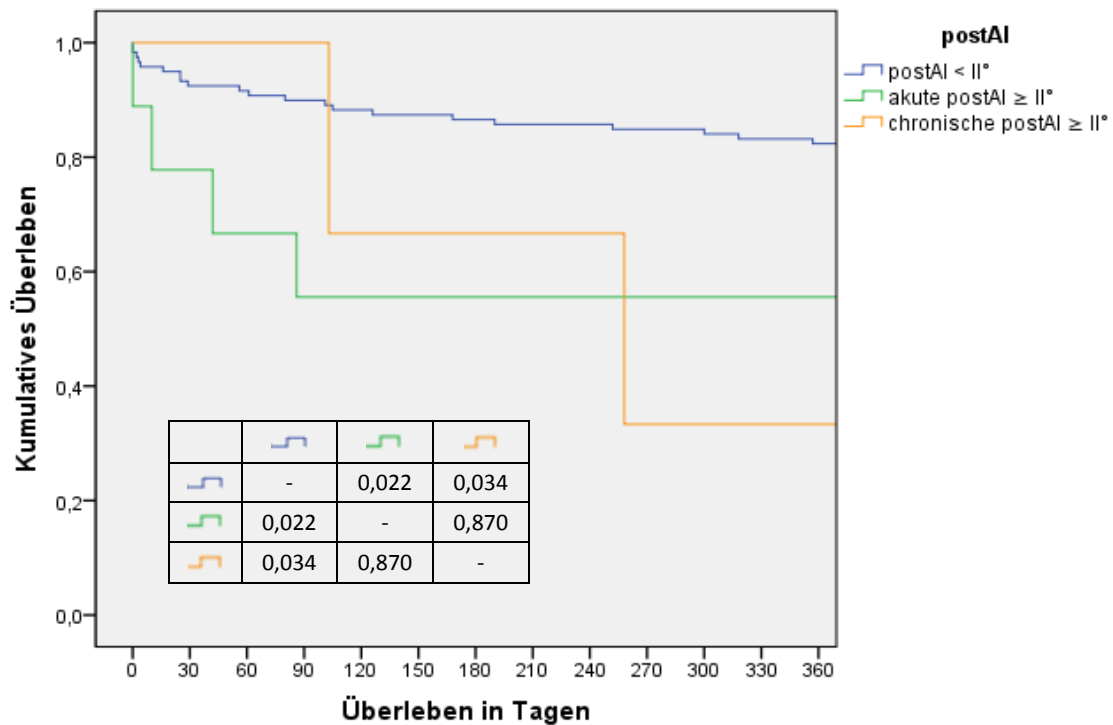


Abb. 24: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit einer akuten und chronischen post AI
 Zwischen den einzelnen Gruppen wurden Signifikanzen mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

3.7.3 Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen

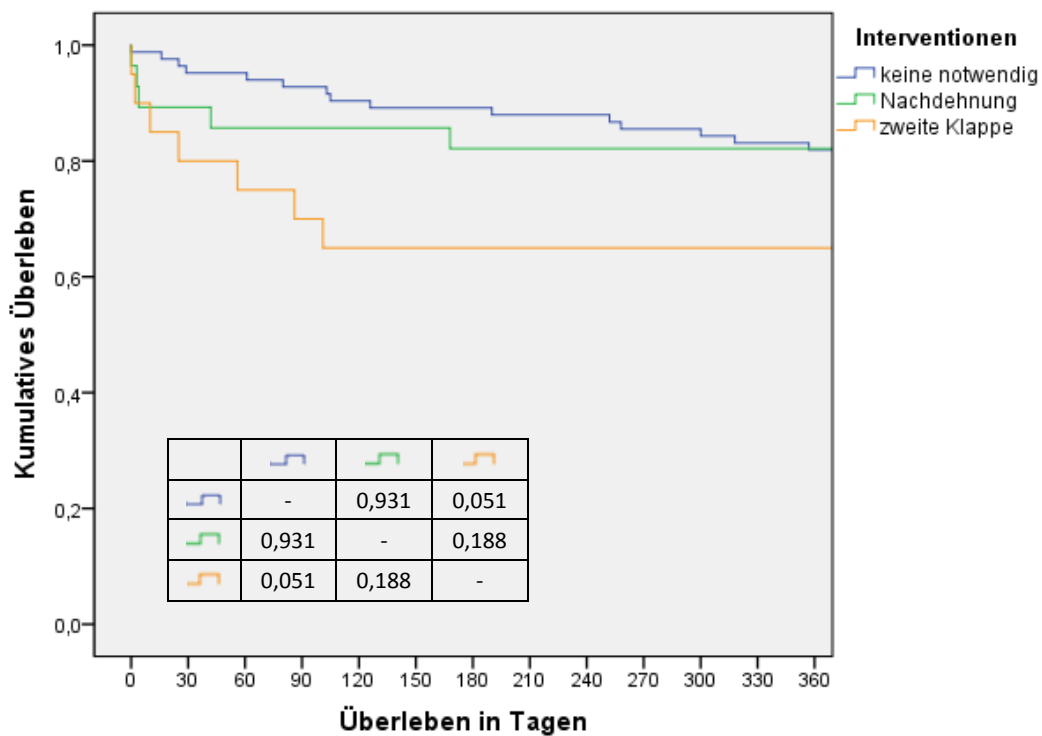


Abb. 25: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit von Interventionen
 Zwischen den einzelnen Gruppen wurden Signifikanzen mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

Unabhängig vom Erfolg der Interventionen zur Reduktion einer peri AI war die Sterblichkeit der Patienten, die eine zweite Klappe erhielten, doppelt so groß (35,0% vs. 17,9% bei Nachdehnung, $p = 0,188$ und 35,0% vs. 18,1% bei keiner Intervention, $p = 0,051$). Patienten, die eine Nachdehnung erhielten,

unterschieden sich nicht von der Vergleichsgruppe (17,9% vs. 18,1%, $p = 0,931$), wobei die Patienten nach einer Nachdehnung gehäuft in den ersten Tagen nach TAVI verstarben.

3.7.4 Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen und einer verbleibenden post AI \geq II°

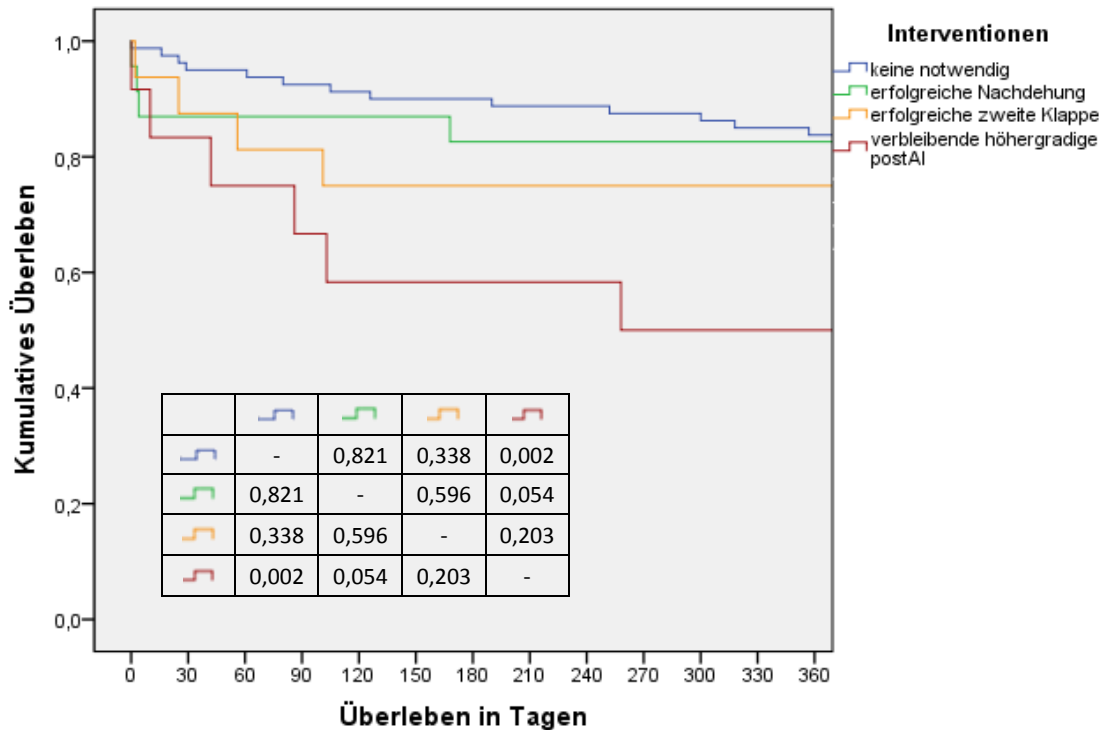


Abb. 26: Kaplan-Meier-Überlebenskurve in Abhängigkeit vom Interventionserfolg

Zwischen den einzelnen Gruppen wurden Signifikanzen mithilfe des Log-Rank-Tests ermittelt.

Die Überlebenskurve verdeutlicht, dass Patienten mit einer verbleibenden post AI \geq II° die höchste Sterblichkeit nach einem Jahr aufwiesen (50,0% vs. 16,3% bei keiner Intervention, $p = 0,002$; 50,0% vs. 17,4% bei erfolgreicher Nachdehnung, $p = 0,054$; 50,0% vs. 25,0% bei erfolgreicher zweiter Klappe, $p = 0,203$). Zudem unterschied sich die Mortalität in der Klappe-in-Klappe-Gruppe nicht mehr signifikant von der Nachdehnungsgruppe (25,0% vs. 17,4%, $p = 0,596$) und den Patienten ohne Interventionen (25,0% vs. 16,3%, $p = 0,338$).

3.7.5 30-Tage- und 1-Jahres-Mortalität im Überblick

Wie in Kapitel 3.4 bereits gezeigt, war die 30-Tage-Mortalität sowohl in der Nachdehnungsgruppe (zweifach, $p = 0,251$) als auch in der Klappe-in-Klappe-Gruppe (vierfach, $p = 0,018$) erhöht. Patienten, die eine zweite Klappe erhielten, sind innerhalb eines Jahres häufiger verstorben (Abb. 27).

Auch die Analyse der Interventionen, die zu einer erfolgreichen Reduktion der peri AI führten, ergab eine jeweils zweieinhalbfach erhöhte 30-Tage-Mortalität für die Nachdehnung ($p = 0,161$) und die Implantation einer zweiten Klappe ($p = 0,253$). Patienten mit einer verbleibenden post AI \geq II° zeigten ebenfalls eine erhöhte 30-Tage-Mortalität (16,7% vs. 5,0% bei Patienten ohne Intervention, $p = 0,109$), die geringfügig höher war als bei erfolgreichen Interventionen (Abb. 28).

Demgegenüber stieg bei einer post AI \geq II° im Verlauf die Sterblichkeit stark an. So zeigte sich die 1-Jahres-Mortalität bei diesen Patienten im Vergleich zu keinen Interventionen ($p = 0,002$) und Nachdehnung ($p = 0,054$) jeweils um etwa das Dreifache und im Vergleich zur zweiten Klappe um das Zweifache ($p = 0,203$) erhöht (Abb. 28).

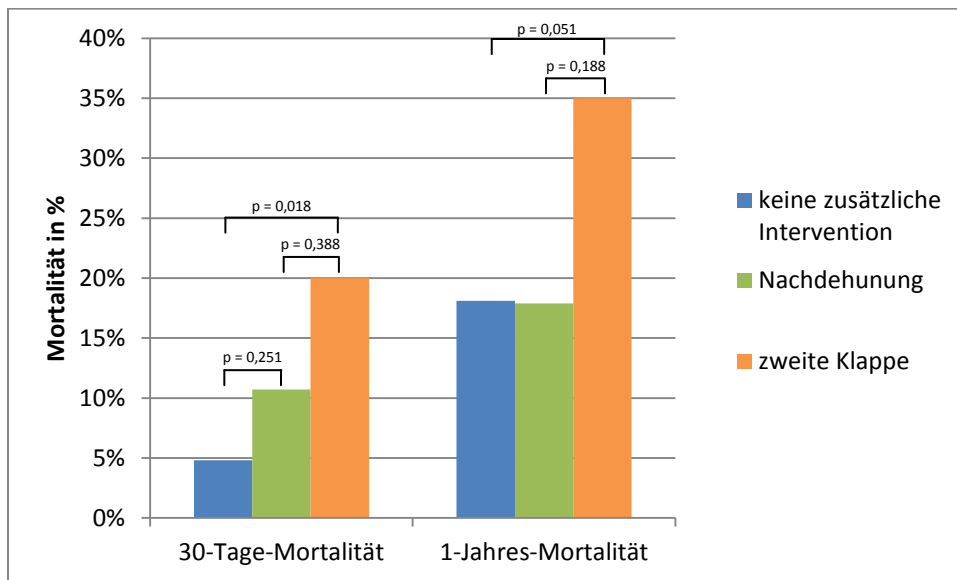


Abb. 27: Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen

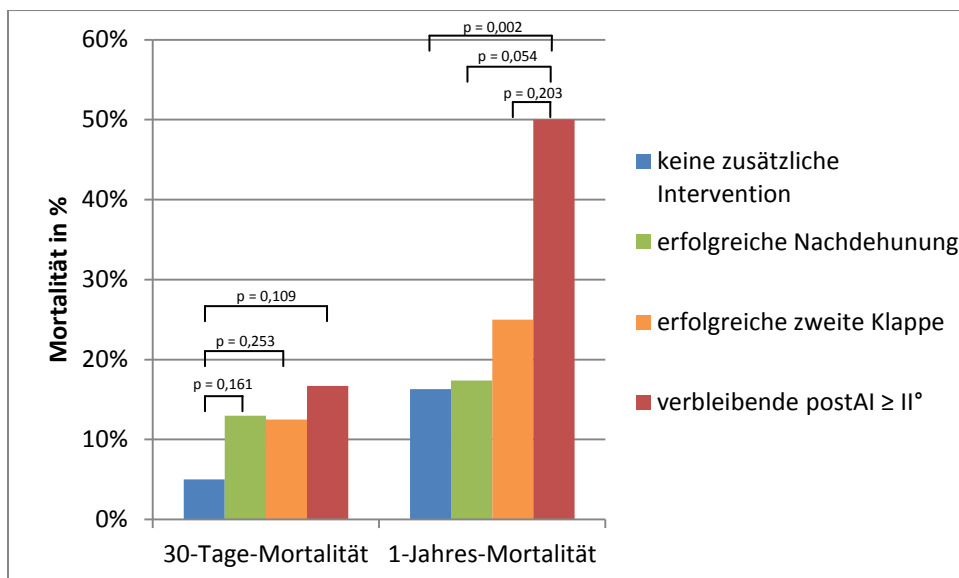


Abb. 28: Mortalität in Abhängigkeit vom Interventionserfolg

3.7.6 Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

Um für einzelne Parameter den Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität abzuschätzen, bestimmten wir zunächst die Odds-Ratio (Risikoverhältnis) mithilfe einer univariaten Analyse (Tab. 20 im Anhang). Hier waren unter den präinterventionellen Parametern Dialysepflichtigkeit (OR 3,7), vorherige PCI (OR 2,8) sowie NYHA Stadium IV (OR 4,1) signifikant mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert. Zudem litten verstorbene Patienten tendenziell häufiger unter Diabetes mellitus (59,3% vs. 44,2%, $p = 0,197$), pAVK

(48,1% vs. 29,8%, $p = 0,108$), VHF (44,4% vs. 31,7%, $p = 0,257$) und einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz (44,4% vs. 27,9%, $p = 0,108$). Sie besaßen einen größeren Ventrikel ($55,4 \pm 10,3$ mm vs. $49,3 \pm 8,9$ mm, $p = 0,067$) und einen höheren logistischen EuroSCORE ($25,7 \pm 16,9\%$ vs. $20,5 \pm 15,7\%$, $p = 0,134$).

Unter den prozeduralen Parametern war beim Zugang über die Art. subclavia das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, signifikant erhöht (OR 3,5). Während eine Nachdehnung die 1-Jahres-Mortalität nicht beeinflusste (OR 1,0), war nach Implantation einer zweiten Klappe das OR mit 2,5 tendenziell erhöht ($p = 0,129$). Zu den Komplikationen, die signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergingen, gehörten major oder lebensbedrohliche Blutungen (OR 4,1), major vaskuläre Komplikationen (OR 3,3), ein postoperatives Delir (OR 3,5) und eine höhergradige post AI (OR 4,7).

Die Parameter der Tabelle 20 wurden einer schrittweisen Cox-Regression zugeführt, um unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität zu ermitteln (Tab. 18).

Tab. 18: Unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

| Parameter | Wald | Hazard Ratio | p-Wert |
|---------------------|-------|---------------------|---------|
| mind. major Blutung | 20,50 | 9,08 (3,49 – 23,58) | < 0,001 |
| post AI \geq II° | 14,97 | 9,20 (2,99 – 28,30) | < 0,001 |
| vorherige PCI | 9,13 | 3,94 (1,62 – 9,61) | 0,003 |
| Diabetes mellitus | 8,42 | 4,05 (1,58 – 10,43) | 0,004 |
| NYHA IV | 5,77 | 2,68 (1,20 – 5,99) | 0,016 |
| pAVK | 4,96 | 2,53 (1,12 – 5,73) | 0,026 |
| zweite Klappe | 3,88 | 2,57 (1,00 – 6,59) | 0,049 |

Mortalitätsrisiko innerhalb eines Jahres als Hazard Ratio (HR)

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI – perkutane Koronarintervention, NYHA – New York Heart Association, post AI – verbliebende Aortenklappeninsuffizienz

Es konnten sieben unabhängige Prädiktoren der Gesamtmortalität bestimmt werden. Zu ihnen zählten die Vorerkrankungen Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie eine vorausgegangene perkutane Koronarintervention. Auch eine hochsymptomatische AS im NYHA Stadium IV war mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Zu den interventionsbedingten Prädiktoren zählten die Implantation einer zweiten Klappe, eine major oder lebensbedrohliche Blutung sowie eine höhergradige post AI. Dabei war der Einfluss einer schweren Blutung und einer verbliebenden post AI \geq II° am stärksten, der einer zweiten Klappe am schwächsten.

4 Diskussion

4.1 Wirksamkeit und Sicherheit der TAVI

Bei inoperablen oder Hochrisikopatienten mit schwerer AS ist die Implantation einer kathetergestützten künstlichen Aortenklappe dem herkömmlichen operativen Klappenersatz ebenbürtig [42, 43, 53]. Die vorliegende Studie bestätigt die hämodynamischen (Kap. 3.6.2) und klinischen Verbesserungen (Kap. 3.6.3) nach TAVI.

Im Untersuchungszeitraum lagen am Uniklinikum Magdeburg die 30-Tage-Mortalität bei 8,4% und die 1-Jahres-Mortalität bei 20,6% und waren somit vergleichbar mit den Ergebnissen der großen Register und prospektiven Studien (Tab. 2). Die von Walther et al. [41] beschriebenen schweren vitalen Komplikationen traten mit 3,8% insgesamt selten auf, wobei der deutschlandweite Schnitt bei 5,0% lag.

In der PRAGMATIC Plus Studie von Van Mieghem et al. [89] wurden Komplikationen entsprechend der VARC-Kriterien analysiert. Hinsichtlich gefürchteter Komplikationen wie zerebrovaskuläre Ereignisse (3,8% vs. 4,3%), lebensbedrohliche Blutungen (6,9% vs. 13,2%) und major vaskuläre Komplikationen (13,0% vs. 11,5%) zeigten sich ähnliche Komplikationsraten. Vergleichbare Ergebnisse ergaben auch eine Metaanalyse von Génèreux et al. [90] mit insgesamt 3519 Patienten sowie die ADVANCE-Studie, die das Outcome nach Implantation einer Medtronic CoreValve® untersuchte [51]. Letztere bezifferte den kombinierten MACCE-Endpunkt nach 30 Tagen auf 8,0%, welcher in unserer Studie bei 10,7% lag. Einen permanenten Schrittmacher erhielten 18,3% unserer Patienten (vs. 26,3%). Zwar gehen die Komplikationsraten immer weiter zurück, jedoch verhindern sie gemeinsam mit der post AI eine noch breitere Anwendung der TAVI [41, 89].

4.2 Bedeutung der AI

4.2.1 Häufigkeit und Quantifizierung der peri AI und post AI

Nur wenige Studien geben die Häufigkeit einer peri AI an. Eine peri AI \geq II° trat bei 36,7% unserer Patienten auf. Stundl et al. [77] publizierten mit 42,9% eine geringfügig höhere Rate. Die Inzidenz einer post AI \geq II° nach Implantation einer Medtronic CoreValve® wird in großen Studien auf 15,6 - 21% beziffert [48, 51, 54]. In unserer Studie konnten mit 9,2% bessere Ergebnisse erzielt werden.

Während wir die peri AI bei allen Patienten angiographisch beurteilten, wurde die hämodynamische Bestimmung mittels AI-Index nur bei einem Drittel durchgeführt. Eine Quantifizierung durch eine TEE erfolgte nur in wenigen Fällen. Die post AI wurde echokardiographisch ermittelt und entsprechend aktueller Empfehlungen in drei Schweregrade eingestuft [40, 84].

Ein direkter Vergleich von Studien ist jedoch problematisch, da teilweise variierende Schweregradeinteilungen verwendet werden. Daher wird ein einheitliches Quantifizierungssystem

gefordert. Außerdem treten paravalvuläre Leckagen oft zirkulär an mehreren Stellen auf, was die echokardiographische Schweregradbestimmung zu einer Herausforderung werden lässt [91].

Intraprozedural kann der hämodynamisch ermittelte AI-Index einen wichtigen Beitrag zur quantitativen Einschätzung der AI leisten [85]. Auch in dieser Studie ging eine höhergradige AI mit einem niedrigen AI-Index einher (Abb. 19). Bei Unsicherheit bezüglich des AI-Schweregrades kann auch ein Kardio-MRT helfen [92].

Einer exakten Bestimmung der peri AI kommt eine enorme Bedeutung zu, da von ihr die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen zur AI-Reduktion abhängt und die Gefahr einer verbleibenden post AI \geq II° besteht. Somit sollte für die AI-Bestimmung ein multimodaler, integrativer Ansatz verfolgt werden, der echokardiographische, angiographische und hämodynamischen Messungen und gegebenenfalls auch ein Kardio-MRT einbezieht [76, 91].

4.2.2 Prognose bei verbleibender post AI

Viele Studien belegen den negativen Einfluss einer verbleibenden höhergradigen post AI \geq II°, die mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität zwischen 29% und 57% einhergeht [48, 73, 93]. Dies bestätigte sich auch in dieser Studie, in der die Hälfte aller Patienten mit einer post AI \geq II° verstarb (50,0% vs. 17,7% bei post AI $<$ II°, $p = 0,017$, Abb. 23 und 28). Ebenso stützen Langzeitstudien diesen Sachverhalt. So zeigte sich bei einer post AI \geq II° eine erhöhte 5-Jahres-Sterblichkeit sowohl nach Edwards SAPIEN mit 72,4% (vs. 56,6%, $p = 0,003$) [53] als auch nach Medtronic CoreValve® mit 63,0% (vs. 51,0%, $p = 0,034$) [94].

In der Metaanalyse von Athappan et al. [54] lag bei post AI \geq II° das für die 1-Jahres-Mortalität kalkulierte HR bei 2,3 (95% KI: 1,8 – 2,8). Interessanterweise fand sich auch für eine milde AI eine erhöhte Mortalität mit einem HR von 1,8 (95% KI: 1,0 – 3,3). Aufgrund der schwierigen, teils subjektiven Quantifizierung der AI und der Heterogenität der eingeschlossenen Studien sollte diese Aussage kritisch betrachtet werden. Wir konnten keinen negativen Einfluss einer leichten AI auf die Mortalität nachweisen und auch andere große Studien fanden keinen Zusammenhang [44, 71].

Nach Sinning et al [85] geht ein post AI-Index <25 mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einher. Auch in der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Verstorbene tendenziell einen niedrigeren post AI-Index aufwiesen (Kap 3.7.1).

4.2.3 Prädiktoren der peri AI und der Notwendigkeit weiterer Maßnahmen

Interventionell trat eine AI deutlich häufiger bei Männern auf, was unter anderem auch Sherif et al. in ihrer Studie belegen [95]. Patienten mit einer peri AI \geq II° hatten zwar einen niedrigeren BMI, jedoch besaßen sie einen größeren Anulusdurchmesser. Diese Diskrepanz weisen auch Registeranalysen nach

[71, 96]. Übereinstimmend mit Van Belle et al. [71] ergab sich aber kein Unterschied bezüglich des Cover-Indexes, sofern eine Medtronic CoreValve® implantiert wurde. Der Cover-Index als Korrelat für ein Anulus-Prothesen-Mismatch scheint nur für ballonexpandierbare Klappen eine höhergradige AI vorherzusagen [61, 71].

Als Hauptursache für eine peri AI \geq II° stellten sich in unserer Studie eine verstärkte Kalzifizierung und eine suboptimale Platzierung der Klapper heraus. Da die native verkalkte Klappe im Körper belassen wird und auch der Landebereich der Klappenprothese häufig Unebenheiten aufweist, können Undichtigkeiten und somit ein paravalvulärer Aortenklappenrückfluss (AI) entstehen. Zwar haben wir in unserer Studie Kalkdepots nicht direkt quantifiziert, jedoch kann der transvalvuläre Druckgradient als Surrogatparameter dienen. Dabei spricht ein erhöhter Druckgradient für eine verstärkte Kalzifizierung der Aortenklappe [97]. In Abhängigkeit von der LVEF wiesen Patienten mit einer peri AI \geq II° bei mittlerer oder guter LVEF einen deutlich höheren Druckgradienten vor TAVI auf (Tab. 13, Abb. 15). Passend dazu fanden Dworakowski et al. [96] einen erhöhten Druckgradienten als unabhängigen Risikofaktoren für die AI-Entstehung. Auch eine 3-Gefäß-KHK trat häufiger in der Nachdehnungsgruppe auf (50,0% vs. 32,5%), was indirekt auf eine vermehrte Atherosklerose hinweisen kann.

Ob eine Nachdehnung erforderlich wird, kann durch das Ausmaß und die Lokalisation von Kalkdepots vorhergesagt werden [98, 99]. Wenn Patienten zuvor eine Ballonvalvuloplastie zum Bridging erhielten, wurde eine Nachdehnung mehr als doppelt so häufig notwendig. Hierfür sind leider keine Vergleichsdaten verfügbar, wobei die Ballonvalvuloplastie am ehesten auch auf eine verstärkte Kalzifizierung hindeutet.

Der Implantation einer zweiten Klappe ging sehr häufig eine Klappendislokation voraus (85,0% vs. 10,7% bei Nachdehnung vs. 7,2% bei keiner Intervention). Ursächlich für eine Klappe-in-Klappe waren bei 60,0% eine nach aortal dislozierte und bei 25,0% eine ventrikelwärts dislozierte Klappe sowie bei 15,0% eine extreme Kalzifizierung. Aufgrund der fehlenden Repositionierbarkeit der Medtronic CoreValve® kann eine Prothesendislokation nicht ohne Weiteres behoben werden. So war auch bei Ussia et al. [100] die Implantation einer zweiten Medtronic CoreValve® in 75,0% wegen einer zu hoch und in 25,0% aufgrund einer zu tief positionierten Klappe erforderlich. Übereinstimmend mit Makkar et al. [101] litten unsere Patienten häufiger unter einer zusätzlichen Mitralklappeninsuffizienz, hatten bereits ein größeres Ventrikelvolumen entwickelt und mussten sich zuvor häufiger einer Bypass-OP unterziehen.

4.3 Interventionen zur AI-Reduktion

4.3.1 Anwendungshäufigkeit

Es gibt viele Studien, die Prädiktoren und den Einfluss einer post AI \geq II° auf das Outcome untersuchen. Jedoch existieren nur wenige größere Studien, die Interventionsmöglichkeiten zur AI-Reduktion

vergleichen. Kürzlich haben Stundl et al. [77] eine Arbeit veröffentlicht, die die Nachdehnung und Klappe-in-Klappe vergleicht, wobei der AI-Index nach Sinning einbezogen wurde. Sowohl für die Nachdehnung als auch für das Klappe-in-Klappe-Verfahren wurden jeweils drei größere Studien publiziert, deren Hauptergebnisse in den Tabellen 21 bis 24 zusammengefasst sind. Da eine zweite Klappe verhältnismäßig selten angewendet wird, sollten die Ergebnisse dieser Studien mit Vorsicht interpretiert werden, zumal die Aussagen der Studien zum Teil sehr gegensätzlich sind.

Die Anwendungshäufigkeit der Nachdehnung variierte zwischen 12,4 – 37,6% [77, 97, 102, 103], sodass wir mit 26,7% vergleichbare Ergebnisse erzielten. Die Rate an Klappe-in-Klappe-Implantationen liegt zwischen 2,5 – 15,3% [77, 100, 101, 104]. Der Vergleich der Studien lässt vermuten, dass eine zweite Klappe häufiger nach Implantation einer Medtronic CoreValve® als nach einer Edwards SAPIEN erforderlich ist. Zwar implantierten wir verhältnismäßig häufig eine zweite Klappe, jedoch trat in der Gesamtpopulation eine post AI \geq II° mit 9,2% seltener auf als in vergleichbaren Studien (s. Kap. 4.2.1).

4.3.2 Erfolgsraten und Wirksamkeit der Verfahren

Direkt nach der Klappenimplantation war bei insgesamt 36,7% unserer Patienten eine höhergradige peri AI aufgetreten, die weitere Maßnahmen erforderte. Die Interventionen zur AI-Reduktion zeigen gute Erfolgsraten, da bei vier von fünf Patienten eine peri AI \geq II° auf eine post AI $<$ II° reduziert werden konnte (81,3%). Vergleichbare Ergebnisse erhielten auch Stundl et al. [77], bei denen eine peri AI \geq II° in 42,9% der Fälle auftrat und die Gesamterfolgsquote bei 88,1% lag. Einen Überblick der Erfolgsraten weiterer Studien in Abhängigkeit von der Intervention geben Tabelle 21 und 22. Während eine Nachdehnung bei 63 – 88% der Patienten eine AI verringern konnte, gelang dies mithilfe einer zweiten Klappe in 80 – 96% der Fälle. Somit scheint die Implantation einer zweiten Klappe etwas effektiver zu sein.

Mögliche Gründe für eine erfolglose Nachdehnung können eine zu hoch oder zu tiefe implantierte sowie eine zu kleine Klappe sein. Gut wirksam ist die Nachdehnung bei unzureichend entfalteter Klappe. Bei erfolgloser Nachdehnung, fehlpositionierter Klappe und zentraler AI können durch eine zweite Klappe gute Ergebnisse erzielt werden [76]. Bei Undersizing ist auch eine Klappe-in-Klappe nicht erfolgsversprechend [101].

Trotz der guten Erfolgsquote litten sowohl nach Nachdehnung als auch nach zweiter Klappe mehr Patienten an einer post AI \geq II° (17,9% bei Nachdehnung, 20,0% bei zweiter Klappe und 3,6% bei keiner Intervention, $p = 0,015$). Ein ähnliches Bild zeigte sich auch bei Stundl et al. [77]. In anderen großen Studien blieb nach Nachdehnung ebenfalls signifikant häufiger eine post AI \geq II° bestehen [97, 102, 103], wohingegen eine Klappe-in-Klappe sogar etwas geringere Raten einer post AI \geq II° aufwies [100, 101, 104]. Eine durch Nachdehnung verursachte zentrale post AI \geq II° wurde nicht beschrieben [97, 102].

Die Interventionen führten zu keiner nachweislichen Klappenschädigung und beeinflussten die Klappenfunktion nicht negativ. So konnte der mittlere Druckgradient signifikant von $45,7 \pm 17,2$ mmHg auf $7,8 \pm 4,2$ mmHg reduziert werden ($p < 0,001$) und unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe ($p = 0,864$). Im Verlauf kam es zu keiner relevanten Zunahme der Druckgradienten. Obengenannte Studien zeigen sowohl für die Nachdehnung [97, 102, 103] als auch für die Klappe-in-Klappe [100, 101] übereinstimmende Ergebnisse. Möglicherweise geht eine Klappe-in-Klappe jedoch mit einem etwas höheren mittleren Gradienten einher ($\Delta P_{\text{mean}} 6,6 \pm 2,6$ mmHg bei Nachdehnung vs. $10,1 \pm 5,6$ mmHg bei zweiter Klappe, $p = 0,016$). Dieser Trend zeigte sich aber nur bei Toggweiler et al. [104], bei denen der Druckgradient innerhalb eines Jahres nach zweiter Klappe stärker angestiegen war. Klinisch unterschied sich die Anzahl der Patienten in NYHA-Stadium III oder IV nach Interventionen nicht von der Kontrollgruppe. Dies konnten auch Ussia et al. [100] nach einer Klappe-in-Klappe belegen.

Die dargestellten einheitlichen Ergebnisse unterstreichen die gute Wirksamkeit von Nachdehnung und Implantation einer zweiten Klappe, die bei einer $\text{peri AI} \geq \text{II}^\circ$ je nach Ursache für den Einsatz eines der beiden Verfahren spricht.

4.3.3 Komplikationen und Sicherheit der Verfahren

Zu potentiellen Risiken der Nachdehnung gehören die Migration oder Schädigung der implantierten Klappe, Störungen des Erregungsleitungssystems, zerebrovaskuläre Embolien sowie Ruptur des membranösen Septums oder der Aorta [103]. Diese Komplikationen kommen auch bei der Implantation einer zweiten Klappe in Betracht. Möglicherweise führt eine Klappe-in-Klappe zu verstärkten Radialkräften, sodass umliegende Strukturen negativ beeinflusst werden.

Beide Verfahren erfordern ein erneutes rapid pacing, das nicht nur zu einem kurzzeitigen Blutdruckabfall führt, sondern auch je nach Dauer die Mikrozirkulation verringert. Der Einfluss auf das Outcome ist jedoch bisher nicht geklärt [105]. Zudem verlängern beide Maßnahmen die Eingriffsdauer, was besonders beim Klappe-in-Klappe-Verfahren der Fall war.

Akutes Nierenversagen, vaskuläre und Blutungskomplikationen

Zwar erforderten sowohl die Nachdehnung als auch die Implantation einer zweiten Klappe eine vermehrte Kontrastmittelgabe, jedoch entwickelte sich nicht häufiger ein akutes Nierenversagen. Auch hinsichtlich der vaskulären und Blutungskomplikationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen großen Studien, die ebenfalls Maßnahmen zur AI-Reduktion untersuchten [101, 102].

Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherimplantation

Vor TAVI besaß jeder fünfte Patient einen permanenten Schrittmacher, in der Interventionsgruppe jedoch deutlich seltener (10,4% vs. 25,3%, $p = 0,043$). Schrittmachernotwendigkeit aufgrund neu aufgetretener HRST zählt mit durchschnittlich 28% zu den häufigsten Komplikationen nach Medtronic CoreValve® [106]. Ursächlich ist meist ein höhergradiger AV-Block, gefolgt von anderen Bradyarrhythmie begünstigenden HRST wie beispielsweise einem Schenkelblock. Neben anderen Faktoren wird vor allem der mechanischen Kompression des Reizleitungssystems eine entscheidende Rolle zugeschrieben, da sich die Prothese in unmittelbarer Nähe zum AV-Knoten und zum His-Bündel befindet. Als prozedurale Risikofaktoren wurden unter anderem eine Ballon-Vordilatation und eine tief implantierte Klappe nachgewiesen [107].

Es gibt Tendenzen, dass nach einer Nachdehnung häufiger Herzrhythmusstörungen auftreten. Beispielsweise entwickelte sich bei Nombela-Franco et al. [97] in der Nachdehnungsgruppe häufiger ein LSB (51,0% vs. 36,0%, $p = 0,092$). Wie in Tabelle 23 ersichtlich, zeigte sich nur bei Barbanti et al. [102] ein Trend von häufigeren Schrittmacherimplantationen (29,0% vs. 22,7%, $p = 0,092$). Trotz geringerer Anzahl an vorbestehenden Schrittmachern beeinflusste die Nachdehnung in unserer Studie das Auftreten von HRST und die Schrittmachernotwendigkeit nicht.

Jedoch trat nach einer zweiten Klappe im Vergleich zur Nachdehnung doppelt so häufig eine neue HRST auf, was zu einer hohen Schrittmacherrate von 35,0% führte. Die Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers nach einer Klappe-in-Klappe war bei Ussia et al. [100] nach Medtronic CoreValve® ebenso deutlich ausgeprägt (Tab. 24). Kürzlich konnte eine Single-Center-Studie die Implantation einer zweiten Klappe als unabhängigen Risikofaktor für einen permanenten Schrittmacher nachweisen [108].

Bisher gibt es keine Hinweise, dass eine Schrittmacherimplantation die Überlebenszeit der Patienten beeinflusst, jedoch kann sie die Lebensqualität einschränken [109].

Zerebrovaskuläre Ereignisse und postoperatives Delir

Transkranielle Dopplerstudien belegen, dass während und nach TAVI bei allen Patienten kleine Mikroembolien entstehen, die in den allermeisten Fällen jedoch klinisch stumm bleiben. Wenn die Prothese mit der verkalkten Aortenklappe interagiert, besteht das höchste Risiko solcher Mikroembolien. Vor allem während der Positionierung, der Entfaltung und weiterer Manipulationen an der Klappe können erhöhte Signale beobachtet werden [110]. In einer großen Studie fanden Nombela-Franco et al. [111] die Nachdehnung sowie die Bergung oder Embolisation einer Klappe als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten früher zerebrovaskulärer Ereignisse.

Aufgrund der geringen Fallzahl konnten wir in der Interventionsgruppe keine signifikant erhöhte Rate zerebrovaskulärer Ereignisse nachweisen, wobei jedoch ein Trend auffällig war (6,3% bei Intervention vs. 2,4%, $p = 0,355$). Zwei große Studien, die das Outcome bei Nachdehnung einer ballonexpandierbaren Klappe untersuchten, stellten eine erhöhte Schlaganfallrate innerhalb der ersten Tage nach TAVI fest (Tab. 23). Während eines Jahres traten späte Schlaganfälle dagegen nicht gehäuft auf [97, 103]. Diesen Sachverhalt konnten Barbanti et al. [102] nach Implantation einer Medtronic CoreValve® nicht bestätigen. Problematisch bleibt auf jeden Fall, dass Kalk sowohl die Gefahr von Embolien erhöht als auch die Notwendigkeit einer Nachdehnung entscheidend mit bedingt. Somit gelten Patienten mit starken Kalkablagerungen als besonders Schlaganfall gefährdet [97].

Prinzipiell führt die Implantation einer zweiten Klappe zu weiteren Manipulationen an der verkalkten Klappe. Die großen Studien zur Klappe-in-Klappe-Implantation konnten jedoch keine signifikante Erhöhung früher zerebrovaskulärer Ereignisse nachweisen (Tab. 24). Innerhalb eines Jahres beobachteten Makkar et al. [101] aber tendenziell mehr Schlaganfälle (9,3% vs. 4,9%, $p = 0,170$). Letztlich sollte die Prothese am besten vorsichtig und kontrolliert freigesetzt sowie möglichst sofort korrekt positioniert werden, um weitere Manipulationen zu vermeiden. Die Wirksamkeit von Embolie-Protektionssystemen ist Gegenstand aktueller Forschung [112].

Bisher gibt es nur wenige Studien, die das postoperative Delir nach TAVI untersuchen, obwohl die Inzidenz mit 13 – 29% relativ hoch ist [113, 114]. Auch bei unseren Patienten trat es mit 21,4% ebenfalls häufig auf. Neben hohem Alter und zahlreichen Komorbiditäten prädisponieren auch prozedurale Charakteristika für die Entstehung eines Delirs [113]. Mit 25,0% bei Nachdehnung und 50,0% bei zweiter Klappe waren Maßnahmen zur AI-Reduktion signifikant häufiger mit einem postoperativen Delir verbunden (vs. 13,3%, $p = 0,001$). Mögliche Ursachen können die bereits beschriebenen Mikroembolien und temporäre zerebrale Minderperfusion durch Hypotension sein [113]. Letztere kann beispielsweise durch rapid pacing, HRST oder die AI selbst ausgelöst sein.

Das Delir ist mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einem schlechteren Outcome und einer erhöhten Mortalität assoziiert [113, 114]. Unsere Daten bestätigten, dass nach einem postoperativen Delir das Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, erhöht war (OR 3,5, 95% KI: 1,4 – 8,9, $p = 0,015$, Tab. 20 im Anhang). Die Entstehung und Bedeutung des postoperativen Delirs ist in weiten Teilen noch nicht verstanden, sodass weitere Studien erforderlich sind [114].

Prologierte Beatmung und Reanimation

Weitere Hinweise dafür, dass das Herz-Kreislauf-System durch eine akute AI bzw. Interventionen zur AI-Reduktion beeinflusst wird, sind eine häufiger aufgetretene prolongierte Beatmung (20,8% vs. 7,2%, $p = 0,028$) und kardiopulmonale Reanimation (14,6% vs. 3,6%, $p = 0,037$). Toggweiler et al. [104] geben im

Rahmen einer Klappe-in-Klappe ebenfalls eine kardiopulmonale Reanimationsrate von 14,0% an. Zu möglichen Ursachen eines Herzstillstandes zählen HRST wie Kammerflimmern und eine pulslose ventrikuläre Tachykardie sowie eine Minderperfusion des Herzens infolge eines kardiogenen oder hämorrhagischer Schocks [115]. Diese wurden im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht genauer untersucht.

Andere schwere Komplikationen

In Übereinstimmung mit anderen Studien traten schwerwiegende Komplikationen wie eine Obstruktion der Koronargefäße, eine Anulusruptur oder eine Aortendissektion weder bei Nachdehnung noch nach Implantation einer zweiten Klappe auf [100, 102].

Kombinierte Endpunkte

Zudem unterschied sich das Auftreten schwerer vitaler Komplikationen nicht wesentlich. Im Gegensatz dazu trat jedoch der kombinierte Endpunkt aus Gesamtmortalität, Herzinfarkt und Schlaganfall in den ersten 30 Tagen nach zusätzlicher Intervention vermehrt ein. Während der MACCE-Endpunkt in der Nachdehnungsgruppe mehr als doppelt so häufig auftrat, ereignete er sich nach zweiter Klappe sogar viermal häufiger (6,0% vs. 14,3% vs. 25%, $p = 0,038$). Auch wenn in der Studie von Ussia et al. [100] der MACCE-Endpunkt bei keinem Patienten zu eruieren war, sprechen unsere Ergebnisse insgesamt für eine eingeschränkte Sicherheit des Klappe-in-Klappe-Verfahrens.

4.3.4 Mortalität in Abhängigkeit von Interventionen

Unsere Ergebnisse zeigen nach Nachdehnung verglichen zu keiner weiteren Intervention mit 10,7% eine doppelt so hohe 30-Tage-Mortalität ($p = 0,251$). In den mehrfach zitierten Studien lag die 30-Tage-Mortalität zwischen 3,4% und 10,2%, wobei keine Erhöhung im Vergleich zur Kontrollgruppe festzustellen war [77, 97, 102, 103]. Die leichte Diskrepanz der Ergebnisse kann vermutlich auf die kleine Fallzahl unserer Studie zurückgeführt werden. Nach einem Jahr hatte sich die Mortalität mit 17,9% der Kontrollgruppe angeglichen, was auch mit anderen Studien in Einklang steht [77, 97]. Allerdings veröffentlichten Barbanti et al. [102] mit 25,0% (vs. 17,0%, $p = 0,033$) und Hahn et al. [103] mit 25,4% (vs. 20,3%, $p = 0,054$) eine höhere 1-Jahres-Mortalität. Ursachen könnten häufigere Komorbiditäten und eine häufiger verbleibende post AI \geq II° sein. Als unabhängiger Prädiktor der Mortalität erwies sich die Nachdehnung nicht.

Die Implantation einer zweiten Klappe zeigte mit einer 30-Tage-Mortalität von 20,0% (vs. 4,8%, $p = 0,018$) und einer 1-Jahres-Mortalität von 35,0% (vs. 18,1%, $p = 0,051$) ein deutlich schlechteres Outcome. In Abhängigkeit von einer verbleibenden post AI \geq II° relativiert sich dieses Bild (Abb. 26 und 28). Des Weiteren wiesen diese Patienten auch einen höheren logistischen EuroSCORE auf. Jedoch

belegen auch andere Studien mit 9,6 – 14,3% bzw. 24,0 – 33,0% eine tendenziell höhere Mortalität nach 30 Tagen bzw. einem Jahr [77, 101, 104]. Statistisch signifikant war dabei nur die 1-Jahres-Mortalität bei Makkar et al. [101] erhöht (33,3% vs. 21,0%, $p = 0,020$).

Beide Interventionen waren auch trotz erfolgreicher AI-Reduktion mit einer tendenziell höheren 30-Tage-Mortalität assoziiert (13,0% bei Nachdehnung, 12,5% bei zweiter Klappe und 5,0% bei keiner Intervention, Abb. 28). Eine erfolgreiche AI-Reduktion ging jedoch mit einem deutlich besseren Langzeitüberleben einher (1-Jahres-Mortalität 20,5% vs. 44,4% bei erfolgloser AI-Reduktion, $p = 0,199$, Tab. 19).

4.4 Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

Laut italienischen Registerdaten sind prozedurale Komplikationen offensichtlich mit einer erhöhten frühen Sterblichkeit assoziiert. Hingegen wird die Langzeitmortalität vor allem durch Begleiterkrankungen und eine post AI \geq II° bestimmt [48]. Um zu untersuchen, inwiefern eine Interventionen zur AI-Reduktion und eine post AI \geq II° die Mortalität in Abhängigkeit weiterer Parameter beeinflussen, führten wir eine multivariate Regressionsanalyse für die 1-Jahres-Gesamt mortalität durch.

Zu den Vorerkrankungen, die in unserer Studie eine erhöhte Sterblichkeit vorhersagten, zählen Diabetes mellitus (HR 4,1), eine KHK mit vorausgegangener PCI (HR 3,9), Beschwerdesymptomatik im Stadium-NYHA IV (HR 2,7) sowie eine pAVK (HR 2,53). In den TAVI Registern wurden Diabetes mellitus [48] und ein hohes NYHA-Stadium [46, 93] bereits als unabhängige Risikofaktoren identifiziert. Auswertungen von Zahn et al. [93] zeigten, dass auch eine vorausgegangene PCI und eine pAVK mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden waren, jedoch nicht als unabhängige Prädiktoren. Der Stellenwert der PCI wird derzeit kontrovers diskutiert. Nicht das Vorhandensein einer KHK, sondern vor allem ihr Schweregrad hat Einfluss auf das Outcome [116]. Ob und wann eine PCI im Hinblick auf eine TAVI stattfinden sollte, ist Gegenstand aktueller Forschung [117]. Der deutliche Einfluss der pAVK ist möglicherweise auch durch die höhere Mortalität beim Zugang über die Art. Subclavia bedingt.

Eine post AI \geq II° (HR 9,2) war neben schweren Blutungskomplikationen (HR 9,1) der stärkste unabhängige Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität. Diese enorme Bedeutung der post AI beschreiben auch TAVI-Register einheitlich [46, 48, 93]. Lebensbedrohliche Blutungen gingen unter anderem in der ADVANCE-Studie mit einer erhöhten Mortalität einher [51]. Mit schwacher Signifikanz ($p = 0,049$) stellte sich als weiterer prozedurbedingter Einflussfaktor die Implantation einer zweiten Klappe heraus (HR 2,6). Analog dazu fanden Makkar et al. [101] die Klappe-in-Klappe als unabhängigen Prädiktor der kardiovaskulären 1-Jahres-Mortalität (HR 1,86, $p = 0,041$). Der Unterschied zwischen den Mortalitätsraten nahm dabei erst im Zeitraum zwischen 30 Tagen und einem Jahr nach TAVI beträchtlich zu. Wie in anderen Studien auch, erwies sich eine Nachdehnung nicht als unabhängiger Prädiktor der Mortalität [102, 103].

4.5 Welche Patienten profitieren von einer Intervention?

4.5.1 Was verhindert einen Erfolg?

Um ein gutes Langzeit-Outcome der Patienten zu gewährleisten, ist es essentiell eine post AI \geq II° zu vermeiden. Nach aktuellem Stand gibt es bisher nur eine Studie, die Einflussfaktoren für den Misserfolg einer Nachdehnung untersucht hat. Dabei war ein hohes Kalkvolumen an der nativen Aortenklappe mit einer erfolglosen Nachdehnung assoziiert, vermutlich weil eine ausreichende Abdichtung verhindert wurde [97]. Aufgrund der geringen Patientenzahl können wir nur tendenzielle Einflussfaktoren angeben, die mit einer erfolglosen AI-Reduktion einhergingen. Zu Vorerkrankungen, die möglicherweise eine AI-Reduktion erschweren, zählen COPD, schwere pulmonale Hypertonie, Vorhofflimmern sowie Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienz. Außerdem waren Prozeduren, die in Allgemeinanästhesie und über die Art. subclavia durchgeführt wurden, häufiger nicht erfolgreich. Insgesamt scheint eine AI-Reduktion seltener bei Patienten mit vergrößertem linkem Ventrikel, ausgeprägter Atherosklerose und Klappenverkalkung sowie Multimorbidität zu gelingen.

4.5.2 Einfluss einer vorbestehenden AI

Die Pathophysiologie der AI lässt vermuten, dass Patienten eine akute AI schlechter verkraften als eine chronische. Dies konnten wir in unserer Studie beobachten, denn in den ersten drei Monaten nach TAVI sind nur Patienten mit einer akuten post AI \geq II° verstorben (Abb. 24). Da nur zwölf Patienten an eine post AI \geq II° litten, war eine weiterführende Analyse dieser Untergruppe nicht zielführend. Die Analyse einer großen Studienpopulation ergab, dass Patienten mit einer akuten post AI \geq II° häufiger versterben als Patienten mit einer chronischen post AI \geq II° oder einer post AI \leq I° und das sowohl nach 30 Tagen (14,3% vs. 7,0% vs. 4,4%, $p < 0,001$) als auch nach einem Jahr (31,6% vs. 17,3% vs. 15,0%, $p < 0,001$). Eine chronische post AI war auch nach drei Jahren nicht mit einer erhöhten Mortalität verbunden [118].

Hayashida et al. [72] untermauern diese These und demonstrieren, dass eine AI-Veränderung Einfluss auf das Überleben hat. In der Gruppe mit AI-Verbesserung war das Überleben signifikant besser, wohingegen Patienten mit verschlechterter AI deutlich früher starben. Die Gruppe mit keiner oder nur leicht veränderter AI lag dazwischen. Unsere Daten lassen vermuten, dass auch die Differenz aus post AI-Index und prä AI-Index eine AI-Verschlechterung anzeigen kann (Kap. 3.5.4). Bei verstorbenen Patienten war die Verringerung des Δ -AI-Indexes deutlich stärker ausgeprägt ($-11,5 \pm 12,7$ vs. $-2,8 \pm 11,7$, $p = 0,063$), was den negativen Einfluss einer AI-Verschlechterung belegt. Bei sehr kleiner Fallzahl ist es nicht sinnvoll, hier einen Cut-Off-Wert zu ermitteln.

Auch eine sehr valide Multicenter-Studie des französischen Registers, die eine post AI als stärksten Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität bestätigt, zeigt dass das Überleben dieser Patienten nicht beeinflusst wird, wenn zuvor bereits eine prä AI bestand. Der linke Ventrikel ist somit schon an eine

Volumenbelastung adaptiert. Patienten ohne prä AI besitzen hingegen einen konzentrisch hypertrophierten Ventrikel, der aufgrund seines kleineren Hohlraums und seiner eingeschränkten Dehnbarkeit dem akuten Volumenüberschuss schlechter standhalten kann [71].

Kürzlich haben Borz et al. [119] den Einfluss einer post AI in Abhängigkeit des vorbestehenden high NT-proBNP untersucht. Bei einer post AI \geq II° war die 2-Jahres-Mortalität nur bei Patienten mit niedrigem high NT-BNP erhöht. Dagegen war bei Patienten mit hohem high NT-proBNP, die vor TAVI eine schlechtere LVEF, häufigere Aorten- und Mitralklappeninsuffizienzen sowie einen vergrößerten Ventrikel aufwiesen, kein negativer Einfluss einer post AI erueierbar. Dies lässt vermuten, dass Patienten, deren Herz aufgrund einer Volumenbelastung bereits dilatiert ist, eine post AI besser tolerieren.

4.6 Empfehlungen für den klinischen Alltag

Um eine AI nicht zu übersehen und umgekehrt unnötige weitere Interventionen zu vermeiden, ist eine genaue Einschätzung der peri AI essentiell. Daher sollte die AI-Quantifizierung auf einem multimodalen Ansatz beruhen. Außerdem sollten bei der Entscheidung, Interventionen zur AI-Reduktion durchzuführen, zusätzlich auch patientenbezogene Daten herangezogen werden. In Abbildung 29 wird ein Algorithmus zum Management einer peri AI beschrieben, der Vorschläge anderer Autoren [76, 91, 120] vereint und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit einbezieht.

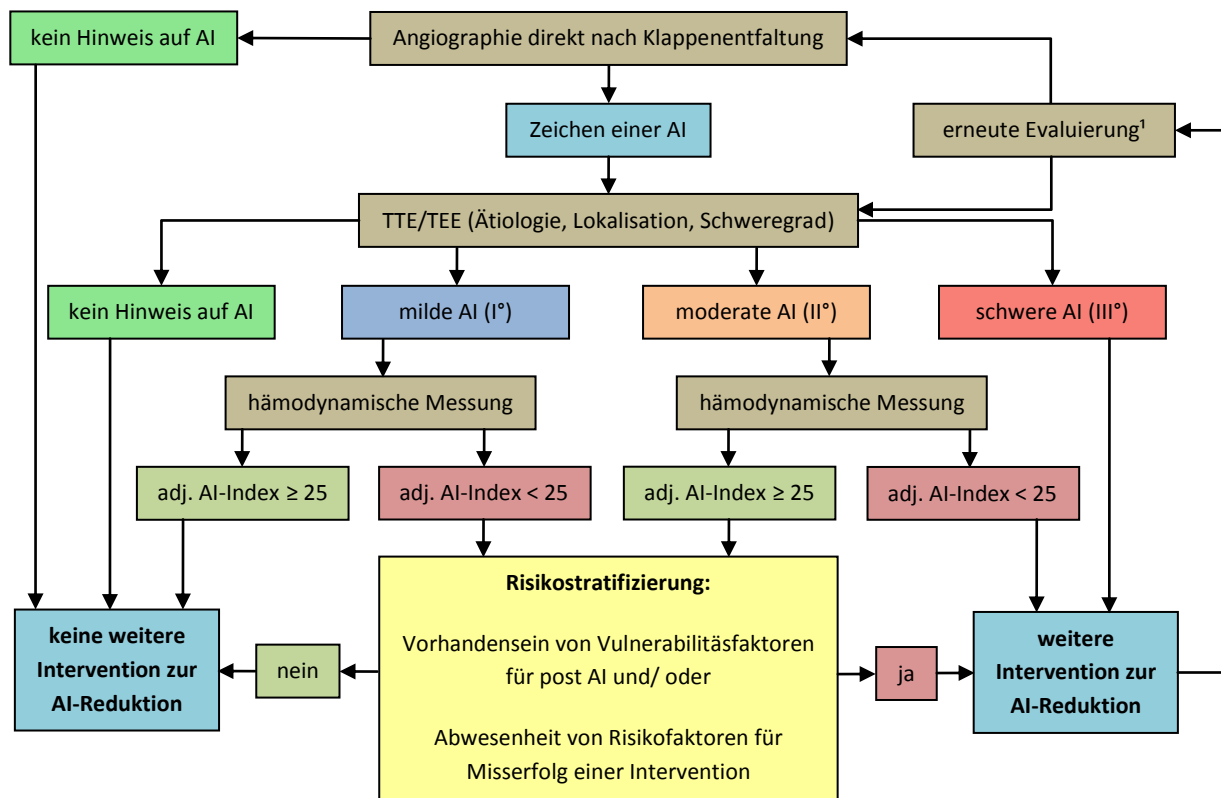


Abb. 29: Algorithmus zum intraprozeduralem Management der peri AI

AI – Aortenklappeninsuffizienz, TTE – Transthorakale Echokardiographie, TEE Transösophageale Echokardiographie, adj. AI-Index – Herzfrequenz-adjustierter AI-Index nach Jilaihawi
 ¹je nach Nierenfunktion sollte eine zusätzliche Angiographie vermieden werden.

Nachdem die Klappe entfaltet wurde, gibt die Aortographie einen ersten Überblick hinsichtlich korrekter Lage und Funktion. Hier sei angemerkt, dass eine vorbestehende schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min) oder Dialysepflicht das Outcome nach TAVI verschlechtert [121], sodass bei diesen Patienten möglichst wenig Kontrastmittel eingesetzt werden sollte. Dies impliziert auch ein zurückhaltendes Anwenden von Interventionen zur AI-Reduktion.

Während Sinning et al. [76] und Jilaihawi et al. [120] eindrucksvoll den zusätzlichen Nutzen einer hämodynamischen Messung belegen, schlagen Piparot et al. [91] eine echokardiographische Einteilung der AI in fünf Schweregrade und im Falle einer mild-bis-moderaten AI eine Risikostratifizierung vor. Aufgrund der mitunter schwierigen exakten Quantifizierung der AI mittels Echokardiographie haben wir die AI-Einteilung in drei Abstufungen nach VARC beibehalten. Die Echokardiographie hilft vor allem, die Ursache der AI festzustellen und paravalvuläre Leckagen zu lokalisieren. Dies ist unter anderem deshalb wichtig, weil eine Nachdehnung bei einer zentralen AI und einer dislozierten Klappe keinen Erfolg verspricht. Der große Wert der hämodynamischen Evaluation liegt darin, dass eingeschätzt werden kann, wie gut der Ventrikel eine neue Volumenbelastung toleriert. Der AI-Index nach Sinning vermag zwar das Outcome vorauszusagen, jedoch wird die Schwere der AI bei einer Herzfrequenz (HF) unter 60/min deutlich überschätzt [120]. Daher empfehlen wir den für die Herzfrequenz angepassten AI-Index nach Jilaihawi, der auch die HF einbezieht und sich wie folgt berechnet:

$$\text{Adjustierte AI-Index} = ((\text{diastolischer Blutdruck} - \text{LVEDP}) / \text{HF}) \times 80$$

Jilaihawi et al. [120] konnten für den adjustierten AI-Index hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität eine bessere Trennschärfe zeigen als der AI-Index nach Sinning oder eine echokardiographische Bestimmung, wobei der Cut-Off-Wert bei <25 lag. Weitere prospektive Studien zur besseren Evaluation müssen jedoch folgen. Dabei könnte dann auch der adjustierte AI-Index vor TAVI einbezogen werden.

Um die Vulnerabilität des linken Ventrikels einschätzen zu können, müssen vor TAVI echokardiographische Parameter erhoben und Vorerkrankungen des Patienten berücksichtigt werden. Patienten tolerieren eine peri AI schlechter, wenn sie keine prä AI besitzen, eine schwere konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie mit kleiner Kammer entwickelt haben und unter moderater oder schwerer diastolischer Dysfunktion leiden. Daher sollte bei moderater bzw. hämodynamisch relevanter AI eine AI-Reduktion versucht werden [91, 118]. Protektiv wirkend ist eine prä AI, eine prä MI und demzufolge ein Ventrikel, der an Volumenbelastung adaptiert ist [119]. Unsere Daten lassen zudem vermuten, dass Maßnahmen zur AI-Reduktion bei diesen Patienten weniger erfolgsversprechend sind (Kap. 4.5.1). Nach entsprechender Risiko-Nutzen-Abwägung kann deshalb bei diesen Patienten auf weitere Interventionen verzichtet werden. Auch bei einer massiven Verkalkung im Implantationsbereich kann eine Nachdehnung zwecklos sein [97]. Wirksamkeit und mögliche Komplikationen der Nachdehnung und Klappe-in-Klappe wurden bereits ausführlich erläutert.

Unter diesen Gesichtspunkten können wir eine Nachdehnung bei korrekter Indikationsstellung befürworten. Für einzelne gut lokalisierbare Leckagen kann ein Device-Verschluss eine Alternative sein [80]. Die Implantation einer zweiten Klappe kommt vor allem bei zentraler AI, zu tiefer oder zu hoher Implantation und bei erfolgloser Nachdehnung in Betracht. Aufgrund des erhöhten Risikoprofils empfiehlt sich jedoch eine zurückhaltende Anwendung. Von Vorteil ist jedoch, dass in einigen Fällen durch eine zweite Klappe eine Konversion zur offenen Herz-OP vermieden werden kann. Diese ist gerade bei Hochrisikopatienten mit einer hohen Krankenhausletalität verknüpft, die im Deutschen Aortenklappenregister bei 42,3% liegt [41]. Sowohl der Eingriff selbst als auch die Patientenauswahl sollte durch ein interdisziplinäres Herzteam erfolgen [32, 122].

Letztendlich ist der wichtigste Angriffspunkt, um die Häufigkeit und das Ausmaß einer post AI zu verringern, nicht der Einsatz weiterer Maßnahmen, sondern die gezielte Verhinderung einer peri AI. Hier sollte bei der Patientenselektion auf die genannten Prädiktoren der AI-Entstehung geachtet werden. Eine entscheidende Rolle nimmt die Bildgebung ein, die zu besseren Ergebnissen führen kann. Indem der Anulusdurchmesser präziser ausgemessen wird, kann eine Inkongruenz zwischen Anulus- und Klappengröße verhindert werden. Außerdem können Kalkareale besser erkannt werden. So ist es bereits möglich, das Auftreten einer AI durch eine dreidimensionale Messung mittels 3D-Echokardiographie, MRT oder CT zu reduzieren [123-125]. Vorteil der 3D-Echokardiographie ist, dass sie auch während der Prozedur eingesetzt werden kann. Auch die Positionierung der Klappe kann durch eine optimierte Angiographie erleichtert und bessere Implantationswinkel erreicht werden [126]. Ein gezieltes Oversizing sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden, da die Gefahr einer Anulusruptur besteht [127].

Weiterhin ist der Einsatz der neuesten Klappengenerationen sehr zu empfehlen. Mittlerweile wurde eine Vielzahl an Klappen entwickelt, die eine bessere Positionierung und Entfaltung der Klappe ermöglichen. Der Entstehung einer AI kann auch durch bessere Repositionierbarkeit entgegen gewirkt werden, welche beispielsweise die CoreValve® Evolut R™ und die JenaValve erlauben. Einen weiteren Beitrag leistet ein verändertes Klappendesign, das für eine bessere Abdichtung sorgen soll und zum Beispiel in der Edwards SAPIEN 3 verwirklicht wurde [128, 129].

4.7 Limitationen und Ausblick

Wie bereits erörtert, existiert bei der AI-Quantifizierung eine Reihe von Fehlerquellen, die auch Ergebnisse der vorliegenden Studie beeinflusst haben können. Da es bisher keine klaren Handlungsalgorithmen für den Umgang mit einer peri AI gibt, liegt die Entscheidung und Durchführung von Interventionen zur AI-Reduktion im Ermessen des Operateurs. Dies spiegelt die große Spanne der Anwendungshäufigkeit beider Verfahren wieder. Aufgrund des retrospektiven, monozentrischen, nicht-randomisierten Studiendesigns und der verhältnismäßig geringe Fallzahl können Ergebnisse nicht ohne

Weiteres auf die Gesamtpopulation übertragen werden. Dennoch stimmen viele Ergebnisse mit prospektiven, randomisierten Studien und Registerdaten überein.

In dieser Studie wurde eine Veränderung der post AI im Langzeitverlauf nicht untersucht. Es gibt jedoch Hinweise, dass sich eine paravalvuläre post AI während der ersten Monate nach TAVI verbessert [130]. Nach Implantation einer Medtronic CoreValve® konnten Oh et al. [131] bei 83,0% der Patienten eine Verbesserung der AI um mindestens einen Schweregrad nach einem Jahr zeigen. Möglicherweise kann der paravalvuläre Blutrückfluss neben Einwachsen von Gewebe auch durch Remodelingprozesse und eine weitere Expansion der Medtronic CoreValve® vermindert werden. Trotzdem wird die AI als ein sehr vielschichtiges Thema auch in den nächsten Jahren weiter aktuell bleiben. Gerade im Hinblick auf die Ausweitung der TAVI auf Patienten mit mittlerem Risiko muss das Auftreten einer post AI weiter minimiert werden [45]. Im Rahmen kathetergestützter Eingriffe wird auch weiterhin die Sorge bestehen, dass Mikroembolien und zerebrovaskuläre Ereignisse auftreten können, wobei hier positive Entwicklungen erwartet werden [112].

In den letzten Jahren hat das Komplikationsrisiko der TAVI abgenommen, was vor allem dem technischen Fortschritt, der besseren Patientenauswahl und der zunehmenden klinischen Erfahrung zu verdanken ist [41]. Den möglichen Einfluss einer Lernkurve haben wir nicht untersucht. Zu berücksichtigen ist, dass die Daten aus der Anfangszeit des TAVI-Einsatzes im Uniklinikum Magdeburg stammen und die Komplikationsraten sowie die 30-Tage-Mortalität in den letzten Jahren abgenommen haben.

In unserer Studie wurde ausschließlich die Medtronic CoreValve® eingesetzt, die mit einem höheren Risiko einer AI-Entstehung verbunden war. Die Ergebnisse unserer Studie geben wertvolle Einblicke in die Entstehung einer AI sowie ihre Reduktion durch weitere Maßnahmen. Jedoch können sie nicht einfach auf andere Klappenprothesen übertragen werden. Daher wäre ein direkter Vergleich zwischen den zahlreichen neuen Klappenmodellen wünschenswert.

Das Klappe-in-Klappe-Verfahren zur AI-Reduktion wird in Zukunft vermutlich nur noch selten zum Einsatz kommen. So ist in der Universitätsklinik Magdeburg seit der Einführung der Medtronic CoreValve® Evolut R™ und der Edwards SAPIEN 3 die Implantation einer zweiten Klappe nicht mehr erforderlich gewesen. Ihr Stellenwert wird aber im Kontext degenerativ veränderter Klappenprothesen an Bedeutung gewinnen, da sie für Hochrisikopatienten eine gute Alternative zum erneuten chirurgischen Klapperersatz bietet [132,133]. Inwiefern die Nachdehnungsraten angesichts der beschriebenen Entwicklungen abnehmen werden, bleibt abzuwarten. Größere randomisierte Studien sind erforderlich, um die Sicherheit der Nachdehnung zu bestätigen, einen möglichen Einfluss auf die Langzeithaltbarkeit der Prothese zu untersuchen und eine Routineanwendung uneingeschränkt empfehlen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Transkatether-Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich in den letzten Jahren als Therapiemethode bei schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose etabliert. Eine häufige Komplikation der TAVI stellt die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (AI) dar. Bisher gibt es keine einheitlichen evidenzbasierten Empfehlungen zum Umgang mit einer periinterventionell auftretenden AI (peri AI). Mit der Nachdehnung und der Klappe-in-Klappe-Implantation stehen Möglichkeiten zur Verfügung, um eine höhergradige peri AI (peri AI \geq II°) im selben Eingriff zu behandeln. Hauptanliegen dieser Arbeit war es, die Indikation, Wirksamkeit und Sicherheit beider Verfahren zu untersuchen.

Dazu wurden retrospektiv Daten von 131 Patienten analysiert, die im Zeitraum von 06/2010 bis 04/2014 eine Medtronic CoreValve® erhielten. Entsprechend des Auftretens einer peri AI \geq II° wurden die Patienten der Interventions- oder Kontrollgruppe zugeführt. Direkt nach Freisetzung der Prothese trat mit 36,7% häufig eine peri AI \geq II° auf. Diese konnte in 81,3% der Fälle erfolgreich reduziert werden. Nach Ende der Prozedur wiesen insgesamt 9,2% eine verbleibende AI \geq II° auf (post AI), die mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität einherging (50,0% vs. 17,7%, $p = 0,017$) und somit vermieden werden muss.

In der Interventionsgruppe kam es häufiger zu einer prolongierten Beatmung (20,8% vs. 7,2%, $p = 0,028$) und Reanimationspflichtigkeit (14,6% vs. 3,6%, $p = 0,037$) sowie einem postoperativen Delir (35,4% vs. 13,3%, $p = 0,004$). Der 30-Tage-MACCE-Endpunkt (Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall) trat mit 14,3% nach Nachdehnung und 25,0% nach zweiter Klappe häufiger ein (vs. 6,0% Kontrollgruppe, $p = 0,038$). Andere schwerwiegende Komplikationen wie Blutungen und vaskuläre Komplikationen unterschieden sich nicht. Während nach 30 Tagen die Mortalität sowohl mit 10,7% nach Nachdehnung als auch mit 20% nach Klappe-in-Klappe tendenziell erhöht war (vs. 4,8% Kontrollgruppe, $p = 0,079$), zeigte sich nach einem Jahr nur in der Klappe-in-Klappe-Gruppe mit 35,0% eine erhöhte Sterblichkeit (vs. 17,9% in Nachdehnungs- und 18,1% in Kontrollgruppe, $p = 0,375$). Neben weiteren Parametern stellten sich sowohl die Implantation einer zweiten Klappe (HR 2,57) als auch eine post AI \geq II° (HR 9,2) als unabhängige Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität heraus.

Wenn eine peri AI festgestellt wird, kann der empfohlene Handlungsalgorithmus, der unter anderem eine vorbestehende AI und Veränderungen des linken Ventrikels einbezieht, angewandt werden. Unter Berücksichtigung der Indikation kann die Nachdehnung bei vertretbarem Risikoprofil empfohlen werden. Aufgrund der eingeschränkten Sicherheit sollte das Klappe-in-Klappe-Verfahren Ausnahmefällen vorbehalten bleiben. Primär sollte jedoch die Entstehung einer peri AI verhindert werden, wozu eine bessere Nutzung der Bildgebung und die Weiterentwicklung der Klappenprothesen beitragen können. Weitere Studien, die verschiedene Klappenmodelle hinsichtlich der AI-Entstehung untersuchen und Interventionsmöglichkeiten zur AI-Reduktion vergleichen, sind wünschenswert.

Literaturverzeichnis

1. Eneboren, G.W., et al., *The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study.* Heart, 2013. **99**(6): p. 396-400.
2. Otto, C.M. and B. Prendergast, *Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction.* N Engl J Med, 2014. **371**(8): p. 744-56.
3. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.* Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
4. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study.* J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): p. 630-4.
5. Marijon, E., et al., *Rheumatic heart disease.* Lancet, 2012. **379**(9819): p. 953-64.
6. Siu, S.C. and C.K. Silversides, *Bicuspid aortic valve disease.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(25): p. 2789-800.
7. Rayner, J., et al., *Aortic valve disease.* Int J Clin Pract, 2014. **68**(10): p. 1209-15.
8. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis.* Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
9. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of, C., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).* Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2451-96.
10. Rosenhek, R., et al., *Natural history of very severe aortic stenosis.* Circulation, 2010. **121**(1): p. 151-6.
11. Pellikka, P.A., et al., *Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up.* Circulation, 2005. **111**(24): p. 3290-5.
12. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice.* Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(1): p. 1-25.
13. Teo, K.K., et al., *Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients.* Can J Cardiol, 2011. **27**(6): p. 800-8.
14. Chockalingam, A., et al., *Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: Symptomatic Cardiac Obstruction-Pilot Study of Enalapril in Aortic Stenosis (SCOPE-AS).* Am Heart J, 2004. **147**(4): p. E19.
15. Nadir, M.A., et al., *Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(6): p. 570-6.
16. Walther, T., et al., *Contemporary management of aortic stenosis: surgical aortic valve replacement remains the gold standard.* Heart, 2012. **98 Suppl 4**: p. iv23-9.
17. Beckmann, A., et al., *Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery.* Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **63**(4): p. 258-69.
18. Hammermeister, K., et al., *Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(4): p. 1152-8.

19. lung, B., et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2714-20.
20. Cribier, A., et al., *Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?* Lancet, 1986. **1**(8472): p. 63-7.
21. Bates, E.R., *Treatment options in severe aortic stenosis.* Circulation, 2011. **124**(3): p. 355-9.
22. Ben-Dor, I., et al., *Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients.* JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(11): p. 1150-6.
23. *Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry.* Circulation, 1991. **84**(6): p. 2383-97.
24. Otto, C.M., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis.* Circulation, 1994. **89**(2): p. 642-50.
25. Moretti, C., et al., *Outcomes of Patients Undergoing Balloon Aortic Valvuloplasty in the TAVI Era: A Multicenter Registry.* J Invasive Cardiol, 2015. **27**(12): p. 547-53.
26. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.* Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
27. Genereux, P., et al., *Transcatheter aortic valve implantation 10-year anniversary: review of current evidence and clinical implications.* Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2388-98.
28. Webb, J.G., et al., *Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis.* Circulation, 2007. **116**(7): p. 755-63.
29. Grube, E., et al., *Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study.* Circulation, 2006. **114**(15): p. 1616-24.
30. Ortega-Paz, L., et al., *Percutaneous Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Review Focus on Outcomes and Safety.* AIMS Med Science, 2015. **2**(3): p. 200-221.
31. Bax, J.J., et al., *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2639-54.
32. Coylewright, M., et al., *A call for an evidence-based approach to the Heart Team for patients with severe aortic stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(14): p. 1472-80.
33. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
34. Edwards, F.H., R.E. Clark, and M. Schwartz, *Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience.* Ann Thorac Surg, 1994. **57**(1): p. 12-9.
35. Bax, J.J., et al., *Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 1: patient selection and treatment strategy for transcatheter aortic valve implantation.* Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2627-38.
36. Mack, M.J., et al., *Patient selection for transcatheter aortic valve replacement.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(17 Suppl): p. S1-10.

37. Zahn, R., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: first results from a multi-centre real-world registry*. Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 198-204.
38. Eggebrecht, H. and R.H. Mehta, *Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly?* EuroIntervention, 2016. **11**(9): p. 1029-33.
39. Petronio, A.S., et al., *Current status of transcatheter valve therapy in Europe: results from an EAPCI survey*. EuroIntervention, 2016. **12**(3).
40. Kappetein, A.P., 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. **42**(5): p. S45-60.
41. Walther, T., et al., *Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(20): p. 2173-80.
42. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
43. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
44. Mohr, F.W., et al., *The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(5): p. 808-16.
45. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
46. Gilard, M., et al., *Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients*. N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1705-15.
47. Moat, N.E., et al., *Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(20): p. 2130-8.
48. Tamburino, C., et al., *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis*. Circulation, 2011. **123**(3): p. 299-308.
49. Mack, M.J., et al., *Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States*. JAMA, 2013. **310**(19): p. 2069-77.
50. Thomas, M., et al., *One-year outcomes of cohort 1 in the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry: the European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 425-33.
51. Linke, A., et al., *Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study*. Eur Heart J, 2014. **35**(38): p. 2672-84.
52. Georgiadou, P., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: restoring the qualities of life in old age*. Age Ageing, 2013. **42**(1): p. 21-6.
53. Mack, M.J., 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*. Lancet, 2015. **385**(9986): p. 2477-84.

54. Athappan, G., et al., *Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(15): p. 1585-95.
55. Shibayama, K., et al., *3D Assessment of Features Associated With Transvalvular Aortic Regurgitation After TAVR: A Real-Time 3D TEE Study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(2): p. 114-23.
56. Genereux, P., et al., *Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(11): p. 1125-36.
57. Haensig, M., et al., *Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(6): p. 1234-40; discussion 1240-1.
58. Ewe, S.H., et al., *Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2011. **108**(10): p. 1470-7.
59. Nombela-Franco, L., et al., *Comparison of hemodynamic performance of self-expandable CoreValve versus balloon-expandable Edwards SAPIEN aortic valves inserted by catheter for aortic stenosis*. Am J Cardiol, 2013. **111**(7): p. 1026-33.
60. Abdel-Wahab, M., et al., *1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(7): p. 791-800.
61. Detaint, D., et al., *Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(9): p. 821-7.
62. Willson, A.B., et al., *3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(14): p. 1287-94.
63. Sherif, M.A., et al., *Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **56**(20): p. 1623-9.
64. Katsanos, S., et al., *Multidetector row computed tomography parameters associated with paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2013. **112**(11): p. 1800-6.
65. Takagi, K., et al., *Predictors of moderate-to-severe paravalvular aortic regurgitation immediately after CoreValve implantation and the impact of postdilatation*. Catheter Cardiovasc Interv, 2011. **78**(3): p. 432-43.
66. Zahn, R., et al., *Severe aortic regurgitation after percutaneous transcatheter aortic valve implantation: on the importance to clarify the underlying pathophysiology*. Clin Res Cardiol, 2010. **99**(3): p. 193-7.
67. Bekeredjian, R. and P.A. Grayburn, *Valvular heart disease: aortic regurgitation*. Circulation, 2005. **112**(1): p. 125-34.

68. Gotzmann, M., M. Lindstaedt, and A. Mugge, *From pressure overload to volume overload: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am Heart J, 2012. **163**(6): p. 903-11.
69. Abdel-Wahab, M., et al., *Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry*. Heart, 2011. **97**(11): p. 899-906.
70. Kodali, S., et al., *Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes*. Eur Heart J, 2015. **36**(7): p. 449-56.
71. Van Belle, E., et al., *Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable transcatheter aortic valve replacement procedures: analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 Registry*. Circulation, 2014. **129**(13): p. 1415-27.
72. Hayashida, K., et al., *Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(12): p. 1247-56.
73. Gotzmann, M., et al., *Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2012. **110**(10): p. 1500-6.
74. Lerakis, S., S.S. Hayek, and P.S. Douglas, *Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge*. Circulation, 2013. **127**(3): p. 397-407.
75. Eggebrecht, H., et al., *Interventional options for severe aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: balloons, snares, valve-in-valve*. Clin Res Cardiol, 2012. **101**(6): p. 503-7.
76. Sinning, J.M., et al., *Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(1): p. 11-20.
77. Stundl, A., et al., *Balloon post-dilation and valve-in-valve implantation for the reduction of paravalvular leakage with use of the self-expanding CoreValve prosthesis*. EuroIntervention, 2016. **11**(10): p. 1140-7.
78. Vavouranakis, M., et al., *"Bail out" procedures for malpositioning of aortic valve prosthesis (CoreValve)*. Int J Cardiol, 2010. **145**(1): p. 154-5.
79. Rihal, C.S., et al., *Principles of percutaneous paravalvular leak closure*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(2): p. 121-30.
80. White, J.M., O.K. Khalique, and S.K. Kodali, *Immediate, same-setting paravalvular leak closure following transcatheter aortic valve replacement*. Int J Cardiol, 2015. **189**: p. 235-7.
81. Bennett, J.A., et al., *Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease*. Heart Lung, 2002. **31**(4): p. 262-70.
82. Dagenais, G.R., et al., *Revisiting the Canadian Cardiovascular Society grading of stable angina pectoris after a quarter of a century of use*. Can J Cardiol, 2002. **18**(9): p. 941-4.
83. Haynes, S.R. and P.G. Lawler, *An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation*. Anaesthesia, 1995. **50**(3): p. 195-9.
84. Zoghbi, W.A., et al., *Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines*

- and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr, 2009. 22(9): p. 975-1014; quiz 1082-4.*
85. Sinning, J.M., et al., *Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(13): p. 1134-41.*
 86. Sellers, R.D., et al., *Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technic, Indications and Interpretations in 700 Cases. Am J Cardiol, 1964. 14: p. 437-47.*
 87. Kazmierski, J., et al., *The use of DSM-IV and ICD-10 criteria and diagnostic scales for delirium among cardiac surgery patients: results from the IPDACS study. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2010. 22(4): p. 426-32.*
 88. Akins, C.W., et al., *Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. 33(4): p. 523-8.*
 89. Van Mieghem, N.M., et al., *Trends in outcome after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. Am Heart J, 2013. 165(2): p. 183-92.*
 90. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(25): p. 2317-26.*
 91. Pibarot, P., et al., *Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. 8(3): p. 340-60.*
 92. Ribeiro, H.B., et al., *Cardiac magnetic resonance versus transthoracic echocardiography for the assessment and quantification of aortic regurgitation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Heart, 2014. 100(24): p. 1924-32.*
 93. Zahn, R., et al., *Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. Am J Cardiol, 2013. 112(2): p. 272-9.*
 94. Barbanti, M., et al., *5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. JACC Cardiovasc Interv, 2015. 8(8): p. 1084-91.*
 95. Sherif, M.A., et al., *Effect of gender differences on 1-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: results from a multicenter real-world registry. Clin Res Cardiol, 2014. 103(8): p. 613-20.*
 96. Dworakowski, R., et al., *Device-dependent association between paravalvar aortic regurgitation and outcome after TAVI. Heart, 2014. 100(24): p. 1939-45.*
 97. Nombela-Franco, L., et al., *Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. JACC Cardiovasc Interv, 2012. 5(5): p. 499-512.*

98. Schultz, C., et al., *Aortic annulus dimensions and leaflet calcification from contrast MSCT predict the need for balloon post-dilatation after TAVI with the Medtronic CoreValve prosthesis*. *EuroIntervention*, 2011. **7**(5): p. 564-72.
99. Khalique, O.K., et al., *Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilatation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(8): p. 885-94.
100. Ussia, G.P., et al., *The valve-in-valve technique for treatment of aortic bioprosthesis malposition: an analysis of incidence and 1-year clinical outcomes from the Italian CoreValve registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2011. **57**(9): p. 1062-8.
101. Makkar, R.R., et al., *Determinants and outcomes of acute transcatheter valve-in-valve therapy or embolization: a study of multiple valve implants in the U.S. PARTNER trial (Placement of AORTic TraNscathetER Valve Trial Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve)*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(5): p. 418-30.
102. Barbanti, M., et al., *Impact of balloon post-dilatation on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement with the self-expanding CoreValve prosthesis*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(9): p. 1014-21.
103. Hahn, R.T., et al., *Outcomes with post-dilatation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve)*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. **7**(7): p. 781-9.
104. Toggweiler, S., et al., *Transcatheter valve-in-valve implantation for failed balloon-expandable transcatheter aortic valves*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(5): p. 571-7.
105. Selle, A., et al., *Impact of rapid ventricular pacing during TAVI on microvascular tissue perfusion*. *Clin Res Cardiol*, 2014. **103**(11): p. 902-11.
106. Siontis, G.C., et al., *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **64**(2): p. 129-40.
107. Steinberg, B.A., et al., *Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement*. *Am Heart J*, 2012. **164**(5): p. 664-71.
108. Hoyt, M.J., et al., *Predictors of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2015. **29**(5): p. 1162-6.
109. Martinez-Selles, M., et al., *Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence*. *Clin Res Cardiol*, 2015. **104**(1): p. 1-12.
110. Kahlert, P., et al., *Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study*. *Circulation*, 2012. **126**(10): p. 1245-55.
111. Nombela-Franco, L., et al., *Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. *Circulation*, 2012. **126**(25): p. 3041-53.
112. Webb, J.G. and M. Barbanti, *Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation*. *Circulation*, 2012. **126**(13): p. 1567-9.
113. Abawi, M., et al., *Incidence, Predictive Factors, and Effect of Delirium After Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016. **9**(2): p. 160-8.

114. Maniar, H.S., et al., *Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. **151**(3): p. 815-23 e1-2.
115. Varvarousis, D., et al., *The pathophysiologies of asphyxial vs dysrhythmic cardiac arrest: implications for resuscitation and post-event management*. Am J Emerg Med, 2015. **33**(9): p. 1297-304.
116. Stefanini, G.G., et al., *Coronary artery disease severity and aortic stenosis: clinical outcomes according to SYNTAX score in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2530-40.
117. Khawaja, M.Z., et al., *The percutaneous coronary intervention prior to transcatheter aortic valve implantation (ACTIVATION) trial: study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2014. **15**: p. 300.
118. Jerez-Valero, M., et al., *Clinical impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: insights into the degree and acuteness of presentation*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(9): p. 1022-32.
119. Borz, B., et al., *Does residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation increase mortality in all patients? The importance of baseline natriuretic peptides*. Int J Cardiol, 2014. **173**(3): p. 436-40.
120. Jilaihawi, H., et al., *Heart-rate adjustment of transcatheter haemodynamics improves the prognostic evaluation of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation*. EuroIntervention, 2015. **11**(4): p. 456-64.
121. Dumonteil, N., et al., *Impact of preoperative chronic kidney disease on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC-Plus) initiative substudy*. Am Heart J, 2013. **165**(5): p. 752-60.
122. Seiffert, M., et al., *Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(3): p. 478-84; discussion 484.
123. Jilaihawi, H., et al., *Aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement using cross-sectional 3-dimensional transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(9): p. 908-16.
124. Koos, R., et al., *Evaluation of aortic root for definition of prosthesis size by magnetic resonance imaging and cardiac computed tomography: implications for transcatheter aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2012. **158**(3): p. 353-8.
125. Binder, R.K., et al., *The impact of integration of a multidetector computed tomography annulus area sizing algorithm on outcomes of transcatheter aortic valve replacement: a prospective, multicenter, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(5): p. 431-8.
126. Poon, K.K., et al., *Impact of optimising fluoroscopic implant angles on paravalvular regurgitation in transcatheter aortic valve replacements - utility of three-dimensional rotational angiography*. EuroIntervention, 2012. **8**(5): p. 538-45.
127. Blanke, P., et al., *Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(4): p. 540-8.

128. Bourantas, C.V., et al., *Future perspectives in transcatheter aortic valve implantation*. Int J Cardiol, 2013. **168**(1): p. 11-8.
129. Hamm, C.W., M. Arsalan, and M.J. Mack, *The future of transcatheter aortic valve implantation*. Eur Heart J, 2016. **37**(10): p. 803-10.
130. Ewe, S.H., et al., *Effect of aortic regurgitation following transcatheter aortic valve implantation on outcomes*. Am J Cardiol, 2015. **115**(5): p. 664-9.
131. Oh, J.K., et al., *Regression of Paravalvular Aortic Regurgitation and Remodeling of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: An Observation From the CoreValve U.S. Pivotal Trial*. JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(12): p. 1364-75.
132. Dvir, D., et al., *Transcatheter aortic valve replacement for degenerative bioprosthetic surgical valves: results from the global valve-in-valve registry*. Circulation, 2012. **126**(19): p. 2335-44.
133. Raval, J., et al., *Transcatheter valve-in-valve implantation: a systematic review of literature*. Heart Lung Circ, 2014. **23**(11): p. 1020-8.

Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen, bei denen ich mich hiermit ganz herzlich bedanke.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Christian Braun-Dullaes, Direktor der Klinik für Kardiologie und Angiologie, für die Vergabe dieses interessanten Themas und die Möglichkeit, innerhalb seiner Abteilung diese Arbeit anfertigen zu dürfen. Sein Fachwissen und seine konstruktive Kritik haben sowohl mein wissenschaftliches Denken als auch die vorliegende Arbeit entscheidend mitgeprägt.

Zu außerordentlichem Dank bin ich Herrn PD Dr. med. Jörg Herold verpflichtet, dessen fachliche Unterstützung und stetige Motivation maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Herr PD Dr. med. Jörg Herold betreute mich über den gesamten Zeitraum der Dissertation. Dank seiner Förderung hinsichtlich der externen Präsentation meiner Ergebnisse konnte ich wertvolle Erfahrungen sammeln. Für das in mich gesetzte Vertrauen und die Möglichkeit, sowohl fachlich als auch menschlich zu wachsen, bin ich sehr dankbar.

Beim Team der Abteilung für Kardiologie und Angiologie und beim Team des Herzkatheterlabors bedanke ich mich, dass ich am klinischen Alltag teilhaben durfte und meine Fragen stets willkommen waren. Außerdem gilt mein Dank Frau Antje Weninger, die mir bei der Datenerhebung mit Rat und Tat zur Seite stand.

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihre große Unterstützung und ihren Beistand während des Studiums und insbesondere während der Promotion. Meine Eltern und mein Bruder hatten stets ein offenes Ohr für mich und ich bin sehr dankbar für ihre wertvollen Ratschläge. Meiner Ehefrau danke ich für ihr Verständnis und ihren Rückhalt in Phasen, in denen ich zeitlich und gedanklich sehr eingespannt war. Ich danke Gott für das große Privileg, promovieren zu dürfen und als Arzt Menschen helfen zu können.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Der Einfluss einer periinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz und den daraus folgenden Interventionen auf das Behandlungsergebnis und die Prognose nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)“

in der Klinik für Kardiologie und Angiologie mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Christian Braun-Dullaes und

Herrn PD Dr. med. Jörg Herold

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Kapstadt, den

Christian Praast

Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Angaben

Vor- und Zuname: Christian Praast
Geburtsdatum: 03.03.1990
Geburtsort: Salzwedel
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Konfession: evangelisch

Schulbildung

1996 – 2000: Grundschule Stöckheim
2000 – 2002: Sekundarschule Jübar (Förderstufe)
2002 – 2008: Gymnasium Beetzendorf, Abitur (Note 1,3)

Studium

10/2008 – 06/2016: Medizinstudium an der Otto von Guericke Universität Magdeburg
09/2010: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Seit 01/2012: Promotion in der Klinik für Kardiologie und Angiologie
01/2012 – 12/2013: Studentische Hilfskraft im Zentral-OP im Klinikum Magdeburg
(Rufdienst in der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie)
04/2015: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
05/2015 – 04/2016: Praktisches Jahr (Wahlfach: Allgemeinmedizin)
06/2016: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2016: Erteilung der Approbation

Kapstadt, den

Christian Praast

Publikationen und Kongressbeiträge

Publikation

M.A. Sherif, J. Herold, W. Voelker, O. Maniuc, G. Ertl, **C. Praast**, R.C. Braun-Dullaues, *Feasibility of a new method using two-dimensional transesophageal echocardiography for aortic annular sizing in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation; a case-control study.* BMC Cardiovascular Disorders, 2015. 15:78. DOI: 10.1186/s12872-015-0072-7.

Kongressbeiträge

Z. Halloul, J. Herold, A. Udelnow, C. Breyer, **C. Praast**, A. Schmeisser, R.C. Braun-Dullaues, *Surgical vascular access vs. Percutaneous vascular surgical system during Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) at the Magdeburg University Hospital.* Russian Cardiovascular Days in Moscow, April 2013.

C. Breyer, **C. Praast**, M. A. Sherif, Z. Halloul, S. Said, R. Braun-Dullaues, J. Herold, *Ist der Zugangsweg über die Arteria subclavia beim transkutanen Klappenersatz eine wirkliche Alternative zum femoralen Zugang?* Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Rhythmologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Dresden, Oktober 2013.

C. Praast, C. Breyer, F. Großmann, S. Said, Z. Halloul, R.C. Braun-Dullaues, J. Herold, *Der Einfluss einer Veränderung der Aortenklappeninsuffizienz auf das Outcome beim transkutanen Aortenklappenersatz (TAVI).* Jahrestagung 2013 der Gesellschaft für Innere Medizin Sachsen-Anhalt in Halle, November 2013.

C. Praast, C. Breyer, S. Said, M. A. Sherif, F. L. Großmann, Z. Halloul, R. Braun-Dullaues, J. Herold, *Beeinflusst eine Veränderung der präexistierenden Aortenklappeninsuffizienz die Prognose nach transkutanem Aortenklappenersatz (TAVI)?* 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim, April 2014.

V. Herold-Vlanti, M.A. Sherif, B. Luani, C. Breyer, **C. Praast**, R.C. Braun-Dullaues, J. Herold, *Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) bei Patienten mit Vorhofflimmern: Eine klinische Herausforderung.* 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Mannheim, April 2017.

Anhang

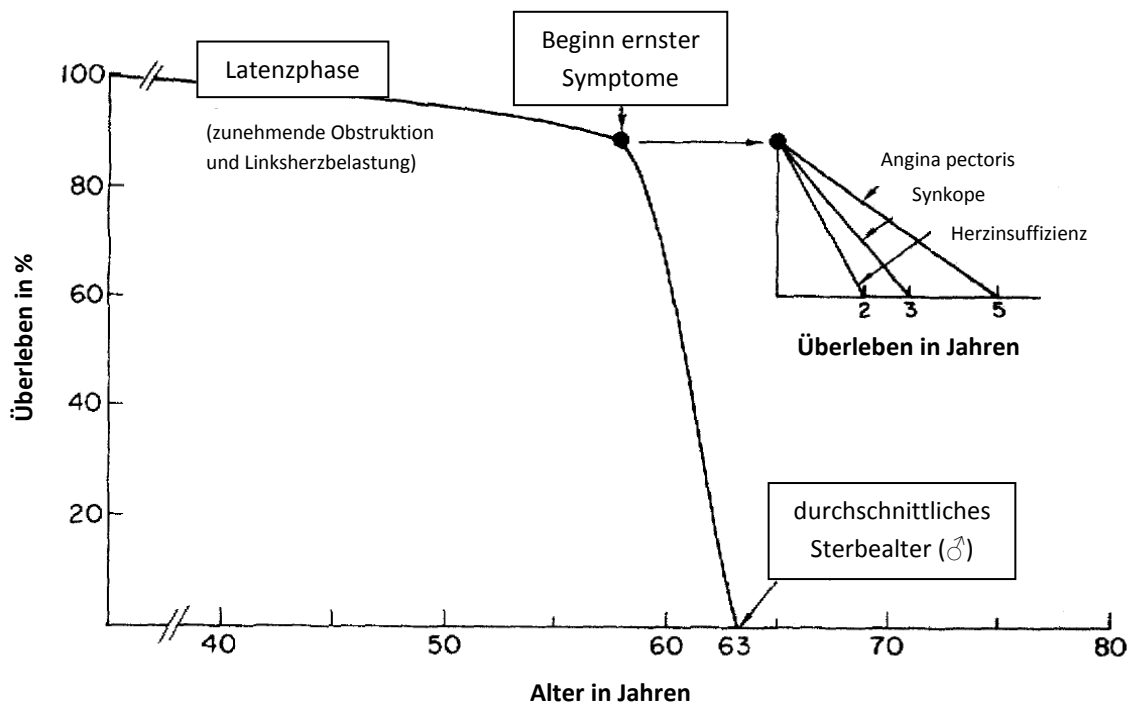


Abb. 30: Natürlicher Verlauf einer unbehandelten AS

Die Überlebenskurve zeigt, dass die Prognose entscheidend von Beginn und Art der Symptome abhängig ist. In der Studie lag das durchschnittliche Todesalter bei nur 63 Jahren, was vor allem an dem früheren Auftreten der damals noch häufiger rheumatisch bedingten AS lag. Modifiziert nach Ross et al. [8].

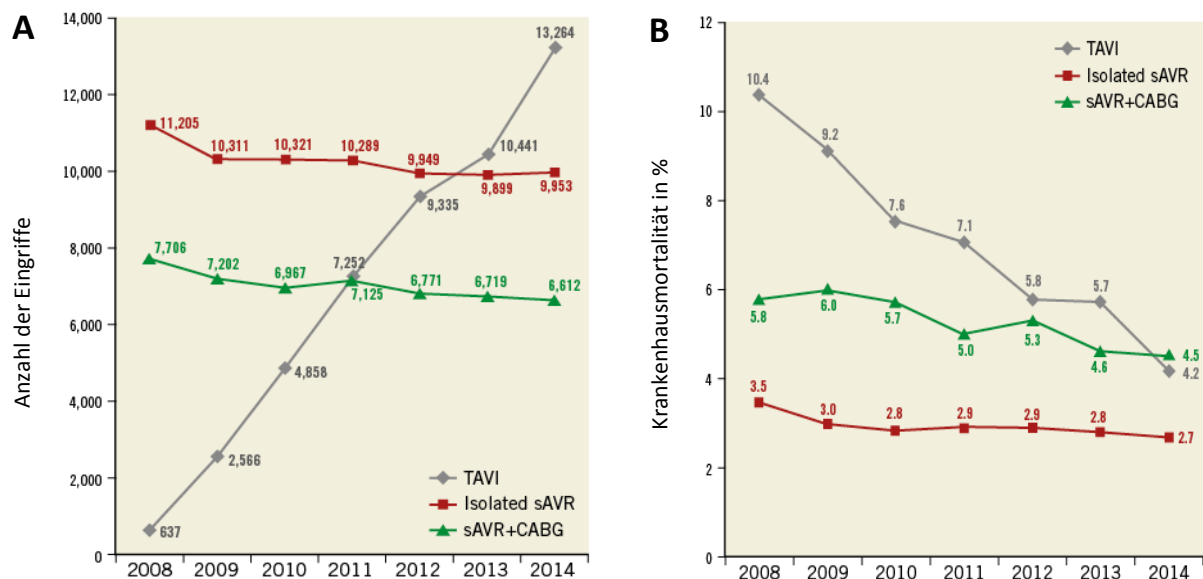


Abb. 31: Anwendungshäufigkeit (A) und Krankenhausletalität (B) der TAVI zwischen 2008 und 2014

TAVI – Transkatheter-Aortenklappenimplantation (grau), isolated sAVR – isolierter chirurgischer Aortenklappenersatz (rot), sAVR + CABG – kombinierter chirurgischer Aortenklappenersatz und Koronararterien-Bypass (grün), Quelle: Eggebrecht et al. [38].

Tab. 19: Vergleich von Patienten mit erfolgreicher und erfolgloser AI-Reduktion

| Parameter | Interventionen gesamt n = 48 | erfolgreiche AI- Reduktion n = 39 | erfolglose AI- Reduktion n = 9 | p-Wert |
|-----------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|--------------|
| Präinterventionelle Daten | | | | |
| Alter in Jahren | 80,0 ± 7,6 | 79,67 ± 8,1 | 81,4 ± 5,2 | 0,533 |
| Weibliches Geschlecht | 20 (41,7) | 16 (41) | 4 (44,4) | 1 |
| BMI in kg/m ² | 26,0 ± 5,7 | 26,6 ± 6,0 | 23,2 ± 3,8 | 0,110 |
| logistischer EuroSCORE in % | 22,8 ± 17,0 | 22,2 ± 17,2 | 25,4 ± 17,1 | 0,615 |
| ASA 4 | 21 (43,8) | 15 (38,5) | 6 (66,7) | 0,153 |
| COPD | 12 (25) | 8 (20,5) | 4 (44,4) | 0,199 |
| schwere pulmonale Hypertonie | 17/44 (38,6) | 11/35 (31,4) | 6/9 (66,7) | 0,068 |
| Vorhofflimmern | 14 (29,2) | 9 (23,1) | 5 (55,6) | 0,099 |
| prä AI ≥ II° | 7 (14,6) | 6 (15,4) | 1 (11,1) | 1 |
| prä MI ≥ II° | 15/47 (31,9) | 10/38 (26,3) | 5/9 (55,6) | 0,121 |
| prä TI ≥ II° | 7/45 (15,6) | 4/36 (11,1) | 3/9 (33,3) | 0,131 |
| LVEDD in mm | 50,5 ± 11,9 (n = 22) | 48,7 ± 12,2 (n = 18) | 58,3 ± 7,6 (n = 4) | 0,152 |
| Periinterventionelle Daten | | | | |
| Cover-Index | 18,1 ± 5,1 | 18,0 ± 5,5 | 18,6 ± 3,7 | 0,785 |
| transfemorale Zugang | 39 (81,3) | 34 (87,2) | 5 (55,6) | 0,050 |
| Allgemeinanästhesie | 25/46 (54,3) | 18/38 (47,4) | 7/8 (87,5) | 0,055 |
| Nachdehnung | 28 (58,3) | 23 (59,0) | 5 (55,6) | 1 |
| Eingriffsdauer in min | 82,5 ± 28,1 | 80,0 ± 28,0 | 93,2 ± 27,0 | 0,205 |
| Kontrastmittelmenge in ml | 188,4 ± 49,8 | 180,8 ± 42,1 | 219,2 ± 68,2 | 0,037 |
| Postinterventionelle Daten | | | | |
| prolongierte Beatmung > 3h | 10 (20,8) | 6 (15,4) | 4 (44,4) | 0,075 |
| postoperatives Delir | 17 (35,4) | 11 (28,2) | 6 (66,7) | 0,051 |
| Intensivaufenthalt in Tage | 6,3 ± 7,1 | 5,4 ± 5,9 | 9,8 ± 10,5 | 0,178 |
| 30-Tage-Mortalität | 7 (14,6) | 5 (12,8) | 2 (22,2) | 0,601 |
| 1-Jahres-Mortalität | 12 (25) | 8 (20,5) | 4 (44,4) | 0,199 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung, bei n < 131 zusätzliche Angabe n/gesamt-n

BMI – Body-Mass-Index, ASA – American Society of Anesthesiologists, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, prä MI – vorbestehende Mitralklappeninsuffizienz, prä TI – vorbestehende Trikuspidalklappeninsuffizienz, LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

Tab. 20: Univariate Analyse der Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität

| Parameter | Verstorbene (n = 27) | Überlebende (n = 104) | Odds-Ratio | p-Wert |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|--------------|
| präinterventionell | | | | |
| Alter in Jahren | 79,2 ± 7,6 | 81,1 ± 6,9 | - | 0,225 |
| Weibliches Geschlecht | 17 (63,0) | 55 (52,9) | 1,51 (0,63 – 3,62) | 0,391 |
| log. EuroSCORE in % | 25,7 ± 16,9 | 20,5 ± 15,7 | - | 0,134 |
| vorherige Dialysepflicht | 7 (25,9) | 9 (8,7) | 3,69 (1,23 – 11,09) | 0,023 |
| Diabetes mellitus | 16 (59,3) | 46 (44,2) | 1,83 (0,78 – 4,33) | 0,197 |
| pAVK | 13 (48,1) | 31 (29,8) | 2,19 (0,92 – 5,19) | 0,108 |
| Vorhofflimmern | 12 (44,4) | 33 (31,7) | 1,72 (0,73 – 4,08) | 0,257 |
| COPD | 7 (25,9) | 23 (22,1) | 1,23 (0,46 – 3,28) | 0,797 |
| schwere pulm. Hypertonie | 12/27 (44,4) | 39/96 (40,6) | 1,17 (0,49 – 2,77) | 0,826 |
| vorherige Eingriffe | | | | |
| PCI | 14 (51,9) | 29 (27,9) | 2,79 (1,17 – 6,64) | 0,023 |
| Bypass-OP | 4 (14,8) | 16 (15,4) | 0,96 (0,29 – 3,14) | 1 |
| Ballonvalvuloplastie | 3 (11,1) | 10 (9,6) | 1,18 (0,30 – 4,61) | 0,730 |
| vorheriger Herzinfarkt | 8 (29,6) | 22 (21,2) | 1,57 (0,61 – 4,06) | 0,440 |
| vorherige Schlaganfall | 6 (22,2) | 16 (15,4) | 1,57 (0,55 – 4,50) | 0,396 |
| NYHA IV | 12 (44,4) | 17 (16,3) | 4,09 (1,62 – 10,27) | 0,004 |
| LVEF < 30% | 6 (22,2) | 20 (19,2) | 1,20 (0,43 – 3,36) | 0,788 |
| prä AI ≥ II° | 3 (11,1) | 15 (14,4) | 0,74 (0,20 – 2,77) | 1 |
| prä MI ≥ II° | 12 (44,4) | 29 (27,9) | 2,07 (0,87 – 4,95) | 0,108 |
| LVEDD in mm | 55,4 ± 10,3 | 49,3 ± 8,9 | - | 0,067 |
| periinterventionell | | | | |
| Zugang Art. subclavia | 9 (33,3) | 13 (12,5) | 3,50 (1,30 – 9,40) | 0,018 |
| Allgemeinanästhesie | 16/25 (64,0) | 47/98 (48,0) | 1,93 (0,78 – 4,78) | 0,182 |
| peri AI ≥ II° | 12 (44,4) | 36 (34,6) | 1,51 (0,64 – 3,57) | 0,375 |
| Nachdehnung | 7 (25,9) | 28 (26,9) | 0,95 (0,36 – 2,49) | 1 |
| zweite Klappe | 7 (25,9) | 13 (12,5) | 2,45 (0,87 – 6,92) | 0,129 |
| postinterventionell | | | | |
| zerebrovaskuläres Ereignis | 0 | 5 (4,8) | - | 0,583 |
| neue Herzrhythmusstörung | 7 (25,9) | 37 (35,6) | 0,63 (0,25 – 1,64) | 0,493 |
| mindestens major Blutung | 10 (37,0) | 13 (12,5) | 4,12 (1,56 – 10,90) | 0,008 |
| major vaskul. Komplikation | 7 (25,9) | 10 (9,6) | 3,29 (1,12 – 9,69) | 0,047 |
| akutes Nierenversagen | 5/24 (20,8) | 23/104 (22,1) | 0,93 (0,31 – 2,75) | 1 |
| postoperatives Delir | 11 (40,7) | 17 (16,3) | 3,52 (1,39 – 8,89) | 0,015 |
| post AI ≥ II° | 6 (22,2) | 6 (5,8) | 4,67 (1,37 – 15,90) | 0,017 |

Werte als Häufigkeiten (Anteil in % in Klammern) oder Mittelwerte ± Standardabweichung, bei n < 131 separate Angabe n/gesamt-n, unteres und oberes Kontingenzintervall in Klammern

Mortalitätsrisiko innerhalb eines Jahres als Odds Ratio

pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD – Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, PCI – perkutane Koronarintervention, NYHA – New York Heart Association, LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion, prä AI – vorbestehende Aortenklappeninsuffizienz, prä MI – vorbestehende Mitralklappeninsuffizienz, LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, peri AI – periinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz, post AI – verbliebende Aortenklappeninsuffizienz

Tab. 21: Anwendungshäufigkeit und Erfolgsrate einer Nachdehnung im Vergleich

| | n | Klappe | Häufigkeit | post AI ≥ II° | Erfolgsrate |
|----------------------------|------|---------|--|---|-------------------------|
| Hahn et al. [103] | 2123 | ES | 12,4% | 12,1% (vs. 8,2%)* | 87,9% |
| Nombela-Franco et al. [97] | 211 | ES, SXT | 28,0% | 36,0% (vs. 8,0%)* | 64,0% |
| Barbanti et al. [102] | 1376 | CV | 19,8% | 37,9% (vs. 17,1%)* | 63,0% |
| Stundl et al. [77] | 226 | CV | alleinige Nachdehnung 35,0% insgesamt 37,6% | 12,7% | 87,3% |
| aktuelle Studie | 131 | CV | alleinige Nachdehnung 21,4% insgesamt 26,7% | 11,8% (vs. 1,6%)* 17,9% 20,0% (vs. 3,6%)* | 81,2% 82,1% 68,6% |

CV – Medtronic CoreValve®, ES – Edwards SAPIEN, SXT – Edwards SAPIEN XT

*signifikanter Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Nachdehnung)

Tab. 22: Anwendungshäufigkeit und Erfolgsrate einer zweiten Klappe im Vergleich

| | n | Klappe | Häufigkeit | post AI ≥ II° | Erfolgsrate |
|-------------------------|------|-------------|------------|-------------------|-------------|
| Makkar et al. [101] | 2554 | ES | 2,5% | 8,5% (vs. 10,7%) | 90,5% |
| Toggweiler et al. [104] | 760 | CE, ES, SXT | 2,8% | 10,5% (vs. 12,6%) | 81,0% |
| Ussia et al. [100] | 663 | CV | 3,6% | 4,2% (vs. 11,7%) | 95,8% |
| Stundl et al. [77] | 226 | CV | 7,1% | 12,5% (vs. 1,6%)* | 87,5% |
| aktuelle Studie | 131 | CV | 15,3% | 20,0% (vs. 3,6%)* | 80,0% |

CV – Medtronic CoreValve®, CE – Cribier-Edwards, ES – Edwards SAPIEN, SXT – Edwards SAPIEN XT

*signifikanter Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine zweite Klappe).

Tab. 23: Schrittmacher- und Schlaganfallrate sowie Mortalität nach Nachdehnung im Vergleich

| | Schrittmacher | Schlaganfall | 30-Tage-Mortalität | 1-Jahres-Mortalität |
|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| Hahn et al. [103] | - | 4,9% (vs. 3,4%) | 3,4% (vs. 3,3%) | 25,4% (vs. 20,3%) |
| Nombela-Franco et al. [97] | 8,5% (vs. 7,9%) | 10,2% (vs. 1,9%)* | 10,2% (vs. 9,2%) | 20,3% (vs. 27,8%) |
| Barbanti et al. [102] | 29,0% (vs. 22,7%) | 2,6% (vs. 1,9%) | 6,6% (vs. 5,7%) | 25,0% (vs. 17,0%)* |
| Stundl et al. [77] | 11,8% (vs. 16,0%) | 2,4% (vs. 2,4%) | 4,7% (vs. 4,8%) | 17,6% (vs. 21,6%) |
| aktuelle Studie | 17,9% (vs. 14,5%) | 3,6% (vs. 1,2%) | 10,7% (vs. 4,8%) | 17,9% (vs. 18,1%) |

Die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation und eines Schlaganfalls bezieht sich jeweils auf 30 Tage nach TAVI.

*signifikanter Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine Nachdehnung).

Tab. 24: Schrittmacher- und Schlaganfallrate sowie Mortalität nach zweiter Klappe im Vergleich

| | Schrittmacher | Schlaganfall | 30-Tage-Mortalität | 1-Jahres-Mortalität |
|-------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|---------------------|
| Makkar et al. [101] | 11,2% (vs. 5,4%)* | 4,8% (vs. 3,3%) | 9,6% (vs. 5,9%) | 33,3% (vs. 21,0%)* |
| Toggweiler et al. [104] | 10,0% (vs. 6,0%) | 5,0% (vs. 2,0%) | 14,3% (vs. 7,3%) | 24,0% (vs. 22,0%) |
| Ussia et al. [100] | 33,3% (vs. 14,4%)* | 0% (vs. 1,2%) | 0% (vs. 5,6%) | 4,5% (vs. 13,7%) |
| Stundl et al. [77] | 12,5% (vs. 16%) | 0% (vs. 2,4%) | 12,5% (vs. 4,8%) | 25% (vs. 21,6%) |
| aktuelle Studie | 35,0% (vs. 14,5%)* | 5% (vs. 1,2%) | 20,0% (vs. 4,8%)* | 35,0% (vs. 18,1%) |

Die Häufigkeit einer Schrittmacherimplantation und eines Schlaganfalls bezieht sich jeweils auf 30 Tage nach TAVI.

*signifikanter Unterschied (p < 0,05) im Vergleich zur Kontrollgruppe (keine zweite Klappe).