

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. S. Frantz)

**Vergleich von transaortalem und transfemoralem Zugangsweg bei
katheterbasiertem Aortenklappenersatz – eine retrospektive Analyse des
Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle (Saale) von 2010 bis 2013
unter besonderer Berücksichtigung der Score-basierten Risikostratifizierung**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Alexander R. Tamm
geboren am 12.04.1981 in Dessau

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Ebel
2. Prof. Dr. med. T. Münzel, Mainz
3. PD Dr. med. B. Hofmann

01.12.2015

27.06.2016

meinen Eltern

Referat

Für Patienten mit symptomatischer schwerer, degenerativer Aortenklappenstenose und hohem Risiko für eine Operation am offenen Herzen ist ein minimalinvasives kathetergestütztes Verfahren (transcatheter aortic valve implantation, TAVI) eine gute Alternative zur medikamentös-konservativen Behandlung. Neben dem etablierten und in vielen Studien als sicher und effektiv beschriebenen transfemoralem Zugangsweg wird seit kurzer Zeit insbesondere bei Patienten mit starker Atherosklerose ein chirurgischer Ansatz per Minithorakotomie bzw. Ministernotomie über die Aorta ascendens (transaortaler Zugangsweg) erfolgreich angewendet.

In der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektive Auswertung des Patienten-Kollektivs UKH von März 2010 bis April 2013 von 153 aufeinanderfolgenden Patienten mit TAVI (Medtronic CoreValve, transfemoral (TF) n=75, transaortal (TAo) n=78) präsentiert. Es zeigt sich zwischen den beiden Zugangswegen kein signifikanter Unterschied bezüglich Implantationsergebnis oder der 30-Tages- bzw. 1-Jahres-Mortalität. Einen Vorteil bietet der transaortale Zugangsweg im Hinblick auf prozedurassoziierte Gefäßkomplikationen, die übrigen Komplikationsraten zeigen sich ebenfalls vergleichbar. Der transfemorale Zugang wiederum präsentiert im untersuchten Kollektiv eine deutlich niedrigere postinterventionelle Krankenhausverweildauer.

Als unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Sterblichkeit können insulinpflichtiger Diabetes mellitus, erhöhte Brain-Natriuretic-Peptide (BNP) Werte bei Aufnahme sowie akutes Nierenversagen, Blutungskomplikationen und relevante postinterventionelle Aorteninsuffizienz ermittelt werden.

Zur Einschätzung des perioperativen Risikos bei den Patienten zeigt sich der Risiko-Score der „Society of Thoracic Surgeons“ (STS-Score) am besten geeignet, während der aktuelle Risiko-Score des deutschen Aortenklappenregisters (AKL-Score) die 1-Jahres-Mortalität gut diskriminiert.

Zusammenfassend erscheint die transaortale TAVI in dem untersuchten Kollektiv als sicher, praktikabel und mit vergleichbaren Ergebnissen wie der transfemorale Zugangsweg. Somit sollte dieser Ansatz bei ausgewählten Patienten im Herz-Team evaluiert werden. Die Ergebnisse bedürfen zuvor jedoch möglichst einer Prüfung in einer größeren, randomisierten Studie.

Tamm, Alexander: Vergleich von transaortalem und transfemoralem Zugangsweg bei katheterbasiertem Aortenklappenersatz – eine retrospektive Analyse des Patientenkollektivs des Universitätsklinikums Halle (Saale) von 2010 bis 2013 unter besonderer Berücksichtigung der Score-basierten Risikostratifizierung., Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 61 Seiten, 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Ätiologie und Pathogenese	1
1.1.2	Pathophysiologie und Klinik	1
1.1.3	Diagnostik	3
1.2	Konventionelle Therapie der Aortenklappenstenose	5
1.2.1	Medikamentöse Therapie	5
1.2.2	Chirurgischer Aortenklappenersatz	6
1.3	Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose	7
1.3.1	Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe (BAV)	7
1.3.2	Kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI)	7
1.3.3	Transfemorale TAVI	8
1.3.4	Transaortale TAVI	9
1.3.5	Standardisierte Definitionen für TAVI-Endpunkte (VARC-Kriterien)	11
1.4	Risikostratifizierung	12
1.4.1	EuroSCORE und EuroSCORE II	12
1.4.2	Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score	12
1.4.3	Deutscher Aortenklappen (AKL)-Score (German Aortic Valve Score)	13
2	Zielstellung	14
3	Methoden	15
3.1	Konzeption der Arbeit	15
3.2	Patientenauswahl	15
3.3	Vorbereitung und Durchführung der TAVI	16
3.3.1	Präinterventionelle Diagnostik	16
3.3.2	Auswahl der Klappenprothese	17
3.3.3	Ablauf der TAVI-Prozedur	18
3.4	Datenerhebung	19
3.5	Berechnung der Risikomodelle	20
3.6	Endpunkte der Arbeit	20
3.7	Statistik	21
4	Ergebnisse	22
4.1	Ausgangsmerkmale der Patienten	22
4.1.1	Risikostratifizierung der Patienten	23
4.2	Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen	24
4.2.1	Mortalität innerhalb von 30 Tagen	24
4.2.2	Intraprozedurale und hämodynamische Resultate	26
4.2.3	Komplikationen innerhalb von 30 Tagen	26
4.2.4	MACCE und VARC-2 „Early Safety“	27
4.2.5	Dauer des stationären Aufenthaltes und Symptomatik	27
4.3	Mortalität nach einem Jahr	28
4.4	Prädiktoren für Mortalität	29
4.4.1	Prädiktoren für 30-Tages-Mortalität	31
4.4.2	Prädiktoren für 1-Jahres-Mortalität	32
4.5	Vorhersagekraft der Modelle zur Risikostratifizierung	33

5	Diskussion	36
5.1	Einschränkungen und Vorteile der Arbeit	36
5.2	Basischarakteristika des Patientenkollektivs	37
5.3	Mortalität	37
5.4	Intraprozedurale und hämodynamische Resultate	39
5.5	Periprozedurale Komplikationen	40
5.6	Krankenhausverweildauer und Symptomatik	42
5.7	Prädiktoren für Mortalität	42
5.8	Vorhersagekraft der Score-Modelle zur Risikostratifizierung	45
6	Zusammenfassung	48
7	Literaturverzeichnis	50
8	Thesen	61

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagungen

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKIN	Acute Kidney Injury Network
AKL-Score	Risiko-Score d. Deutschen Aortenklappen Registers
AS	Aortenstenose
AUC	Area Under the Curve
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CI	Confidence Interval
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
EACTS	European Association For Cardio-Thoracic Surgery
ESC	European Society Of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	Food and Drug Administration
GK	Gesamtkollektiv
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
IQR	Interquartilen-Abstand
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebral Events
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
NYHA	New York Heart Association
PROM	Predicted Risk of Mortality
ROC	Receiver Operating Characteristic
STS Score	Society Of Thoracic Surgeons, Predicted Risk of Mortality Score
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAo	Transaortal
TA	Transapikal
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	Transfemorale
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UKH	Universitätsklinikum Halle
VARC	Valve Academic Research Consortium
VTI	Velocity Time Integral

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Die Aortenklappenstenose (AS) ist das häufigste Vitium des erwachsenen Patienten in Westeuropa sowie Nord- und Mittelamerika mit über 25% der Klappenvitien, wobei hauptsächlich Männer betroffen sind (bis zu 80%). Die Prävalenz steigt mit dem Alter und liegt bei Personen über 75 Jahren im Bereich von 2-7% (Stewart et al. 1997, Nkomo et al. 2006, Longo et al. 2013).

Ursache der AS ist zumeist eine degenerative Kalzifizierung der Klappentaschen auf Boden einer chronisch fortschreitenden Abnutzungsreaktion, einer kongenitalen Fehlanlage wie der bikuspiden Klappe oder nach rheumatischem Fieber (Longo et al. 2013).. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft ist die Schädigung und Verkalkung der Aortenklappe ein aktiver Vorgang und zeigt viele Merkmale der Gefäßatherosklerose. Hierzu zählen gestörte Endothelfunktion, Lipidanreicherung, Aktivierung von Entzündungszellen, Zytokinfreisetzung sowie der Beginn von proinflammatorischen Signaltransduktionswegen (Freeman et al. 2005). Somit wird die fortschreitende Kalzifizierung durch typische kardiovaskuläre Risikofaktoren begünstigt: arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie, Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen und chronische Nierenerkrankung (Pohle et al. 2004, Freeman et al. 2005, Longo et al. 2013).

1.1.2 Pathophysiologie und Klinik

Aufgrund der zunehmenden Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes kommt es bei einer AS zu einem systolischen Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta. Als Adaptionmechanismus bildet sich eine konzentrische Hypertrophie des Myokards aus, wodurch die Kontraktilität des linken Ventrikels aufrechterhalten wird. Aufgrund dieser Anpassung kann ein hoher Druckgradient über der Aortenklappe lange Zeit ohne Abnahme des Herzzeitvolumens oder Ausbildung einer linksventrikulären Dilatation bestehen und somit asymptomatisch bleiben. Im Verlauf kommt es jedoch zur irreversiblen Fibrosierung des Myokards einhergehend mit der Zunahme der diastolischen Dysfunktion und letztendlich Abnahme der systolischen Pumpfunktion (Longo et al. 2013, Rosendorff 2013). Von einer hochgradigen

Aortenklappenstenose spricht man ab einer Reduzierung der effektiven Klappenöffnungsfläche auf weniger als 1cm^2 (ca. ein Drittel ihres physiologischen Wertes von $2.5 - 3.5\text{cm}^2$) bzw. einem Klappenöffnungsfläche-Index kleiner als $0.6\text{cm}^2/\text{m}^2$, einem mittleren systolischen Gradienten von mehr als 40mmHg und einer maximalen Ausstromgeschwindigkeit über der Klappe von mehr als 4m/s (Vahanian et al. 2012, Longo et al. 2013, Rosendorff 2013, Nishimura et al. 2014).

Die betroffenen Patienten stellen sich häufig mit einer Symptomentrias aus Angina pectoris, Synkope und Dyspnoe vor (Longo et al. 2013). Pectanginöse Beschwerden resultieren aus dem erhöhten Sauerstoffbedarf des Myokards im Rahmen der Hypertrophie und der reduzierten koronaren Flussreserve sowie bei Koinkidenz einer KHK. Synkopen entstehen auf Grund von zerebraler Minderperfusion, wenn das notwendige Herzzeitvolumen unter Belastung nicht mehr adäquat gesteigert werden kann. Luftnot ist zumeist das erste Symptom und basiert auf einer Erhöhung des enddiastolischen linksventrikulären Drucks einhergehend mit Anstieg des pulmonalkapillären Widerstands. Erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung treten zunehmend Symptome der Linksherzinsuffizienz wie Ermüdbarkeit, Schwäche, periphere Zyanose, Leberstauung, Vorhofflimmern, Orthopnoe und plötzlicher Herztod auf (Longo et al. 2013, Rosendorff 2013). Ab dem Einsetzen der ersten Symptome nimmt die mittlere Lebenserwartung der Patienten rapide ab (Abb. 1). Unbehandelt bzw. unter alleiniger medikamentöser Therapie beträgt die 1-Jahres-Mortalität zwischen 15 und 60 Prozent (Lung et al. 2003, Erbel et al. 2009, Figulla et al. 2011, Longo et al. 2013, Rosendorff 2013).

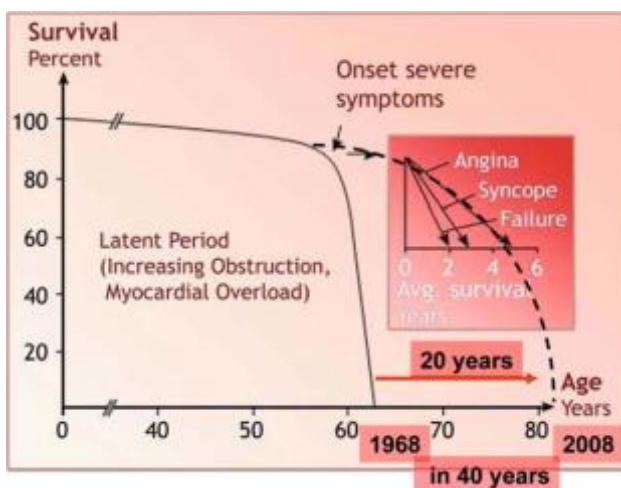


Abbildung 1 Überlebenskurve von Patienten mit schwerer Aortenstenose im beschwerdefreien Intervall und nach Einsetzen der typischen Symptome wie Angina pectoris, Synkope und Dyspnoe. Modifikation der Ausgangskurve von Ross und Braunwald (Ross et al. 1968) im demographischen Wandel mit Verlängerung des Überlebens um 20 Jahre (Erbel et al. 2009).

1.1.3 Diagnostik

Neben der typischen Anamnese kann die körperliche Untersuchung und Auskultation weiter zur Diagnosefindung beitragen. Hinweisend sind hier ein Vorhofflimmern bei begleitender Mitralinsuffizienz, ein „Pulsus parvus et tardus“ aufgrund verminderter Blutdruckamplitude bei erniedrigtem Schlagvolumen, sowie ein tastbares „Schwirren“ über den Karotiden und Jugulum. Auskultatorisch wegweisend ist ein systolisches, raues, an Intensität zunehmendes Austreibungsgeräusch mit punctum maximum über dem zweiten rechten Intercostalraum und Fortleitung in die Karotiden.

Als wichtigstes Verfahren zur Diagnostik der Aortenklappenstenose fungiert die Echokardiographie. In der transthorakalen Untersuchung zeigt sich der typische Befund mit sklerosierten, kalzifizierten Klappensegeln und folglich eingeschränkter systolischer Öffnungsbewegung sowie eine Hypertrophie des linken Ventrikels. Zur Einteilung des Schweregrades der Stenosierung kann der Gradient über der Klappe und die resultierende Klappenöffnungsfläche mittels Doppler-Messung errechnet werden (Abb. 2 und 3). Zusätzlich können eine Reduzierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) sowie begleitende Klappenvitien diagnostiziert werden. Eine transösophageale Echokardiographie ist insbesondere vor geplantem Klappenersatz indiziert, da hier die Abmessungen des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) und des Aortenannulus genauer bestimmt werden können. Weiterhin kann die Klappenöffnungsfläche planimetrisch dargestellt werden (Abb. 4) (Baumgartner et al. 2009, Zamorano et al. 2011, Longo et al. 2013, Nishimura et al. 2014).

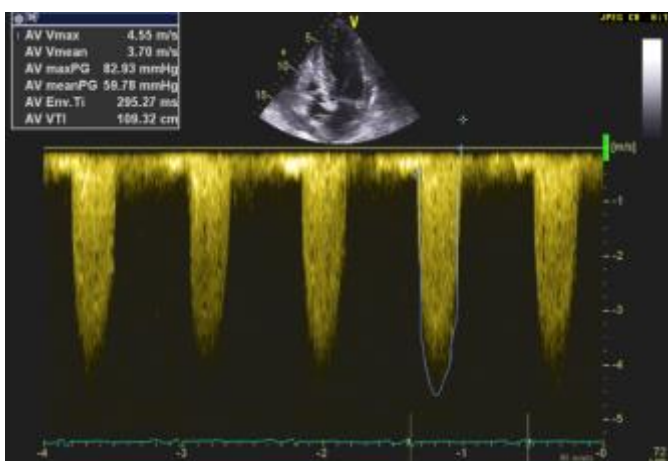


Abbildung 2 5-Kammer-Blick in der transthorakalen Echokardiographie (TTE), Messung der Blutgeschwindigkeit über der Aortenklappe (Aortic Valve, AV) durch kontinuierlichen (continous-wave, CW) Doppler, Ermittlung der mittleren und maximalen Druckgradienten.

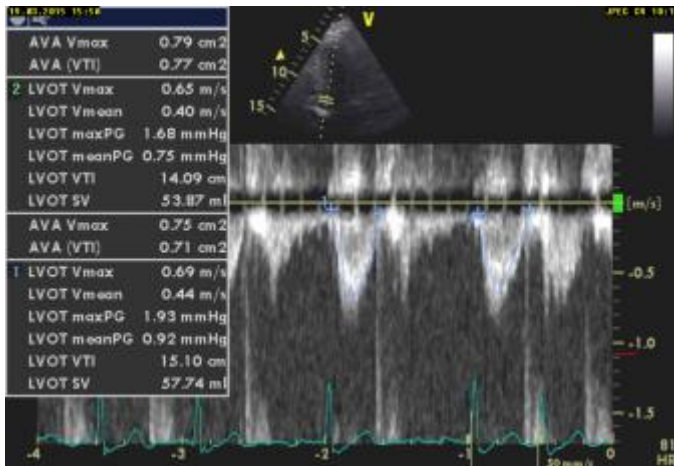


Abbildung 3 5-Kammer-Blick in der transthorakalen Echokardiographie (TTE), Messung der Blutgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) durch gepulsten (pulsed-wave, PW) Doppler, Berechnung der Klappenöffnungsfläche (Aortic Valve Area, AVA) nach Kontinuitätsgleichung.



Abbildung 4 Kurze Achse in der transösophagealen Echokardiographie (TEE): Planimetrie der Klappenöffnungsfläche (Aortic Valve Area, AVA)

Eine Herzkatheteruntersuchung mit invasiver Hämodynamik und Ermittlung der Klappenöffnungsfläche ist nur bei uneindeutigen Befunden in der Echokardiographie nötig. Zur Vorbereitung eines Klappenersatzes sollte jedoch bei unbekanntem Koronarstatus eine Koronarangiographie durchgeführt werden (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Zur Wahl des bestmöglichen Zugangsweges und der Größe des Klappenersatzes ist zusätzlich eine Computertomographie mit Kontrastmittel empfehlenswert (Abb. 5). Insbesondere zur Planung einer TAVI werden hierbei der Durchmesser und die Fläche des Aortenannulus, die Länge der Klappentaschen sowie der Abstand zu den Koronarostien bestimmt. (Gurvitch et al. 2011, Longo et al. 2013, Nishimura et al. 2014).

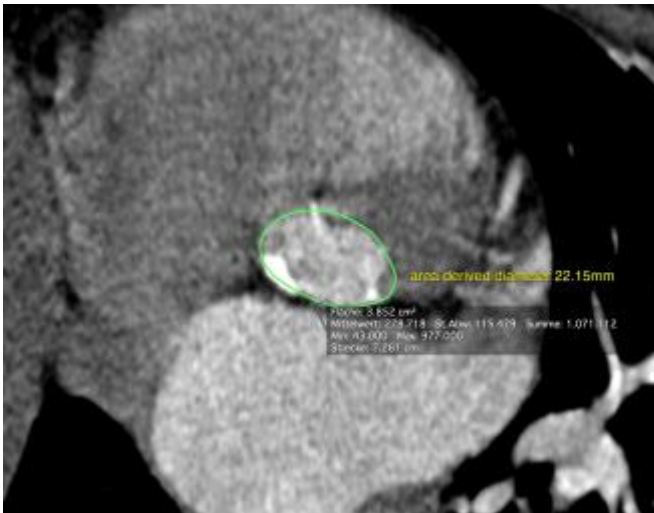


Abbildung 5 Berechnung des mittleren Annulus-Durchmessers aus der Fläche mittels Dünnschicht-Computertomographie 3D-Rekonstruktion (verwendete Software: OsiriX, © Pixmeo SARL).

1.2 Konventionelle Therapie der Aortenklappenstenose

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Die konservative Behandlung der Aortenklappenstenose mit Medikamenten kann den Progress der Erkrankung sowie das Überleben der Patienten nicht positiv beeinflussen (Vahanian et al. 2012). Allerdings lassen sich die Symptome der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Blockern sowie vorsichtiger Diuretika-Gabe mildern. Insbesondere bei Patienten mit begleitender KHK sind zudem Betablocker sinnvoll (Longo et al. 2013). Im Rahmen retrospektiver Studien konnten Statine einen positiven Effekt auf das Fortschreiten der Stenosierung zeigen, welcher auf die generelle Wirksamkeit bei Atherosklerose zurückgeführt wurde (Bellamy et al. 2002, Rosenhek et al. 2004). Prospektive, randomisierte Studien konnten diese Beobachtung jedoch nicht bestätigen (Cowell et al. 2005, Rossebo et al. 2008).

1.2.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Der chirurgische Klappenersatz ist seit Einführung der Herz-Lungen-Maschine mit extrakorporaler Zirkulation 1953 und nach erstmaliger Implantation einer Prothese in Aortenposition (Harken et al. 1960) zum Goldstandard in der Behandlung der hochgradigen Aortenklappenstenose geworden. Grund dafür ist vor allem das deutlich verlängerte Überleben im Vergleich zur medikamentösen Behandlung (Schwarz et al. 1982).

Die intrahospitale Mortalität des isolierten Aortenklappenersatzes beträgt 2-7% (Schwarz et al. 1982, Bessell et al. 1996, Astor et al. 2000, O'Brien et al. 2009) und steigt mit dem Alter und einhergehenden Komorbiditäten, insbesondere bei stark eingeschränkter systolischer LV-Funktion, deutlich an (Powell et al. 2000, Pereira et al. 2002). Zu den bekannten perioperativen Komplikationen zählen Nierenversagen, Vorhofflimmern, höhergradige AV-Blockierungen, Schlaganfälle und Wundinfektionen (Bessell et al. 1996, Astor et al. 2000, Powell et al. 2000, Pereira et al. 2002, O'Brien et al. 2009).

Empfohlen wird in den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaften für Kardiologie und Herzchirurgie (ESC/EACTS bzw. AHA/ACC) ein chirurgischer Klappenersatz bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenstenose und niedrigem bis mittlerem Operationsrisiko, ausgedrückt durch einen EuroSCORE <20% bzw. STS-Score <10% (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014). Zusätzlich ist eine Operation bei asymptomatischem, schwerem Vitium und begleitender Einschränkung der systolischen LV-Funktion <50% oder im Rahmen von anderen kardiochirurgischen Eingriffen indiziert. Generell sollte ein „Herz-Team“ bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten über das für den Patienten zu favorisierende Verfahren entscheiden (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Für den chirurgischen Klappenersatz kommen prinzipiell zwei Optionen in Frage: mechanische und biologische Prothesen. In einer aktuellen prospektiven, randomisierten Studie zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Arten hinsichtlich Überleben, Thrombembolien oder Blutungsereignissen. Allerdings kam es bei biologischen Prothesen häufiger und schneller zu Fehlfunktion und nötiger Reoperation (Stassano et al. 2009). Diese eingeschränkte Haltbarkeit drückt sich in den derzeitigen Leitlinien-Empfehlungen aus, welche eine mechanische Aortenprothese für Patienten unter 60 Jahren und eine biologische ab 65 bzw. 70 Jahren oder bei erhöhtem Blutungsrisiko empfehlen (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

1.3 Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose

1.3.1 Ballonvalvuloplastie der Aortenklappe (BAV)

Bei inoperablen Patienten mit symptomatischer Aortenstenose galt lange Zeit die perkutane, transluminale Ballonvalvuloplastie (auch Ballonaorto-valvuloplastie, BAV) als einziges Verfahren zur Verbesserung der Beschwerden. Bei dieser, erstmals 1986 beschriebenen Technik wird ein Ballonkatheter über die stenosierte Klappe geführt und insuffliert, was zu einer Dilatation der Stenose mit schneller hämodynamischer und symptomatischer Verbesserung führt (Cribier et al. 1986).

Aufgrund der fortbestehenden Pathologie kommt es jedoch innerhalb von ca. 6 Monaten zu einer relevanten Restenose, weswegen die Behandlung keinen Heilungsansatz darstellt und auch keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten hat (Block et al. 1988, Otto et al. 1994, Feldman 2006). Die aktuellen kardiologischen Leitlinien empfehlen die Behandlung auf Grund des schlechten Risiko-Nutzen-Verhältnisses daher nur als palliative Maßnahme oder zur Überbrückung vor einem geplanten Klappenersatz (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

1.3.2 Kathetergestützter Aortenklappenersatz (TAVI)

In Abhängigkeit von Komorbiditäten sowie hohem Alter und reduzierter linksventrikulärer Funktion zeigt sich bei entsprechendem Risikoprofil eine inakzeptabel hohe intrahospitale Mortalität bei chirurgischem Aortenklappenersatz (Alexander et al. 2000). Aufgrund dessen können etwa ein Drittel der Patienten keiner konventionellen Operation zugeführt werden (lung et al. 2003). Aufgrund der hohen 1-Jahres-Mortalität dieser rein medikamentös-konservativ behandelten Patienten (s. Abschnitt Pathophysiologie und Klinik) wurde in der Folge ein alternatives Behandlungsverfahren entwickelt.

Die kathetergestützte Aortenklappen-Implantation (Transcatheter aortic valve implantation, TAVI) ist ein minimal-invasives Verfahren am schlagenden Herzen zur Behandlung der schweren Aortenklappenstenose. Es wurde erstmals 2002 von Cribier in Frankreich durchgeführt (Cribier et al. 2002)

Nach Empfehlung der aktuellen Leitlinien der ESC/EACTS und AHA/ACC ist eine TAVI für diejenigen Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose indiziert, welche aufgrund ihrer Komorbiditäten für eine konventionelle Operation nicht in Frage kommen und ein geschätztes postinterventionelles Überleben von mindestens

einem Jahr haben Bei Patienten mit hohem operativem Risiko und genereller Indikation für einen Aortenklappenersatz sollte ebenso eine TAVI erwogen werden. Die Patientenauswahl sollte durch ein interdisziplinäres Herz-Team bestehend aus qualifizierten Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten getroffen werden (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014). Wenn ein Patient als geeignet für eine TAVI ausgewählt wurde, muss eine Entscheidung bezüglich des Zugangsweges getroffen werden. Hauptsächlich wird die Intervention transfemorale, transapikal oder transaortal durchgeführt. Zusätzlich wurden bereits Zugangswege über die A. subclavia (transsubclavian), A. carotis (transcarotid) sowie die V. cava inferior (transcaval) verwendet (Ruge et al. 2008, Modine et al. 2010, Petronio et al. 2010, Martinez-Clark et al. 2014).

Die Prozedur sollte unter fluoroskopischer und echokardiographischer Führung im Hybrid-Operationssaal durchgeführt werden, wodurch sowohl Sterilität als auch aufgrund kardiochirurgischem Standby die Möglichkeit einer sofortigen konventionellen Operation im Falle einer Komplikation gewährleistet sind.

Die Auswahl des Prothesentyps und der Größe hängt entscheidend von der Anatomie und Kalzifizierung der nativen Aortenklappe sowie dem Abstand der Klappenebene zu den Koronarostien ab. Wichtigster Parameter hierbei ist der Diameter des Aortenannulus, da er die Größe der Prothese diktiert. Zu kleine Messungen können schlechte hämodynamische Eigenschaften oder höhergradige Aorteninsuffizienz bedingen, Überschätzungen des Diameters können zu schwerwiegenden Komplikationen wie der Ruptur des Aortenannulus führen.

1.3.3 Transfemorale TAVI

Nachdem die ersten perkutanen Aortenklappen-Implantationen beim Menschen antegrad über die Vena cava inferior und eine transatriale Punktion erfolgten (Cribier et al. 2002), wurde die Behandlung durch die Einführung des retrograden Zugangsweges deutlich vereinfacht (Hanzel et al. 2005, Webb et al. 2006). Hierbei wird der Führungskatheter unter Fluoroskopie über die Femoralarterie und Aorta descendens, sowie den Aortenbogen schlussendlich im linken Ventrikel platziert. Zuvor werden für die Valvuloplastie nötige temporäre Schrittmachersonden transvenös eingeschwenkt und ein Pigtail-Katheter über eine transarterielle Schleuse im Bereich der Aortenwurzel platziert, um während der Intervention eine angiographische Visualisierung zu gewährleisten (Willson et al. 2011).

In der Folge wird zunächst eine Ballon-Valvuloplastie der stenosierten Aortenklappe während schneller rechtsventrikulärer Schrittmacher-Stimulation (Rapid Ventricular Pacing, RVP) durchgeführt, um die spätere Platzierung des Klappenersatzes zu vereinfachen. Das RVP sollte zwischen 160-200/min betragen und verhindert die Dislokation des Valvuloplastie-Ballons während der Klappensprengung.

Anschließend kann die Klappenimplantation erfolgen, wofür prinzipiell verschiedene Klappentypen zur Verfügung stehen, welche in vielen Studien gute Ergebnisse gezeigt haben: ballonexpandierbare (z.B. Edwards Sapien) sowie selbstexpandierende (z.B. Medtronic CoreValve) Prothesen. Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich selbstexpandierende CoreValve-Prothesen verglichen werden, bezieht sich der folgende Teil auf die hierfür spezifische Implantationstechnik.

Die selbstexpandierende Klappenprothese muss zunächst auf einen Katheter montiert werden. Dazu wird sie in eiskaltem Wasser gewaschen und mittels eines Trichtersystems schrittweise zusammengefaltet (crimping). Danach wird der Katheter mit Prothese über einen steifen Führungsdraht bis zur Aortenklappenebene vorgeschoben. Unter Kontrastmittelgabe und fluoroskopischer Führung wird die Prothese im Annulus positioniert und kontrolliert freigesetzt. Eine begleitende oder anschließende TEE kann ebenso wie eine abschließende angiographische Kontrolle eventuelle paravalvuläre Insuffizienzen aufzeigen, wonach gegebenenfalls eine nochmalige Ballondilatation der implantierten Prothese erfolgt. Abschließend werden die Punktionsstellen der Leistenarterien entweder durch vorbereitete Verschluss-Systeme oder chirurgisches Vorgehen versorgt.

1.3.4 Transaortale TAVI

Das transaortale Verfahren bezeichnet die retrograde Klappenimplantation über eine Punktion der Aorta ascendens i.R. eines chirurgischen Zugangsweges (Mini-Sternotomie oder –thorakotomie). Es wurde initial genutzt, wenn andere Verfahren technisch, z.B. aufgrund von thorakalen Verwachsungen oder zu kleinen Leistenarterien, nicht möglich waren (Bauernschmitt et al. 2009, Bapat et al. 2010). In der Folge entwickelte sich diese Vorgehen als Alternative zu den etablierten Zugangswegen. Gegenüber der transfemorale Implantation kann es bei großer Plaque-Last im Aortenbogen und Aorta descendens bzw. den Aa. femorales bevorzugt werden, dem transapikalen Ansatz scheint es bei Patienten mit schlechter Lungenfunktion, Herzinsuffizienz oder altersbedingter Gebrechlichkeit überlegen zu

sein (Bapat et al. 2013). Die Vorteile liegen in der vereinfachten Lernkurve sowie niedrigen Komplikationsraten aufgrund der Vertrautheit des Zugangsweges im Rahmen anderer thorakochirurgischer Verfahren (Etienne et al. 2011, Bapat et al. 2012, Hayashida et al. 2013). Nachteile ergeben sich aus dem gewählten chirurgischen Zugang. So können nach Sternotomie Wundheilungsstörungen, Mediastinitis oder ein Pneumothorax auftreten. Im Rahmen einer Mini-Thorakotomie sind als Komplikationen insbesondere respiratorische Insuffizienz, Pneumonie und Pleuraergüsse zu nennen. Zusätzlich ist generell mit deutlich stärkeren postoperativen Schmerzen zu rechnen.

Wenn ein Patient prinzipiell zur transaortalen TAVI in Frage kommt, müssen anatomische Grundvoraussetzungen zur chirurgischen Durchführbarkeit überprüft werden. Auf Basis von CT-Bildern sollte sichergestellt sein, dass sich die spätere Punktionsstelle in einem nicht-kalzifizierten Bereich der Aorta ascendens befindet, welchem sich eine gerade Strecke mit ausreichendem Abstand (CoreValve Prothese 6-7cm) zum Aortenannulus anschließt (Bapat et al. 2013). In Abhängigkeit von der Beziehung zwischen Sternum und Aorta sowie von Voroperationen im Interventionsgebiet kommt entweder eine Mini-J-Sternotomie oder rechtsseitige Mini-Thorakotomie im zweiten Intercostalraum in Frage (s. Abb. 6). Die Sternotomie wird bevorzugt, wenn die Aorta ascendens mittig oder nach links ausgelenkt sowie mehr als 6cm vom Sternum entfernt ist. Die Thorakotomie wird vor allem bei stattgehabter Sternotomie sowie bei nach rechts ausgelenkter bzw. unter 6cm vom Sternum entfernter Aorta ausgewählt.

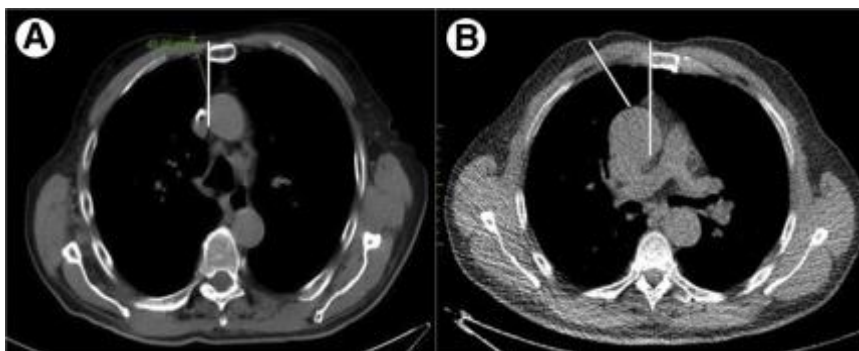


Abbildung 6 (A) Ausschnitt einer Computer-Tomographie am kranialen Anteil der Aorta ascendens (Höhe Carina tracheae), Befund einer links-seitigen Aorta angezeigt durch die weiße Linie vom Außenrand des Sternums, Messung des Abstands vom Hautniveau zur Punktionsstelle. (B) Befund einer rechts-seitigen Aorta (über 50% der Aorta liegen rechts der weißen Linie), hier ist als Zugangsweg eine Mini-Thorakotomie durch zweiten Intercostalraum möglich (Bapat et al. 2012).

Die Prozedur wird unter Vollnarkose und Fluoroskopie sowie echokardiographischer Kontrolle im Hybrid-OP durchgeführt. Wie beim transfemoralem Zugangsweg werden zunächst Schrittmachersonde und Pigtail-Katheter gelegt. Im Anschluss erfolgt die chirurgische Präparierung der Aorta ascendens und Anlage von Tabaksbeutelnähten im Bereich der ausgewählten Punktionsstelle. Nach Punktion der Aorta und Anlage einer Schleuse erfolgt die retrograde Implantation mit einem speziellen Führungssystem in Analogie zur transfemoralem Prozedur. Nach Entfernen der aortalen Schleuse werden die vorher gelegten Nähte fixiert, eine Perikarddrainage platziert und der Brustkorb verschlossen (Bapat et al. 2012).

1.3.5 Standardisierte Definitionen für TAVI-Endpunkte (VARC-Kriterien)

Um eine bessere Vergleichbarkeit von klinischen Studien bei TAVI-Prozeduren zu erreichen, wurden standardisierte Endpunkt-Definitionen durch das Valve Academic Research Consortium (VARC) getroffen und 2011 publiziert (Leon et al. 2011). Die internationale Arbeitsgemeinschaft VARC ist ein Zusammenschluss von verschiedenen Forschungsorganisationen, Fachgesellschaften, unabhängigen Experten sowie Vertretern der Klappenprothesen-Hersteller und der amerikanischen Arzneimittel-Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA).

Die Veröffentlichung geht auf zwei Treffen aus dem Jahr 2009 zurück, in welchen konsistente Definitionen und Empfehlungen für klinische Studien im Rahmen von TAVI-Prozeduren getroffen wurden. Folgende Endpunkte gingen in die Kriterien ein: Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutung, Akutes Nierenversagen, Vaskuläre Komplikationen und Funktion der Prothese. Zusätzlich wurden kombinierte Endpunkte für Sicherheit und Effektivität der TAVI erfasst.

Die Kriterien wurden im Jahr 2012 erneuert und als „VARC-2-Kriterien“ publiziert, wobei als zusätzliche Endpunkte Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien aufgenommen sowie TAVI-assoziierte Komplikationen exakt definiert wurden. Weiterhin wurden die vorbestehenden Endpunkte überarbeitet und Empfehlungen für die Patientenauswahl und Erfassung der Lebensqualität gegeben (Kappetein et al. 2012).

1.4 Risikostratifizierung

Unter Risikostratifizierung im Zusammenhang mit kardiovaskulären Operationen versteht man das präoperative Abschätzen der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient aufgrund seiner Komorbiditäten in einem definierten postoperativen Zeitraum verstirbt. Dazu sind verschiedene Modelle entwickelt worden, welche auf Basis von Risikofaktoren in großen Patientenkohorten ein Berechnungs-System zur Verfügung stellen.

1.4.1 EuroSCORE und EuroSCORE II

Auf Basis von retrospektiven Studien und vorbestehenden nordamerikanischen Risikomodellen wurden 1995 an verschiedenen europäischen herzchirurgischen Zentren über einen Zeitraum von 3 Monaten Daten über Risikofaktoren und die Mortalität im Rahmen von Herzoperationen erhoben. Als Endpunkt war ein Versterben innerhalb von 30 Tagen oder während des gleichen Krankenhausaufenthaltes definiert. Insgesamt 19.030 Patienten wurden in die Beobachtungs-Studie eingeschlossen und die Ergebnisse und das folgende Risiko-Berechnungssystem als „EuroSCORE“ 1999 publiziert (Nashef et al. 1999, Roques et al. 1999). In der Folge wurde zudem ein logistisches Modell entwickelt, welches das Mortalitätsrisiko der einzelnen Patienten direkt als Prozentwert ausdrückt (Roques et al. 2003).

Der „logistische EuroSCORE“ war weltweit über viele Jahre ein zuverlässiges Werkzeug in der präoperativen Abschätzung des Versterberisikos sowie ein Referenz-System zur Beurteilung der chirurgischen Versorgungsqualität. Aufgrund des medizinischen Fortschritts im Bereich der Herzchirurgie konnte in den Folgejahren jedoch ein weiterer Rückgang der OP-Sterblichkeit beobachtet werden (Nashef et al. 2012). Deshalb wurde 2010 eine erneute weltweite Studie mit 22.381 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden 2012 als „EuroSCORE II“ publiziert und zeigten eine auf die aktuellen Gegebenheiten deutlich verbesserte Risikoabschätzung und – diskriminierung (Nashef et al. 2012).

1.4.2 Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score

Im nordamerikanischen Raum beziehen sich die Leitlinienempfehlungen zur Risikoabschätzung auf den dort überwiegend gebräuchlichen Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score. Im Jahr 2008 wurden ausgehend von den Registerdaten der

Herzchirurgischen Gesellschaft (Society of Thoracic Surgeons, STS) Modelle zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos (Predicted Risk of Mortality, PROM) sowie weiterer Endpunkte (Morbidity, Schlaganfall, Nierenversagen, verlängerte Beatmungszeit, Wundinfektion, Reoperation, verlängerter Krankenhausaufenthalt) entwickelt und für drei verschiedene Operationsarten (Bypass-Chirurgie, Klappenchirurgie, kombinierte Operationen) publiziert. Für isolierte Aortenklappenoperationen wurden hierzu die Daten von 67.292 Patienten der Jahre 2002-2006 verwendet (O'Brien et al. 2009).

1.4.3 Deutscher Aortenklappen (AKL)-Score (German Aortic Valve Score)

Nach Einführung eines deutschlandweiten Verfahrens zur externen Qualitätssicherung stationärer Patienten im Jahr 2002 wurde die Risikoadjustierung bei Herzoperationen zunächst mittels des EuroSCORE (siehe 1.4.1.) durchgeführt. Aufgrund deutlicher Unterschiede zu den tatsächlichen Letalitätszahlen wurden in der Folge jedoch eigene Risikomodelle für Bypasschirurgie, Aortenklappenchirurgie und kombinierte Operationen entwickelt. Die Daten für isolierte Aortenklappen-Operationen aus den Jahren 2008 mit 11.794 Patienten wurden als Deutscher Aortenklappen (AKL)-Score bzw. German Aortic Valve Score publiziert (Kotting et al. 2013). Während sich die Modelle für den EuroSCORE und STS-Score nur auf konventionelle Aortenklappen-Operationen beziehen, beinhaltet der AKL-Score auch Daten von TAVI-Prozeduren. Das mit der Auswertung betraute Institut (AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH, Göttingen) aktualisiert den AKL-Score jährlich anhand der Vorjahresdaten. In die Version des Jahres 2012 gingen 6971 TAVI-Fälle und 10.158 konventionelle Aortenklappen-Operationen aus dem Jahr 2011 ein (Schiller 2014).

2 Zielstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen die Resultate von TAVI-Prozeduren bei 153 aufeinanderfolgenden Patienten retrospektiv ausgewertet und in Abhängigkeit von dem verwendeten Zugangsweg (transfemoral und transaortal) in Bezug auf klinische Endpunkte verglichen werden.

Ziel ist es, die Ergebnisse der beiden Zugangswege hinsichtlich der Endpunkte 30-Tages-Mortalität, 1-Jahres-Mortalität, Implantationserfolg bzw. Konversion zur konventionellen Operation, intra- und periprozedurale Komplikationen, Verbesserung von Symptomatik (nach NYHA-Stadium) und Hämodynamik (echokardiographische bzw. angiographische Erhebung), benötigte Schrittmacherversorgung postprozedural, Länge des stationären Aufenthaltes sowie der kombinierten Endpunkte „Major Adverse Cardiac and Cerebral Events“ (MACCE), „Device Success“ und „Early Safety at 30 days“ zu beurteilen sowie Prädiktoren für Mortalität, verlängerten Krankenhausaufenthalt und prozedurassoziierte Komplikationen zu identifizieren. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Frage, welches System zur Risikostratifizierung (EuroSCORE, EuroSCORE II, AKL-Score, STS-Score) im untersuchten Patientenkollektiv die beste Vorhersagekraft aufweist.

3 Methoden

3.1 Konzeption der Arbeit

Die vorliegende Arbeit ist als retrospektive, nicht-randomisierte, monozentrische Vergleichsstudie mit zwei Patientengruppen zu verstehen. Die Arbeit schildert „real-world“ Erfahrungen mit einer bisher vergleichsweise selten angewandten Zugangs-Alternative für TAVI (transaortaler Zugangsweg) und vergleicht diese mit dem als Standard anzusehenden transfemorale Zugangsweg.

3.2 Patientenauswahl

Zwischen März 2010 und April 2013 wurden 153 Patienten mittels TAVI unter Verwendung der CoreValve-Prothese (Medtronic) im Universitätsklinikum Halle (Saale) behandelt, dabei wurde bei 75 Patienten der transfemorale (TF) und bei 78 Patienten der transaortale (TA) Zugangsweg gewählt. Im gleichen Zeitraum wurden auch Patienten mit transfemorale TAVI und ballonexpandierbarer Prothese (Edwards Sapien) versorgt, diese Patienten finden in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Berücksichtigung.

Die studien-unabhängige Entscheidung zur TAVI wurde im Herz-Team getroffen und richtete sich nach den Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften ESC/EACTS und AHA/ACC (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014). Grundvoraussetzungen waren eine symptomatische, hochgradige Aortenstenose und ein hohes operatives Risiko (logistischer EuroSCORE > 20%) oder andere Gründe, die gegen eine konventionelle Operation sprachen (erschwerte chirurgische Bedingungen, Gebrechlichkeit, Patientenwunsch).

Die Zuweisung zu einem der beiden Zugangswege erfolgte studien-unabhängig interdisziplinär unter Abwägung des individuellen Risikos. Insbesondere Patienten mit pAVK, stattgehabtem Schlaganfall sowie ohne höhergradige COPD wurden für den transaortalen Zugangsweg ausgewählt. Bestärkt durch gute periprozedurale Ergebnisse wurde der TAO-Zugang vom Herz-Team des UKH als innovative und vorteilhafte Alternative angesehen und die Indikation zum Abweichen vom Standardvorgehen (TF-TAVI) erweitert.

3.3 Vorbereitung und Durchführung der TAVI

3.3.1 Präinterventionelle Diagnostik

Die Vorbereitung vor TAVI umfasst Basisuntersuchungen wie Anamnese, körperliche Untersuchung und Labordiagnostik sowie nichtinvasive und invasive Bildgebung. Die Befunde werden zweizeitig bei elektiver Terminierung oder im jeweiligen Aufenthalt bei Vorstellung über die Notaufnahme bzw. Einweisung aus einer Fremdklinik erhoben.

Echokardiographische Untersuchungen werden standardisiert nach den Empfehlungen zur Aortenklappenbeurteilung und Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften (Lang et al. 2005, Baumgartner et al. 2009, Evangelista et al. 2010, Zamorano et al. 2011) an den Ultraschallgeräten Vivid E7 (GE Healthcare) und iE33 (Philips Electronics) durchgeführt. Die Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose erfolgte nach den Leitlinien der ESC/EACTS und AHA/ACC (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Mittels transthorakaler Echokardiographie (TTE) wird nach Ausmessung des linksventrikulären Ausflusstraktes (Left Ventricular Outflow Tract, LVOT) sowie nach Ermittlung der Blutflussgeschwindigkeiten bzw. Druckgradienten im LVOT und über der Aortenklappe die Klappenöffnungsfläche (KÖF) nach der Kontinuitätsgleichung

$$\text{KÖF} = \pi \times \frac{(\text{LVOT-Diameter})^2 \times V_1}{4 \times V_2}$$

berechnet, wobei V_1 dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral (Velocity-Time-Integral, VTI) im LVOT und V_2 dem VTI über der Stenose entspricht (Abbildungen 2 und 3). Weiterhin werden in der TTE die linksventrikulären Wandstärken, die LVEF, die Abschätzung einer möglichen Pulmonalen Hypertonie sowie begleitende Klappenvitien und sonstige Pathologien bestimmt.

Zusätzlich erfolgt bei jedem Patienten im Rahmen der Behandlungsplanung eine transösophageale Echokardiographie (TEE). Hierbei wird die Klappenmorphologie der Aortenklappe beurteilt, eine Planimetrie der Klappenöffnungsfläche durchgeführt und der Aortenannulus vermessen (Abbildung 4). Die planimetrische Bestimmung der KÖF kann insbesondere bei Patienten mit verminderter LVEF zur Diagnostik einer „Low-Flow-Low-Gradient“ Stenose wichtig sein (Tardif et al. 1997). Ergänzend wird in diesen Fällen eine Stress-Echokardiographie durchgeführt, um die Hochgradigkeit der Stenose zu beweisen (Bermejo et al. 1996, Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Seit 2011 werden des weiteren bei allen Patienten standardisiert Mehrschicht-Computertomographien (MSCT) durchgeführt. Hierbei können zum einen die Zugangswege beurteilt werden, zum anderen werden die Aufnahmen für die Vermessung des Aortenannulus verwendet (s. Abbildung 5), welcher für die Prothesenauswahl entscheidend ist (Achenbach et al. 2012, Willson et al. 2012, Zamorano et al. 2014).

Zur Feststellung des Koronarstatus und invasiver Erhebung von hämodynamischen Parametern werden bei den Patienten Herzkatheter-Untersuchungen durchgeführt. Hierbei wird neben der Koronarangiographie auch der Druckunterschied zwischen linkem Ventrikel und Aorta erfasst, aus dem sich unter Kenntnis des Herzzeitvolumens mittels der Gorlin-Formel die Klappenöffnungsfläche errechnen lässt (Gorlin et al. 1951).

Weitere präinterventionelle Diagnostik beinhaltet die duplexsonographische Beurteilung der hirnversorgenden Gefäße, EKG- und Blutdruckaufzeichnungen, Thorax-Röntgen-Aufnahmen sowie HNO- und zahnärztliche Untersuchung zum Ausschluss eines potentiellen Infektionsfokus.

3.3.2 Auswahl der Klappenprothese

Im beobachteten Zeitraum werden von transfemoral verschiedene Prothesentypen implantiert. Da in der selben Zeit von transaortal ausschließlich selbstexpandierende Prothesen vom Typ CoreValve (Medtronic) verwendet werden, wird im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen auch für die Gruppe der transfemorale Implantationen nur auf Daten von Patienten zurückgegriffen, bei denen dieser Klappentyp implantiert wird.

Die CoreValve Prothese besteht aus einer dreitaschigen, biologischen Klappe aus Schweineperikard, welche in einen Nitinol-Rahmen eingenäht ist (s. Abb. 7). Aufgrund der Eigenschaften der Legierung entfaltet sich die zuvor in eiskaltem Wasser zusammengepresste Prothese bei Körpertemperatur von selbst und muss nicht mit einem Ballon expandiert werden.

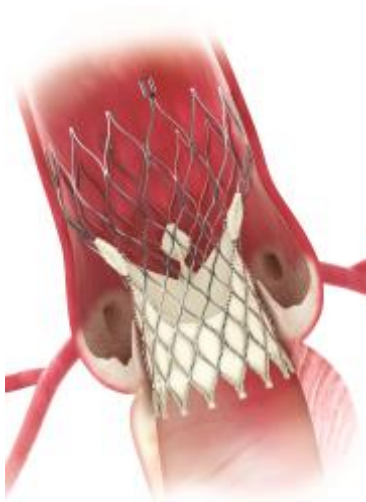


Abbildung 7 grafische Darstellung einer CoreValve Prothese nach erfolgreicher Implantation (Medtronic, Minneapolis, MN)

Die Prothese existiert zunächst in drei Größenausfertigungen (26, 29 und 31mm Durchmesser), ab September 2012 wird zusätzlich eine 23mm Prothese (CoreValve Evolut) verwendet. Typischerweise wird die Prothese zwischen 7 und 30% größer als der native Annulus gewählt, um eine adäquate Verankerung und Abdichtung zu erreichen (s. Abb. 8)

	Prosthesis size (mm)	AV annulus (mm)	S. Valsalva (mm)	Sino tubular junction (mm)
CoreValve evolut	23	17–20		
CoreValve	26	20–23	≥27	≤40
	29	23–27	≥28	≤43
	31	26–29	≥28	≤43

Abbildung 8 Empfehlungen zur Auswahl der CoreValve Prothesengröße (Zamorano et al. 2014)

3.3.3 Ablauf der TAVI-Prozedur

Die Implantationen werden nach standardisiertem Protokoll im Herzkatheterlabor (transfemorale) bzw. Operationssaal (transaortal) durchgeführt. Die Prozeduren erfolgen in kardiochirurgischer Bereitschaft, um bei Notfallindikationen auf eine offene Operation mit extrakorporaler Zirkulation wechseln zu können. Die Überwachung der Patienten erfolgt anästhesiologisch geleitet nicht-invasiv (EKG, Sauerstoffsättigung) sowie invasiv (arterielle und zentralvenöse Hämodynamik, externe Schrittmacher-Einbringung). Der Hauptteil der Prozeduren wird unter Intubationsnarkose und

Allgemeinanästhesie durchgeführt, einige Patienten der transfemorale Gruppe erhalten lediglich eine Analgosedierung mit dem Ziel der schnelleren postinterventionellen Mobilisierung.

Die Prozeduren werden wie unter Abschnitt 1.3.2. bis 1.3.4. angegeben durchgeführt. Postinterventionell erfolgt die Überwachung über mindestens 48 Stunden auf einer Intensivstation.

3.4 Datenerhebung

Die Erhebung der prä-, peri- und postprozeduralen Daten erfolgt durch Sichtung von Patientenakten sowie durch Auswertung bildgebender Verfahren. In die Auswahl werden jegliche zur Verfügung stehende Dokumente wie Arztbriefe, Befunde von Bildgebungen und Basisuntersuchungen, Labordiagnostik sowie Dokumentationen der Prozeduren und von Intensivstations-Aufenthalten einbezogen. Bei fehlenden hämodynamischen oder anatomischen Messungen werden echokardiographische, koronarangiographische und computertomographische Bilder erneut ausgewertet. Hierbei erfolgen die Auswertungen und Kategorisierungen anhand der entsprechenden Leitlinien der Fachgesellschaften (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014). Blutungskomplikationen werden, wenn nicht dokumentiert, anhand der stattgefundenen Transfusionen bzw. dem Abfall des Hämoglobinwertes kategorisiert. Schlaganfälle werden bei klinisch neurologischer Auffälligkeit nach erfolgter Bestätigung durch cerebrale Computertomographie (CCT) aufgenommen. Als postinterventioneller Myokardinfarkt wird klinische Symptomatik und Anstieg der kardialen Biomarker erachtet. Eine eingeschränkte Mobilität wird analog den Kriterien zur Berechnung des EuroSCORE II (Nashef et al. 2012) bei starker Beeinträchtigung auf Grund muskuloskelettaler oder neurologischer Ursache dokumentiert.

Die Nachbetrachtung der Patienten über mindestens ein Jahr erfolgt über die Universitätsambulanz der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikum Halle (UKH), bei erneuten stationären Aufenthalten im UKH oder über direkten telefonischen Kontakt zu den Patienten bzw. den behandelnden Hausärzten im Rahmen der klinischen Routine.

Alle Daten werden pseudonymisiert und retrospektiv in eine speziell dafür vorgesehene Datenbank (Microsoft Excel) eingegeben.

3.5 Berechnung der Risikomodelle

Zur Einschätzung des prozedurassoziierten Versterberisikos wird vor TAVI-Versorgung der logistische EuroSCORE über eine Kalkulationshilfe im Internet erfasst (<http://www.euroscore.org/calcold.html>).

Im Rahmen der Datenbankauswertung werden der EuroSCORE und die übrigen Risikomodelle EuroSCORE II, STS-Score und AKL-Score (Version 2008 im Folgenden AKL-Score 08 und Version 2011 im Folgenden AKL-Score 11 genannt) anhand der vorliegenden Ausgangsdaten über folgende Formel berechnet:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n)}$$

Unter p versteht man dabei das individuelle Risiko des Patienten innerhalb 30 Tagen bzw. intrahospital nach der Prozedur zu versterben, wobei $X_i = 0$, wenn der Risikofaktor des Patienten nicht vorhanden ist bzw. $X_i = 1$, wenn dieser vorliegt. Die jeweils zugehörigen Regressionskoeffizienten werden mit β_i bezeichnet, β_0 ist eine Konstante die in jede Formel mit eingeht.

Die eingehenden Variablen mit Regressionskoeffizienten sowie die Konstante unterscheiden sich für die jeweiligen Berechnungsmodelle der Scores (Nashef et al. 1999, Roques et al. 2003, O'Brien et al. 2009, Nashef et al. 2012, Kotting et al. 2013, Schiller 2014).

3.6 Endpunkte der Arbeit

Der primäre Endpunkt der Arbeit ist die Mortalitätsrate nach 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte sind die Mortalitätsrate nach einem Jahr, Implantationserfolg bzw. Konversion zur konventionellen Operation, intra- und periprozedurale Komplikationen, Verbesserung von Symptomatik (nach NYHA-Stadium) und Hämodynamik (echokardiographische bzw. angiographische Erhebung), benötigte Schrittmacherversorgung postprozedural und Länge des stationären Aufenthaltes.

Zusätzlich werden ein kombinierter Endpunkt nach 30 Tagen aus Tod, Schlaganfall, erneuter Klappenprozedur und Myokardinfarkt (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events, MACCE) sowie die kombinierten Endpunkte der VARC-2-Kriterien „Device Success“ (intraprozedurales Überleben, anatomisch korrekte Prothesenlage und hämodynamisch adäquate Funktion) und „Early Safety at 30 days“ (Mortalität,

Schlaganfall, Akutes Nierenversagen \geq St. 2 n. AKIN, lebensbedrohliche Blutungen, Koronarostienverlegung mit nötiger Intervention, relevante Gefäßkomplikationen, Klappenfehlfunktion mit nötiger Intervention) aufgenommen (Kappetein et al. 2012).

Weiterhin wird nach Prädiktoren für Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr sowie verlängertem Krankenhausaufenthalt gesucht. Insbesondere wird die Vorhersagekraft der Risikomodelle EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score, AKL-Score 08 und AKL-Score 11 für das Patientenkollektiv überprüft.

3.7 Statistik

Die Beschreibung der Daten erfolgte als absolute Anzahl und Prozentwert bei nominalen Variablen sowie als Mittelwert mit Standardabweichung bei metrischen Variablen. Die vorliegenden Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden bei nominalen Variablen durch den Chi-Quadrat-Test und bei metrischen Variablen mit dem t-Test auf Signifikanz geprüft.

Die Zeitangaben bis zum Versterben bzw. bis zum Verlassen des Krankenhauses beziehen sich auf ganze Tage nach Implantation. Für die Analyse der zeitabhängigen Endpunkte wurde der Kaplan-Meier-Schätzer verwendet, der Vergleich der verschiedenen Gruppen wurde mit dem Log Rank Test ausgewertet.

Zur Einschätzung des prädiktiven Wertes der Ausgangsvariablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit oder Krankenhaus-Verweildauer wurde zunächst eine univariate Cox-Regression durchgeführt. Vermutete Risikofaktoren wurden anschließend mit multivariater Cox-Regression analysiert. Analog dazu erfolgte eine Adjustierung bei ungleich verteilten Variablen.

Die Vorhersagekraft der verschiedenen Risikomodelle auf die Mortalität wurde durch ROC-Analysen mit dem Konfidenzintervall 95% überprüft und mittels Youden-Index der optimale Grenzwert zwischen Sensitivität und Spezifität (Sensitivität + Spezifität - 1) ermittelt.

Das Signifikanzlevel wurde auf 0.05 gesetzt, von einem statistischen Trend wurde ab $p \leq 0.10$ ausgegangen.

Die Datenerfassung erfolgte mit Microsoft Excel 2011, die statistische Analyse mit IBM SPSS Statistics Version 22.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangsmerkmale der Patienten

Die beiden Kollektive von Patienten mit transfemoraler TAVI (TF, n=75) und transaortaler TAVI (TAo, n=78) zeigen hinsichtlich ihrer Basischarakteristika viele Gemeinsamkeiten. Bekannte Risikofaktoren wie Alter (TF 80.1 Jahre, TAo 79.1 Jahre, p=0.27), Geschlecht (männlich TF 53.5%, TAo 44.9%, p=0.30), arterielle Hypertonie, Body Mass Index (BMI), Diabetes, NYHA-Stadium, LVEF, Nierenfunktion sowie Koronarstatus sind gut vergleichbar ausgeprägt (siehe Tabelle 1).

Unterschiede zeigen sich jedoch im Bezug auf bereits bestehende Schrittmacherversorgung (TF 29.3%, TAo 9.0%, p<0.01) sowie stattgehabten Myokardinfarkt (TF 33.3%, TAo 16.7%, p=0.02), welche jeweils in der TF- Gruppe signifikant erhöht sind (siehe Tabelle 1).

Ein statistischer Trend im Bezug auf einen Unterschied ist zudem für Patienten mit relevanter COPD (TF 28.0%, TAo 15.4%, p=0.06) sowie mit bekanntem Schlaganfall (TF 8.0%, TAo 16.7%, p=0.10) zu erheben (siehe Tabelle 1). Dies kann Ausdruck der unter Abschnitt 3.2 genannten Patientenauswahl sein.

Beide Patientengruppen weisen hinsichtlich der hämodynamischen Kriterien der hochgradigen Aortenklappenstenose vergleichbare Werte auf. So beträgt die mittlere Klappenöffnungsfläche bei Patienten mit TF-TAVI 0.6cm² und mit TAo-TAVI 0.7cm². Auch die mittleren und maximalen Gradienten zeigen keine relevanten Unterschiede.

Tabelle 1 Ausgangsmerkmale der Patienten mit transfemoraler und transaortaler TAVI

	transfemoral (n=75)	transaortal (n=78)	p Wert
Alter (Jahre)	80.1 ±5.4	79.1 ±6.1	0.27
männl. Geschlecht - n (%)	40 (53.5)	35 (44.9)	0.30
NYHA III oder IV - n (%)	66 (88.0)	65 (83.3)	0.41
LVEF (%)	48.9 ±14.9	50.8 ±13.6	0.40
LVEF ≤ 50% - n (%)	38 (50.7)	32 (41.0)	0.23
LVEF ≤ 30% - n (%)	12 (16.0)	11 (14.1)	0.74
KHK - n (%)	44 (58.7)	49 (62.8)	0.60
Z.n. Myokardinfarkt - n/n tot. (%)	23/69 (33.3)	13/78 (16.7)	0.02

Z.n. PCI - n (%)	26 (34.7)	30 (38.5)	0.63
Z.n. Herz-OP - n (%)	13 (17.3)	14 (17.9)	0.59
pAVK ab St. II Font. - n/n tot. (%)	9/75 (12.0)	12/70 (17.1)	0.38
Z.n. Schlaganfall - n (%)	6 (8.0)	13 (16.7)	0.10
Vorhofflimmern - n (%)	36 (48.0)	30 (38.5)	0.23
besteh. Schrittmacher / ICD - n (%)	22 (29.3)	7 (9.0)	<0.01
Pulm. Hypertonie - n/n tot. (%)	23/59 (39.0)	15/48 (31.3)	0.41
COPD ≥ St. II n. GOLD - n (%)	21 (28.0)	12 (15.4)	0.06
Art. Hypertonie - n (%)	64 (85.3)	71 (91.0)	0.28
Diabetes gesamt - n (%)	37 (49.3)	33 (42.3)	0.38
Diabetes, Insulintherapie - n (%)	19 (25.3)	20 (25.6)	0.97
BMI (kg/m ²)	27,8 ±4.4	27,0 ±4.5	0.25
Hb (mmol/l)	7.3 ±1.1	7.4 ±1.1	0.48
Kreatinin (µmol/l)	130.9 ±105.7	114.6 ±64.4	0.25
GFR (ml/min)	49.7 ±20.8	53.6 ±25.8	0.30
Malignom in Anamnese - n/n tot. (%)	12/75 (16.0)	9/77 (11.7)	0.44
KÖF (cm ²)	0.6 ±0.2	0.7 ±0.2	0.09
max. Gradient (mmHg)	68.5 ±27.2	70.7 ±26.5	0.64
mittl. Gradient (mmHg)	45.3 ±18.6	43.2 ±17.1	0.51

BMI Body-Mass-Index, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Hb Hämoglobinkonzentration im Blut, ICD Implantable Cardioverter Defibrillator, KHK Koronare Herzkrankheit, KÖF Klappenöffnungsfläche, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA New York Heart Association - Stadium der Herzinsuffizienz, pAVK periphere Arterielle Verschlusskrankheit, PCI percutaneous coronary intervention

4.1.1 Risikostratifizierung der Patienten

Beide Patientengruppen präsentieren hinsichtlich ihrer Risikostratifizierung nach den ausgewerteten Modellen (EuroSCORE, EuroSCORE II, AKL-Score 08, AKL-Score 11 und STS-Score) Kollektive mit hohem Operationsrisiko (siehe Tabelle 2). Die jeweiligen Mittelwerte des errechneten, mittleren Versterberisikos liegen bei Patienten mit transfemorale TAVI höher als in der TAO-Gruppe. Einen signifikanten Unterschied

zeigen hierbei die Risikomodelle EuroSCORE und AKL-Score 08, für den AKL-Score 11 wird dies im Trend sichtbar.

Tabelle 2 Risikostratifizierung der Patienten mit transfemoraler und transaortaler TAVI

	transfemoral (n=75)	transaortal (n=78)	p Wert
EuroScore (%)	26.4 ±19.8	20.4 ±13.9	0.03
EuroScore II (%)	12.6 ±13.9	10.1 ±9.4	0.19
AKL-Score 08 (%)	14.4 ±13.2	9.6 ±7.7	<0.01
AKL-Score 11 (%)	11.5 ±7.6	9.4 ±6.1	0.06
STS-Score PROM (%)	9.4 ±7.3	8.5 ±6.0	0.38

AKL-Score Risiko-Score d. Deutschen Aortenklappen Registers, EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-Score PROM Risiko-Score (predicted risk of mortality) der Society of Thoracic Surgeons

4.2 Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen

Der Vergleich des primären Endpunktes „Mortalität innerhalb von 30 Tagen“ sowie der weiteren sekundären periprozeduralen Endpunkte zwischen beiden TAVI-Kollektiven bis 30 Tage nach Implantation wird im Folgenden aufgeführt (siehe Tabelle 3).

4.2.1 Mortalität innerhalb von 30 Tagen

Zwischen den beiden Gruppen kann bezüglich der 30-Tages-Mortalität kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (TF n=9 bzw. 12.0%, TAo n=9 bzw. 11.5%, p=0.93; siehe auch Abbildung 9). Gründe für das Versterben sind Sepsis mit Multiorganversagen (TF n=3, TAo n=3), Herzinsuffizienz (TF n=4, TAo n=5), Schlaganfall (TF n=1, TAo n=1) sowie Annulusruptur (TF n=1).

Tabelle 3 Periprozedurale Ergebnisse und Komplikationen

	transfemoral (N=75)	transaortal (N=78)	p Wert
Prozedur-Erfolg - n (%)	71 (94.7)	77 (98.7)	0.16
Konversion zur OP - n (%)	4 (5.3)	1 (1.3)	0.16
intraprozeduraler Tod - n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	0.31
max. Gradient nach TAVI (mmHg)	15.6 ±8.7	15.6 ±7.2	0.30
mittl. Gradient nach TAVI (mmHg)	8.0 ±5.1	7.5 ±3.9	0.21
Aorteninsuffizienz ≥ °II - n/n tot. (%)	4/74 (5.4)	2/78 (2.6)	0.56
VARC-2 Device Success n (%)	66 (88.0)	71 (91.0)	0.54
30-Tages Mortalität - n (%)	9 (12.0)	9 (11.5)	0.93
Gefäßkompl. n. VARC-2			
unbedeut. Gefäßkompl. - n (%)	10 (13.3)	n/a	-
relev. Gefäßkompl. - n (%)	14 (18.7)	3 (3.8)	<0.01
Blutungen n. VARC-2			
relev. Blutungen - n (%)	14 (18.7)	25 (32.1)	0.06
lebensbedrohl. Blutungen - n (%)	10 (13.3)	10 (12.8)	0.93
Akutes Nierenversagen	10 (12.3)	13 (16.7)	0.56
AKIN 1	6 (8.0)	7 (9.0)	0.83
AKIN 2	4 (5.3)	5 (6.4)	0.78
AKIN 3	0 (0.0)	1 (1.3)	0.33
Schlaganfall - n (%)	3 (4.0)	1 (1.3)	0.29
Myokardinfarkt - n (%)	2 (2.7)	1 (1.3)	0.47
neuer Schrittmacher - n/n tot. (%)	17/53 (32.1)	21/71 (29.6)	0.77
MACCE - n (%)	13 (17.3)	14 (17.9)	0.92
VARC-2 Early Safety - n (%)	27 (36.0)	24 (30.8)	0.49
Dauer des stat. Aufenthaltes (d)	13.0 ±10.1	17.2 ±12.1	0.02
NYHA III oder IV - n/ntot (%)	6/66 (9.1)	8/69 (11.6)	0.63

VARC Valve Academic Research Consortium, AKIN Acute Kidney Injury Network, NYHA New York Heart Association - Stadium der Herzinsuffizienz, MACCE Major Adverse Cardiac and Cerebral Events

4.2.2 Intraprozedurale und hämodynamische Resultate

Eine erfolgreiche Implantation wird zumeist in beiden Kollektiven erreicht. In der transfemorale Gruppe können 71 Prozeduren (94.7%) mit funktionstüchtiger Prothese abgeschlossen werden. Bei vier Patienten (5.3%) ist eine Konversion zur konventionellen Klappenoperation aufgrund Koronarostien-Verlegung (zwei Patienten), Prothesenembolisation (ein Patient) oder Aortenannulus-Ruptur (ein Patient) nötig. In dem zuletzt genannten Fall verstirbt der Patient intraoperativ. In der Gruppe mit transaortalem Zugang sind 77 Implantationen erfolgreich (98.7%), ein Patient (1.3%) muss im Rahmen einer Koronarostien-Verlegung konventionell chirurgisch versorgt werden. Kein Patient mit TAO-TAVI verstirbt intraprozedural.

Eine abschließend adäquate Funktion der Prothese ausgedrückt durch den kombinierten VARC-2 Endpunkt „Device Success“ (Kappetein et al. 2012) zeigt sich bei 66 Patienten (88.0%) mit transfemorale und 71 Patienten (91.0%) mit transaortale Klappenimplantation. Gründe für ein negatives Ergebnis sind relevante Aorteninsuffizienz \geq II (TF n=4 bzw. 5.4%, TAO n=2 bzw. 2.6%), erhöhte mittlere transvalvuläre Gradienten \geq 20mmHg (TF n=2 bzw. 2.7%; TAO n=1 bzw. 1.3%), mehrfache Implantation durch Valve-in-Valve (TAO n=4 bzw. 5.2%; TF n=0 bzw. 0%) sowie intraprozedurales Versterben (TF n=1 bzw. 1.3%; TAO n=0 bzw. 0%).

4.2.3 Komplikationen innerhalb von 30 Tagen

Die nachfolgend angegebenen Komplikationen werden sofern möglich nach den überarbeiteten Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC-2, (Kappetein et al. 2012) kategorisiert.

Schwerwiegende Gefäßkomplikationen (major vascular complications) treten bei transaortale TAVI signifikant seltener auf als bei transfemorale Implantation (TF n=14 bzw. 18.7%, TAO n=3 bzw. 3.8%, p=0.004). Geringe Gefäßkomplikationen (minor vascular complications) können aufgrund fehlender Dokumentation retrospektiv in der TAO-Gruppe nicht nachvollzogen werden, bei transfemorale TAVI werden diesbezüglich 10 Patienten (13.3%) erfasst.

Periprozedurale Blutungen treten in beiden Gruppen in vergleichbarem Umfang auf. Lebensbedrohliche Blutungen (life-threatening or disabling bleeding) zeigen sich in beiden Kollektiven bei 10 Patienten (TF 13.3%, TAO 12.8%, p=0.93), bei anderen relevanten Blutungen (major bleeding) ist ein Trend zu häufigerem Auftreten bei

transaortalem Zugang zu sehen (TF n=14 bzw. 18.7%, TA n=25 bzw. 32.1%, p=0.06). Leichtgradige Blutungen (minor bleeding) sind retrospektiv nicht kategorisierbar.

Ein akutes Nierenversagen nach TAVI entwickeln 10 Patienten (12.3%) der transfemorale und 13 Patienten (16.7%) der transaortalen Gruppe. Diesbezüglich und im Vergleich der einzelnen Stadien nach AKIN zeigte sich kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 3).

Bei periprozedural aufgetretenen Schlaganfällen zeigt sich zahlenmäßig ein Unterschied mit Vorteil für die transaortale Gruppe (TF n=3 bzw. 4.0%, TAO n=1 bzw. 1.3%, p=0.29), eine Signifikanz lässt sich hierbei nicht aufzeigen.

Myokardinfarkte (TF n=2 bzw. 2.7%, TAO n=1 bzw. 1.3%, p=0.47) und die Notwendigkeit für eine dauerhafte Schrittmacherimplantation (TF n=17/53 bzw. 32.1%, TAO n=21/71 bzw. 29.6%, p=0.77) finden sich vergleichbar häufig.

4.2.4 MACCE und VARC-2 „Early Safety“

Die beiden auf 30 Tage bezogenen, kombinierten Endpunkte MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebral Events) und VARC-2 „Early Safety“ zeigen zwischen den Gruppen mit transfemorale und transaortale TAVI keinen relevanten Unterschied (MACCE: TF n=13 bzw. 17.3%, TAO n=14 bzw. 17.9%, p=0.92; VARC-2 „Early Safety“: TF n=27 bzw. 36.0%, TAO n=24 bzw. 30.8%, p=0.49). Eine Reoperation hinsichtlich der Klappenprothese war in der TAO-Gruppe bei zwei Patienten (2.6%) nötig, in der TF-Gruppe kam es zu keiner erneuten Prozedur. Die übrigen den Endpunkten zu Grunde liegenden Daten sind unter Abschnitt 4.2.2. und 4.2.3. aufgeführt.

4.2.5 Dauer des stationären Aufenthaltes und Symptomatik

Berücksichtigt werden für die folgenden Betrachtungen nur Patienten, die nicht innerhalb von 30 Tagen versterben.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI zeigt sich bei Patienten mit transfemorale Prozedur deutlich geringer als in der transaortalen Gruppe (TF 13.0 ±10.1 Tage bzw. Median 10 (Interquartilenabstand IQR 6-16) Tage, TAO 17.2 ±12.1 Tage bzw. Median 14 (IQR 11-20) Tage, p=0.02). Die postinterventionelle bzw. postoperative Liegezeit auf der Intensivstation beträgt nach transfemorale TAVI 5.2 ±6.0 Tage (Median 3 Tage, IQR 2-5 Tage) und nach transaortale TAVI 7.0 ±6.8 Tage

(Median 4 Tage, IQR 3-7 Tage). Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.11$).

In beiden Gruppen verbessert sich die Symptomatik bis zur Entlassung deutlich. Nur noch sechs Patienten (9.1%) mit transfemoraler und acht Patienten (11.6%) mit transaortaler TAVI geben Beschwerden entsprechend NYHA-Stadium III oder IV an. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.63$).

4.3 Mortalität nach einem Jahr

Die Mortalität jeglicher Ursache innerhalb eines Jahres zeigt nach Kaplan-Meier-Schätzer (siehe Abbildung 9) keinen relevanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (TF $n=25$ bzw. 32.4%, TAO $n=23$ bzw. 29.5%, $p = 0.69$).

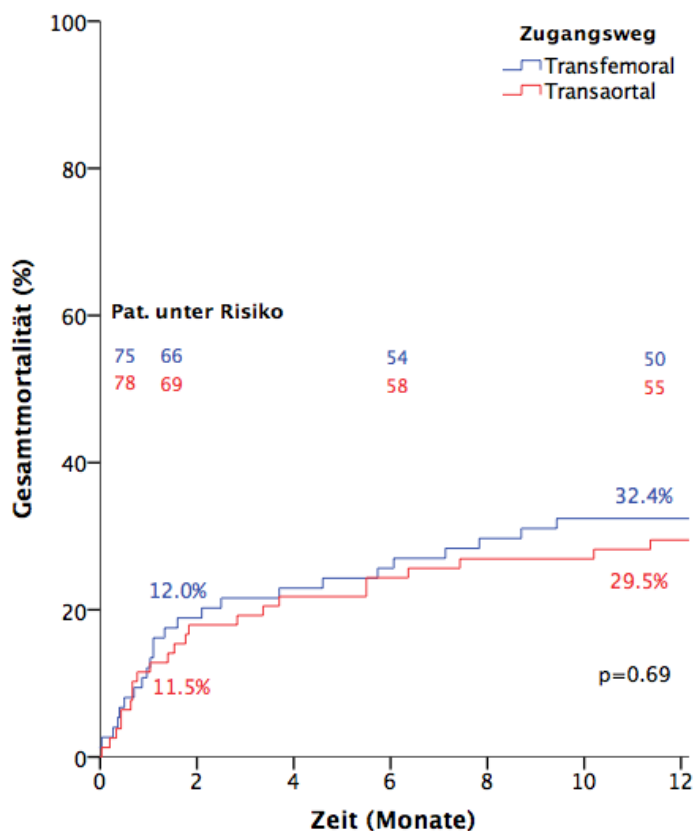


Abbildung 9 Kaplan-Meier-Schätzer der Gesamtmortalität bei Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI) in Abhängigkeit vom prozeduralen Zugangsweg (transfemorale vs. transaortale).

Aufgrund der ungleichen Ausprägung des AKL-Score 08 vor der Durchführung der TAVI wird dieser Wert zur Adjustierung des Kollektivs mittels Cox-Regression verwendet. Es zeigen sich anschließend nahezu identische Mortalitätskurven (siehe Abbildung 10).

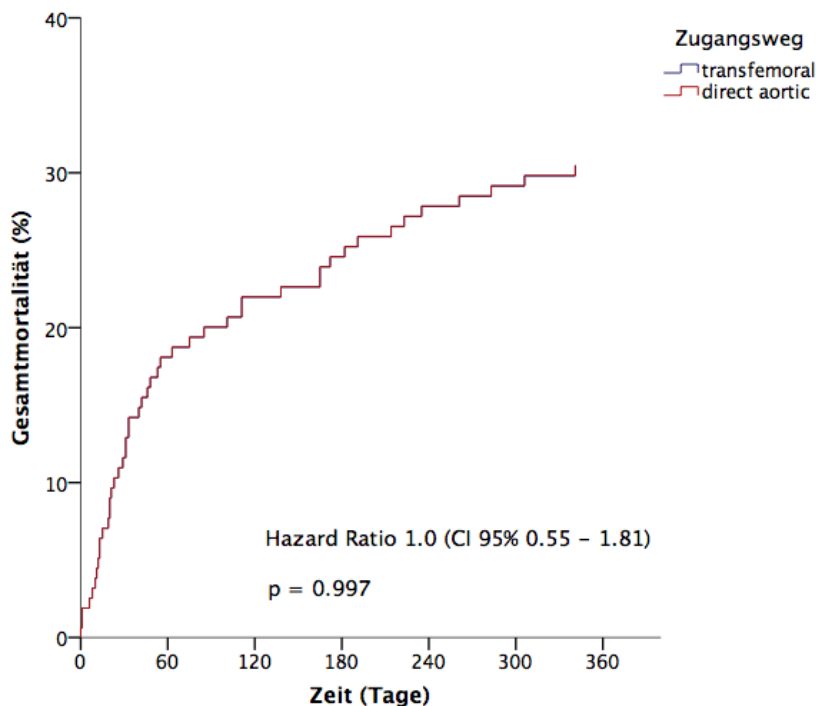


Abbildung 10 Cox-Regression der Gesamt mortalität bei Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI) in Abhängigkeit vom prozeduralen Zugangsweg (transfemoral vs. transaortal)., adjustiert nach AKL-Score 08

4.4 Prädiktoren für Mortalität

Um die Frage zu klären, welche Parameter einen prädiktiven Wert auf 30-Tages- bzw. 1-Jahres-Mortalität haben, werden verschiedene Regressionsanalysen durchgeführt. Zunächst werden die metrischen Variablen Brain Natriuretic Peptide (BNP), Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Kreatinin und Hämoglobin in Quartile (Q) eingeteilt und mittels Cox-Regression der jeweilige Zusammenhang zur Mortalität überprüft (s. Abbildung 11). Die daraus entstehenden relevanten Grenzwerte sowie die übrigen Variablen der Ausgangsmerkmale und postinterventionellen Komplikationen werden ebenfalls mittels Cox-Regressions-Analysen auf ihren Zusammenhang zu den genannten Endpunkten überprüft.

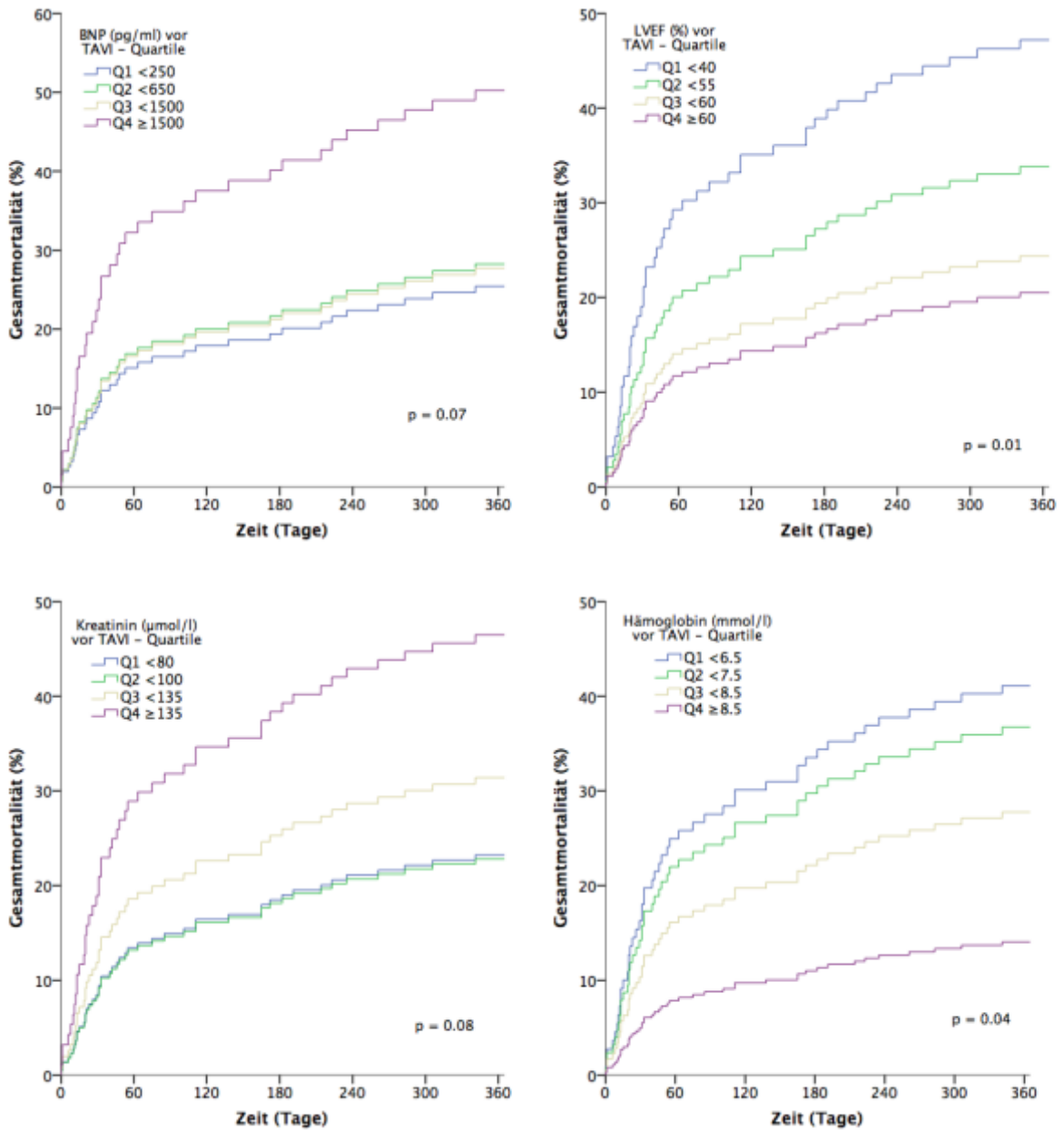


Abbildung 11 Gesamtmortalität bei Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (TAVI) in Abhängigkeit von Brain Natriuretic Peptide (BNP), Linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF), Kreatinin und Hämoglobin. Darstellung der jeweiligen Quartile (Qs) nach Cox-Regressions-Analyse, adjustiert nach Zugangsweg (transfemorale und transaortal).

4.4.1 Prädiktoren für 30-Tages-Mortalität

Eine univariate Analyse (siehe Tabelle 4) zeigt unabhängig vom Zugangsweg für eine LVEF $\leq 55\%$ (Quartile 1/2 vs. Quartile 3/4) ein 6-fach erhöhtes Risiko für 30-Tages-Mortalität (HR 6.25, CI95% 1.80 – 21.69, $p < 0.01$). Weitere signifikante Prädiktoren sind ein BNP ≥ 1500 pg/ml (Q4 vs. Q1-3, HR 3.83, CI95% 1.30 – 11.28, $p = 0.02$), akutes Nierenversagen \geq Stadium 2 nach AKIN (HR 3.54, CI95% 1.02 – 12.26, $p = 0.05$), postinterventionelle Aorteninsuffizienz \geq °II (HR 4.73, CI95% 1.08 – 20.69, $p = 0.04$) sowie lebensbedrohliche Blutungen (HR 3.97, CI95% 1.49 – 10.59, $p < 0.01$).

Nach multivariater Analyse, adjustiert nach Zugangsweg, Alter und Geschlecht können als unabhängige Risikofaktoren ein BNP ≥ 1500 pg/ml (Q4 vs. Q1-3, HR 37.62, CI95% 3.12 – 453.29, $p < 0.01$), eine postinterventionelle Aorteninsuffizienz \geq °II (HR 48.77, CI95% 3.17 – 749.55, $p < 0.01$), akutes Nierenversagen \geq Stadium 2 nach AKIN (HR 18.86, CI95% 1.39 – 256.59, $p = 0.03$) sowie insulinpflichtiger Diabetes (HR 10.36, CI95% 1.53 – 70.35, $p = 0.02$) ermittelt werden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 4 Prädiktoren für 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität (univariate Analyse)

	30-Tages-Mortalität		1-Jahres-Mortalität	
	HR (CI95%)	p-Wert	HR	p-Wert
LVEF $\leq 55\%$ (Q1&2)	6.25 (1.80 – 21.69)	<0.01	2.70 (1.47 – 4.95)	<0.01
BNP ≥ 1500 pg/ml (Q4)	3.83 (1.30 – 11.28)	0.02	2.75 (1.37 – 5.54)	<0.01
Kreatinin ≥ 135 mmol/l (Q4)	2.25 (0.87 – 5.86)	0.10	2.18 (1.20 – 3.98)	0.01
Hb ≤ 7.5 mmol/l (Q1&2)	0.75 (0.30 – 1.90)	0.55	2.11 (1.11 – 4.01)	0.02
Diabetes (Insulintherapie)	2.43 (0.96 – 6.15)	0.06	1.49 (0.81 – 2.75)	0.20
COPD St. B	1.82 (0.52 – 6.41)	0.35	1.71 (0.76 – 3.84)	0.19
ingeschr. Mobilität	1.39 (0.40 – 4.90)	0.60	2.45 (1.24 – 4.87)	0.01
Pulm. Hypertonie	2.35 (0.72 – 7.72)	0.16	2.23 (1.11 – 4.48)	0.02
Akutes Nierenversagen \geq AKIN2	3.54 (1.02 – 12.26)	0.05	2.78 (1.18 – 6.55)	0.02
Lebensbedr. Blutung	3.97 (1.49 – 10.59)	<0.01	2.90 (1.48 – 5.72)	<0.01
Aorteninsuff. \geq II (postinterv.)	4.73 (1.08 – 20.69)	0.04	1.68 (0.41 – 6.96)	0.47

BNP Brain Natriuretic Peptide, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Hb Hämoglobin, LVEF Linksventr. Ejektionsfraktion, AKIN Acute Kidney Injury Network

4.4.2 Prädiktoren für 1-Jahres-Mortalität

Als Prädiktoren der 1-Jahres-Mortalität zeigen sich mittels univariater Analyse (siehe Tabelle 4) mit jeweils zwei- bis dreifach erhöhtem Risiko die Ausgangsmerkmale LVEF \leq 55% (Quartile 1/2 vs. Quartile 3/4, HR 2.70, CI95% 1.47 – 4.95, $p < 0.01$), BNP \geq 1500pg/ml (Q4 vs. Q1-3, HR 2.75, CI95% 1.37 – 5.54, $p < 0.01$), Kreatinin \geq 135 μ mol/l (Q4 vs. Q1-3, HR 2.18, CI95% 1.20 – 3.98, $p = 0.01$), Hämoglobin \leq 7.5mmol/l (Q1/2 vs. Q3/4, HR 2.11, CI95% 1.11 – 4.01, $p = 0.02$), eingeschränkte Mobilität (HR 2.45, CI95% 1.24 – 4.87, $p = 0.01$) sowie pulmonale Hypertonie (HR 2.23, CI95% 1.11 – 4.48, $p = 0.02$). Als zusätzliche Risikofaktoren können die postinterventionellen Variablen akutes Nierenversagen \geq Stadium 2 nach AKIN (HR 2.78, CI95% 1.18 – 6.55, $p = 0.02$) und lebensbedrohliche Blutungen (HR 2.90, CI95% 1.48 – 5.72, $p < 0.01$) erfasst werden.

Stärkster unabhängiger Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität ist nach multivariater Analyse (adjustiert nach Zugangsweg, Alter und Geschlecht) eine periinterventionelle lebensbedrohliche Blutung mit 8-fach erhöhtem Risiko (HR 8.45, CI95% 2.97 – 24.02, $p < 0.01$). Als weiterer unabhängiger Risikofaktor kann ein präinterventioneller BNP-Wert \geq 1500pg/ml (Q4 vs. Q1-3, HR 2.72, CI95% 1.00 – 7.46, $p = 0.05$) ermittelt werden. Zusätzlich zeigt sich ein statistischer Trend zu erhöhtem Risiko bei einer postinterventionellen Aorteninsuffizienz \geq °II (HR 4.18, CI95% 0.76 – 23.10, $p = 0.10$) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Prädiktoren für 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität (multivariate Analyse, adjustiert nach Alter, Geschlecht und Zugangsweg)

	30-Tages-Mortalität		1-Jahres-Mortalität	
	HR (CI95%)	p-Wert	HR	p-Wert
BNP \geq 1500pg/ml (Q4)	37.62 (3.12 – 453.29)	<0.01	2.72 (1.00 – 7.46)	0.05
Diabetes (Insulintherapie)	10.36 (1.53 – 70.35)	0.02	1.83 (0.79 – 4.23)	0.16
Akutes Nierenversagen \geq AKIN2	18.86 (1.39 – 256.59)	0.03	1.60 (0.40 – 6.36)	0.51
Lebensbedr. Blutung	3.53 (0.39 – 31.61)	0.26	8.45 (2.97 – 24.02)	<0.01
Aorteninsuff. \geq II (postinterv.)	48.77 (3.17 – 749.55)	<0.01	4.18 (0.76 – 23.10)	0.10

BNP Brain Natriuretic Peptide, AKIN Acute Kidney Injury Network

4.5 Vorhersagekraft der Modelle zur Risikostratifizierung

Alle aufgeführten Modelle zur Risikostratifizierung sind hinsichtlich ihrer Abschätzung der 30-Tages-Mortalität erstellt und publiziert worden (Nashef et al. 1999, Roques et al. 2003, O'Brien et al. 2009, Nashef et al. 2012, Kotting et al. 2013, Schiller 2014). Die beobachtete Mortalität in dem hier untersuchten Kollektiv betrug 12.0% in der TF- und 11.5% in der TAO-Gruppe. Während der EuroSCORE das perioperative Mortalitätsrisiko mit 26.4% bzw. 20.4% deutlich überschätzt, zeigen die übrigen Modelle (EuroSCORE II, AKL-Score 08, AKL-Score 11 und STS Score) im Mittel eine genauere Schätzung der Versterberate (siehe Tabelle 2, Seite 24).

Einen statistisch relevanten Zusammenhang zur 30-Tages-Mortalität zeigen hier der STS-Score (HR 1.05, CI95% 1.00 – 1.11, p=0.05) und der AKL-Score 11 (HR 1.05, CI95% 1.00 – 1.10, p=0.05) (siehe Tabelle 6). Die Modelle werden weiterhin auf ihre Beziehung zur 1-Jahres-Mortalität untersucht. Hierbei zeigen AKL-Score 08 (HR 1.02, CI95% 1.00 – 1.04, p=0.05) und AKL-Score 11 (HR 1.04, CI95% 1.00 – 1.04, p=0.05) die beste Korrelation (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Zusammenhang der Risikomodelle zur 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität (Cox-Regressions-Analyse)

	30-Tages-Mortalität		1-Jahres-Mortalität	
	HR (CI95%)	p-Wert	HR	p-Wert
STS-Score PROM	1.05 (1.00 – 1.11)	0.05	1.03 (1.00 – 1.07)	0.08
AKL-Score 08	1.03 (0.99 – 1.06)	0.16	1.02 (1.00 – 1.04)	0.05
AKL-Score 11	1.05 (1.00 – 1.10)	0.05	1.04 (1.01 – 1.07)	0.02
EuroSCORE	1.00 (0.97 – 1.03)	0.96	1.01 (1.00 – 1.03)	0.06
EuroSCORE II	1.01 (0.98 – 1.05)	0.44	1.01 (0.99 – 1.03)	0.15

AKL-Score Risiko-Score d. Deutschen Aortenklappen Registers, EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-Score PROM Risiko-Score (predicted risk of mortality) der Society of Thoracic Surgeons

Um die Testgüte der Modelle zu prüfen, wird eine statistische Auswertung mittels Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristic, ROC-Analyse) durchgeführt (siehe Abbildungen 12 und 13).

Die beste Diskrimination von Sensitivität und Spezifität erreicht für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität der STS Score mit einer Area Under the Curve (AUC) von 0.65 (CI95% 0.51 - 0.79, $p=0.05$). Die übrigen Risikomodelle zeigen in diesem Kollektiv keine ausreichende Testgüte (siehe Abbildung 12). Der optimale Grenzwert für den STS Score wird über den Youden-Index mit 9.03% ermittelt. Nach anschließender Regressionsanalyse zeigt sich unabhängig vom Zugangsweg für Patienten mit einem STS Score $\geq 9\%$ ein dreifach erhöhtes Risiko für 30-Tages-Mortalität (HR 2.94, 1.14 – 7.60, $p=0.03$).

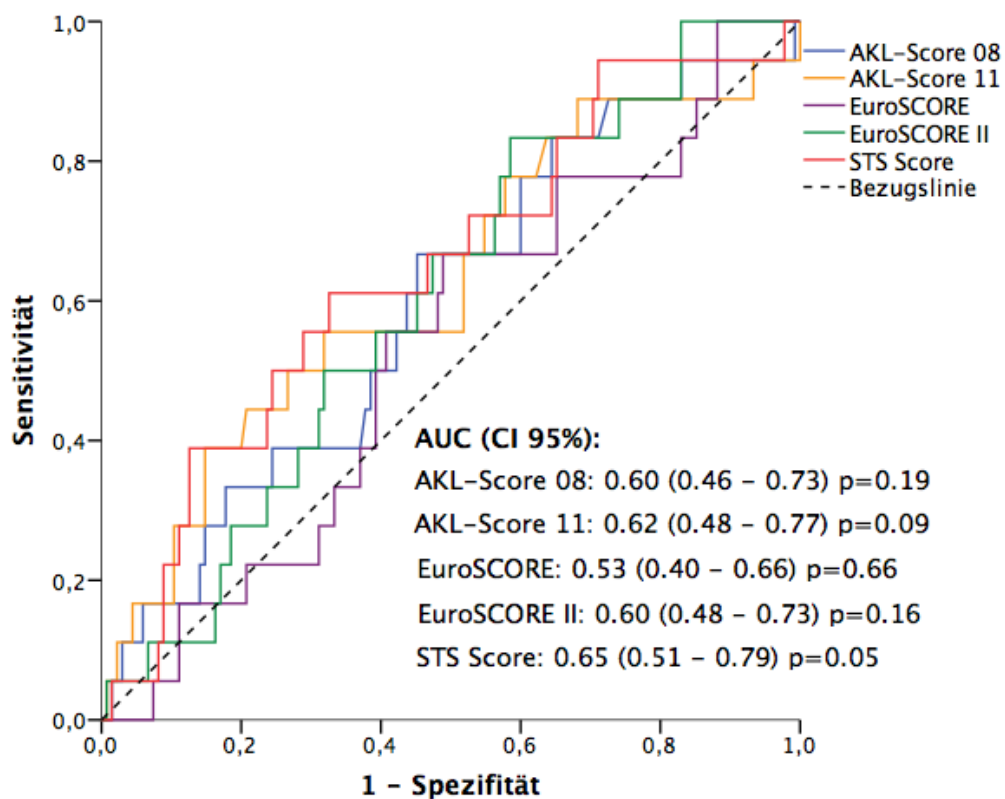


Abbildung 12 Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristics, ROC) der Risikomodelle zur 30-Tages-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv.

AUC Area Under the Curve, CI Confidence Interval, AKL-Score Risiko-Score d. Deutschen Aortenklappen Registers, EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-Score PROM Risiko-Score (predicted risk of mortality) der Society of Thoracic Surgeons

Die Risiko-Scores werden zusätzlich hinsichtlich ihrer Diskrimination auf die Vorhersage der 1-Jahres-Mortalität überprüft. Die beste Testgüte erreicht hier der AKL-Score 11 (AUC 0.65, CI95% 0.54 – 0.75, $p < 0.01$) mit einem optimalen Grenzwert von 10.96% nach Youden-Index (siehe Abbildung 13). Patienten mit einem AKL-Score $\geq 11\%$ zeigen demnach eine dreifach erhöhte 1-Jahres-Mortalität (HR 2.89, CI95% 1.61 – 5.21, $p < 0.01$) in der Cox-Regressions-Analyse.

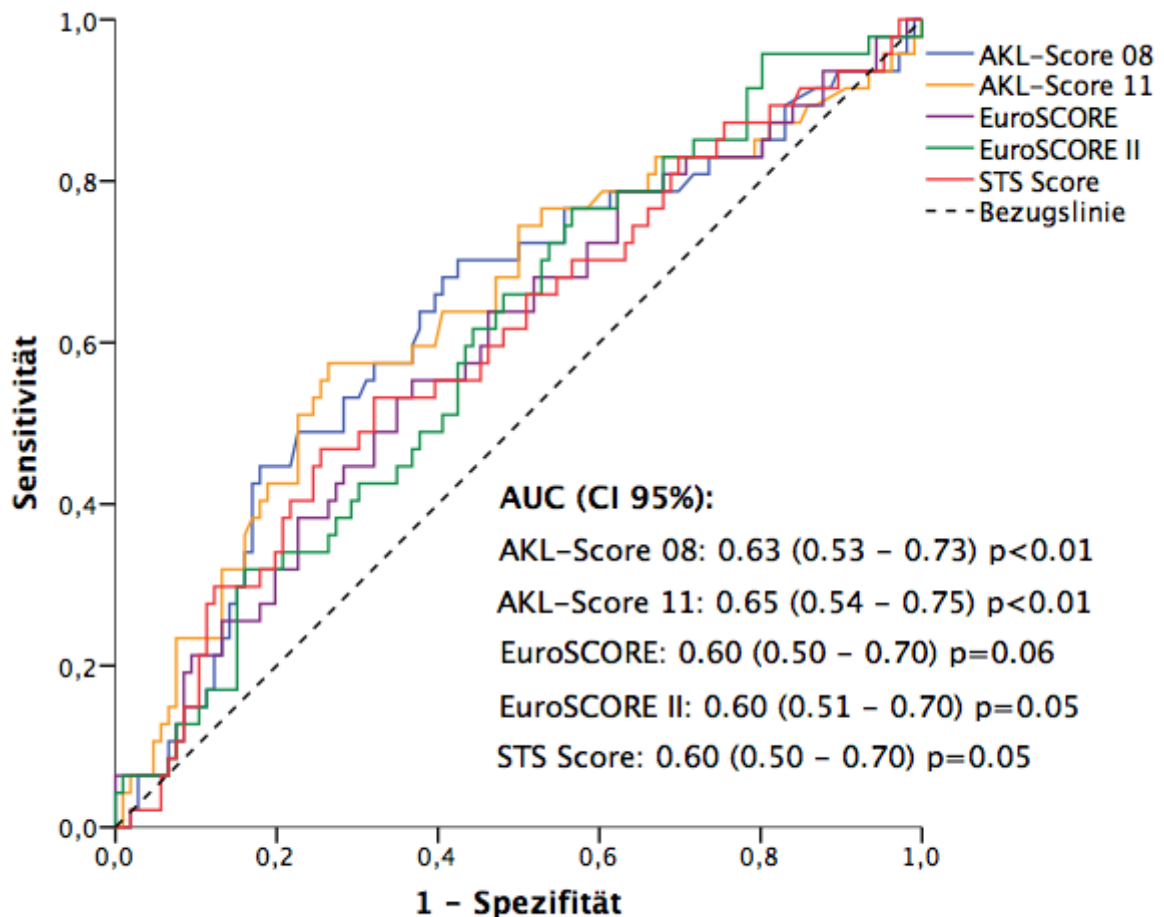


Abbildung 13 Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Characteristics, ROC) der Risikomodelle zur 1-Jahres-Mortalität bezogen auf das Gesamtkollektiv.

AUC Area Under the Curve, CI Confidence Interval, AKL-Score Risiko-Score d. Deutschen Aortenklappen Registers, EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS-Score PROM Risiko-Score (predicted risk of mortality) der Society of Thoracic Surgeons

5 Diskussion

Bei Patienten mit symptomatischer schwerer, degenerativer Aortenklappenstenose ist ein Klappenersatz die einzige kurative Maßnahme. Besteht ein zu hohes Risiko für eine Operation am offenen Herzen ist die TAVI eine gute Alternative zur medikamentös-konservativen Therapie. Aktuell wird die Indikation auch auf prinzipiell operable Patienten mit hohem Risiko ausgeweitet (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Hauptsächlich wird hierbei der transfemorale Zugangsweg in Punktionstechnik angewendet. Weitere Möglichkeiten sind chirurgische Verfahren wie der transapikale und transaortale Zugang.

In der hier vorliegenden Arbeit wird über eine konsekutive Serie von Patienten mit transfemoraler und transaortaler TAVI zwischen 2010 und 2013 am Universitätsklinikum Halle (Saale) berichtet.

5.1 Einschränkungen und Vorteile der Arbeit

Aufgrund des retrospektiven, nicht-randomisierten Designs der Studie ergeben sich die hierfür typischen Einschränkungen. Störfaktoren wurden soweit möglich erfasst und auf Signifikanz geprüft (siehe Tabelle 1), wobei insgesamt eine gute Vergleichbarkeit dargestellt werden konnte. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass unerkannte Variablen einen zusätzlich verzerrenden Einfluss auf die statistische Auswertung haben könnten. Ein nicht zu vernachlässigender Unterschied zwischen den Gruppen stellt sich bezüglich des Risikomodells AKL-Score 08 heraus, weshalb vergleichende Analysen darauf adjustiert wurden.

Als ein Vorteil der vorliegenden Studie ist anzusehen, dass die Gruppen aus Daten der klinischen Routine erfasst wurden und hierbei erstmals ein Vergleich der Zugangswege „transfemorale“ und „transaortale“ präsentiert wird. Bisher existiert lediglich eine amerikanische Studie, welche einen Vergleich zwischen transaortalem (n=44) und transapikalem (n=76) Zugang beschreibt (Lardizabal et al. 2013). Die Autoren zeigen in ihrem Kollektiv vergleichbare Daten hinsichtlich Implantationserfolg und periprozeduralem Verlauf (kombinierter 30-Tages Endpunkt nach VARC „Early Safety“ bestehend aus Mortalität, Schlaganfall, Myokardinfarkt, relevanter Blutung, schwerem Nierenversagen, Gefäßkomplikationen und Revisionseingriff). Einen Vorteil scheint hier die transaortale gegenüber der transapikalen Methode im Bezug auf Blutungs- und Gefäßkomplikationen zu bieten. Andere Arbeiten beziehen sich ausschließlich auf die Ergebnisse des transaortalen Zugangs (Hayashida et al. 2013, Amrane et al. 2014)

ohne Vergleiche mit alternativen Möglichkeiten zu ziehen. Während Amrane ein kleines Kollektiv mit dem in der vorliegenden Arbeit ähnlicher Altersstruktur und Risikoprofil beschreibt (n=44, mittleres Alter 77.9 ±6.3, EuroSCORE 25.9 ± 14.4), weist die von Hayashida untersuchte, größere Patientenpopulation bei höherem Alter ein deutlich niedrigeres Risikoprofil auf (n=94, mittleres Alter 84.1 ±5.4, EuroSCORE 17.6 ± 10.2). Beide Studien berichten einen guten Implantationserfolg (Amrane 90.8%, Hayashida 92.6%) und niedrige 30-Tages-Mortalität (Amrane 6.8%, Hayashida 7.4%).

5.2 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Beide Gruppen repräsentieren ein Routine-Kollektiv von Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose und hohem bis sehr hohem Operationsrisiko (TF: EuroSCORE 26.4%, STS Score PROM 9.4%. TAo: EuroSCORE 20.4%, STS Score PROM 8.5%). Im Hinblick auf Alter, Geschlechterverteilung und Risikoprofil vergleichbare Kollektive stellen die großen, multizentrischen, randomisierten Zulassungsstudien PARTNER und CoreValve US Pivotal sowie das deutsche Aortenklappenregister GARY dar (Leon et al. 2010, Abdel-Wahab et al. 2011, Smith et al. 2011, Hamm et al. 2014, Popma et al. 2014). Die TF-Gruppe orientiert sich bezüglich des Risikoprofils hierbei eher an der PARTNER Studie (PARTNER A TAVI: EuroSCORE 29.3%, STS Score PROM 11.8%. PARTNER B TAVI: EuroSCORE 26.4%, STS Score PROM 11.2%) und dem GARY (EuroSCORE TF-TAVI 25.9%), die TAo-Gruppe an den CoreValve – Zulassungsstudien (US Pivotal high risk: EuroSCORE 17.6%, STS Score PROM 7.3%. US Pivotal extreme risk: EuroSCORE 22.6%, STS Score PROM 10.3%). Das gesamte Kollektiv hat zudem ein deutlich höheres geschätztes Risiko als die ADVANCE Studie (Linke et al. 2014), welche ebenfalls ein großes Routine-Kollektiv mit TAVI (CoreValve) präsentiert (EuroSCORE 16.0%, STS Score PROM 5.3%).

5.3 Mortalität

Die beobachtete 30-Tages-Mortalität beträgt 11.8% (TF 12.0%, TAo 11.5%), die 1-Jahres-Mortalität 31.4% (TF 32.4%, TAo 29.5%).

Im Vergleich hierzu zeigen die großen randomisierten Zulassungsstudien für Edwards Sapien (PARTNER I und II) sowie für Medtronic CoreValve (US PIVOTAL High Risk und Extreme Risk) niedrigere Versterberaten. Die 30-Tages-Mortalität bewegt sich

dabei zwischen 3.3% und 8.4%, die 1-Jahres-Mortalität zwischen 14.2% und 30.7%. Allerdings wurden in den genannten Studien Patienten mit LVEF \leq 20% und schwerer Niereninsuffizienz ausgeschlossen und die Angaben sind ab Zeitpunkt der Randomisierung zu verstehen (Leon et al. 2010, Smith et al. 2011, Adams et al. 2014, Popma et al. 2014).

Eine genauere Orientierung geben die „real-world“-Daten der Registerstudien sowie Auswertungen von Routine-Kollektiven. Die Ergebnisse des deutschen Aortenklappen-Registers GARY (Mohr et al. 2014) zeigen bei vergleichbarem Risiko (TF: n=2695, EuroSCORE 25.9%, TA: n=1181, EuroSCORE 24.5%) ebenfalls einen positiveren klinischen Verlauf, wobei der transapikale im Vergleich zum transfemorale Zugangsweg deutlich höhere Mortalitätsraten aufweist (30-Tages-Mortalität TF 5.6%, TA 9.0%, 1-Jahres-Mortalität TF 20.7%, TA 28.0%). Eine Auswertung von transapikalen TAVIs des SOURCE-Registers (Wendler et al. 2013) zeigt ebenfalls ähnliche Ergebnisse (n=1387, EuroSCORE 27.6%, 30-Tages-Mortalität 11.3%, 1-Jahres-Mortalität 26.2%). Die Gruppe um Lardizabal (Lardizabal et al. 2013) beschreibt für ihr unizentrisches Kollektiv mit transaortalem Zugang und vergleichbarem Risiko (STS Score PROM 8.0%) eine höhere Versterberate nach 30 Tagen (14.0%). Das Routine-Kollektiv der ADVANCE-Studie (Linke et al. 2014) berichtet zwar über eine sehr niedrige 30-Tages- (4.5%) und 1-Jahres-Mortalität (17.9%), allerdings weist es auch ein geringes Risikoprofil auf (EuroSCORE 16.0%, STS Score PROM 5.3%) und die einzelnen Zentren mussten bereits mindestens 40 TAVIs durchgeführt haben.

In einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 (Figulla et al. 2011) wurden 12 verschiedene Studien über transfemorale und transapikale TAVI der Jahre 2005 - 2009 analysiert, wobei die Erfahrungen der hier vorliegenden Arbeit mit den dort publizierten Ausgangsmerkmalen und Ergebnissen näher übereinstimmen (n=1049, EuroSCORE 27.8%, STS SCORE PROM 11.3%, 30-Tages-Mortalität 11.4%, 1-Jahres-Mortalität 24.1%). Eine aktuellere Meta-Analyse (Cao et al. 2013) beschreibt im Mittel niedrigere Mortalitätsdaten bei vergleichbarem Risiko (n=1688, EuroSCORE 22.8%, STS Score PROM 9.1%, 30-Tages-Mortalität 7.5%, 1-Jahres-Mortalität 18.9%).

Zusammenfassend lassen sich die Ergebnisse der TAo-Gruppe als minimalchirurgisches Verfahren hinsichtlich periinterventionellem und längerfristigem Überleben gut mit publizierten Daten nach transapikalem bzw. transaortalem Zugang vergleichen, die Mortalität der TF-Gruppe muss jedoch im Verhältnis zu aktuellen Arbeiten als schlechter eingeschätzt werden. Als Ursache hierfür kommt zum einen die statistische Varianz bei niedriger Patientenzahl, zum anderen das hohe Risikoprofil der

Patienten mit transfemoraler TAVI in Frage. Weiterhin ist ein Einfluss der Lernkurve zu diskutieren, da im Unterschied zur TAO-Gruppe (ein Operateur) in der TF-Gruppe die Ergebnisse von drei verschiedenen Implantateuren enthalten sind. In mehreren Arbeiten wird diesbezüglich über eine Verbesserung des Überlebens nach TAVI im Rahmen der Lernkurve berichtet (Pasic et al. 2010, Kempfert et al. 2012, Alli et al. 2015).

5.4 Intraprozedurale und hämodynamische Resultate

Die technisch erfolgreiche Implantation einer oder mehrerer Klappenprothesen gelingt in beiden Kollektiven zu einem hohen Prozentsatz (Gesamtkollektiv (GK) 97.4%, TF 94.7%, TAO 98.7%, $p=0.16$). Die Literaturangaben sind bezüglich der Erläuterung von technisch „erfolgreicher“ TAVI nicht einheitlich und liegen zwischen 86% und 100% (Figulla et al. 2011, Cao et al. 2013). Zumeist wird eine adäquate Prothesenposition ohne Verlegung der Koronarostien sowie eine unauffällige Funktion der Prothese darunter zusammengefasst. Häufig ist dies jedoch nicht exakt definiert.

Eine klare Definition liefert hier der VARC-2 Endpunkt „Device Success“, welcher insbesondere auf die Funktion der Prothese eingeht. Hiernach liegt zusätzlich keine erfolgreiche Implantation vor, wenn ein deutliches Prothesen-Patienten-Missverhältnis (auf die Körperoberfläche indizierte Klappenöffnungsfläche) oder ein erhöhter mittlerer Klappengradient $\geq 20\text{mmHg}$ bzw. eine relevante Aorteninsuffizienz $\geq \text{°II}$ bestehen. Auch darf für ein positives Ergebnis die Implantation von nur einer Prothese erfolgen und kein intraprozedurales Versterben vorliegen (Kappetein et al. 2012). Unter Anwendung dieser Definition in dem vorgestellten Kollektiv zeigen sich die Raten diesbezüglich untereinander gut vergleichbar (GK 90.2%, TF 88.0%, TAO 91.0%, $p=0.54$). Andere bisher publizierte Arbeiten beschreiben Ergebnisse nach VARC-1, wobei die resultierende Klappenöffnungsfläche statt dem Prothesen-Patienten-Missverhältnis verwendet wird und liegen im Bereich von 80% bis 92.6% (Gurvitch et al. 2011, Genereux et al. 2012, Hayashida et al. 2013, Amrane et al. 2014).

Ein paravalvuläres Leck im Sinne einer relevanten Aorteninsuffizienz $\geq \text{°II}$ zeigte sich in mehreren Studien als prognostisch relevanter Parameter. So wird eine doppelt- bis fünffach (OR 2.5 – 5.2) erhöhte 30-Tages-Mortalität bei diesen Patienten beschrieben (Abdel-Wahab et al. 2011, Tamburino et al. 2011, Gotzmann et al. 2012, Sinning et al. 2012). Die diesbezüglichen Komplikationsraten des Kollektivs zeigen untereinander keinen signifikanten Unterschied (GK 3.9%, TF 5.4%, TAO 2.6%, $p=0.56$) und liegen im Vergleich zu den in der Literatur angegebenen Raten von 3.4% bis 15.6% im unteren

Bereich (Leon et al. 2010, Lardizabal et al. 2013, Adams et al. 2014, Hamm et al. 2014, Linke et al. 2014, Popma et al. 2014). In allen diesen Arbeiten wurde die Aorteninsuffizienz echokardiographisch nach den Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften erfasst.

Zusammenfassend sind die hier beobachteten intraprozeduralen Resultate mit anderen Arbeiten gut vergleichbar.

5.5 Periprozedurale Komplikationen

Eine schwerwiegende Komplikation des kathetergestützten Aortenklappenersatzes ist ein periprozeduraler Schlaganfall. In dem hier untersuchten Kollektiv kommt es insgesamt bei vier Patienten zu diesem Ereignis (GK n=4 bzw. 2.6%, TF n=3 bzw. 4.0%, TAo n=1 bzw. 1.3%, p=0.29). Die höhere Rate an Schlaganfällen in der transfemorale Gruppe kann durch die interventionelle Einbeziehung des Aortenbogens erklärt sein. Der Vorteil für den transaortalen Zugangsweg erreicht jedoch keine statistische Signifikanz. Die Beobachtungen spiegeln insgesamt die Ergebnisse der großen Studien wider. So sind für Kollektive mit transfemorale TAVI Schlaganfall-Raten zwischen 2.7% und 4.0% beschrieben (Adams et al. 2014, Linke et al. 2014, Mohr et al. 2014, Popma et al. 2014), für den transapikalen und transaortalen Zugang werden Ereignisse von 1.5% bis 3.2% angegeben (Hayashida et al. 2013, Lardizabal et al. 2013, Wendler et al. 2013, Amrane et al. 2014, Mohr et al. 2014). In gemischten TAVI-Kollektiven reichen die Werte von 2.6% bis zu 6.7% (Leon et al. 2010, Smith et al. 2011, Cao et al. 2013).

Ein periinterventioneller Myokardinfarkt kann im untersuchten Kollektiv bei drei Patienten erfasst werden (GK n=3 bzw. 2.0%, TF n=2 bzw. 2.7%, TAo n=1 bzw. 1.3%, p=0.47). In der Literatur wird diesbezüglich über geringfügig niedrigere Raten berichtet (0.1% - 1.2%) (Gurvitch et al. 2011, Lardizabal et al. 2013, Adams et al. 2014, Mohr et al. 2014, Popma et al. 2014).

Ein hervorzuhebender signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht in der Zahl der relevanten Gefäßkomplikationen (major vascular complications) mit deutlichem Vorteil für den transaortalen Zugang (GK: n=17 bzw. 11%, TF: n=14 bzw. 18.7%, TAo: n=3 bzw. 3.8%, p<0.01). Diese Ergebnisse fügen sich gut in die Beobachtungen anderer Arbeiten ein, wobei für transfemorale und gemischte Kollektive Raten von 5.9% bis 16.2% (Leon et al. 2010, Cao et al. 2013, Adams et al. 2014, Linke et al. 2014) angegeben werden. Bei transapikalem (1.5% - 8.6%) oder

transaortalem Zugang (0 - 2%) wurden erwartungsgemäß geringere Häufigkeiten publiziert (Gurvitch et al. 2011, Lardizabal et al. 2013, Wendler et al. 2013, Amrane et al. 2014). Ursächlich für die höheren Komplikationsraten bei transfemoralem Zugang sind erschwerte Zugangsmöglichkeiten der Leistenarterien (geringer Durchmesser, Kinking, Plaques), wobei in diesen Fällen der transaortale bzw. transapikale Zugang deutliche Vorteile bietet.

Bei schweren Blutungskomplikationen (life-threatening bleeding nach VARC-2) zeigen beide Gruppen akzeptable Ergebnisse (GK 13.0%, TF 13.3%, TAO 12.8%) ohne signifikanten Unterschied untereinander ($p=0.93$). Diese Beobachtungen fügen sich in die Ergebnisse einer vorgestellten großen Meta-Analyse ($n=3519$) ein, welche über alle Zugangswege Komplikationsraten zwischen 7.0% und 25.9% (Risikogesamtschätzung 15.6%) angibt (Genereux et al. 2012). Die große Spannweite der publizierten schweren Blutungsereignisse ist am ehesten auf die nur in 44% der untersuchten Studien angewandte einheitliche Definition nach VARC zurückzuführen. Die Einordnung der übrigen Blutungskomplikationen gestaltet sich schwierig, da die Kategorisierung häufig allein über einen Abfall des Hämoglobinwertes bzw. Transfusionsbedarf erfolgt und somit nicht immer ein unerwünschtes Ereignis darstellt. Es wird daher von einer falsch hohen Anzahl der weiteren erfassten Blutungskomplikationen ausgegangen.

Aufgrund ihrer Größe und Eigenschaft als selbstexpandierende Klappe werden bei CoreValve-Prothesen häufiger Reizleitungsstörungen mit nachfolgender Schrittmacherpflicht als bei ballonexpandierbaren Systemen beobachtet (Khawaja et al. 2011). So berichtet Genereux in seiner Meta-Analyse über postinterventionelle Schrittmacher-Implantationen bei 28.9% der CoreValve-Prothesen gegenüber 4.9% bei Edwards-Klappen (Genereux et al. 2012). Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diesbezüglich mit Publikationen verglichen, die ebenfalls ausschließlich TAVI mittels CoreValve beschreiben. Die jeweiligen Studien berichten über die Notwendigkeit einer dauerhaften Schrittmachertherapie in Größenordnungen von 20.0 bis 28.9% (Genereux et al. 2012, Yong et al. 2012, Lopez-Otero et al. 2013, Adams et al. 2014, Linke et al. 2014, Popma et al. 2014). Die beobachteten Raten (GK 30.6%, TF 32.1% und TAO 29.6%, $p=0.77$) liegen somit leicht höher als die in der Literatur angegebenen, sind untereinander jedoch gut vergleichbar.

In der Literatur wird die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens nach TAVI zumeist nur für das Stadium 3 nach AKIN (RIFLE) sowie die einhergehende Dialysepflichtigkeit beschrieben. Die Angaben dazu liegen zwischen 0.4% und 6.7% (Smith et al. 2011,

Wendler et al. 2013, Hamm et al. 2014, Linke et al. 2014). Im Vergleich dazu schneidet das hier vorgestellte Kollektiv sehr gut ab (GK 0.7%, TF 0%, TAo 1.3%, $p=0.33$), zwischen den beiden Untergruppen TF und TAo besteht kein signifikanter Unterschied.

5.6 Krankenhausverweildauer und Symptomatik

Die durchschnittliche bzw. mediane Liegezeit der Patienten unterscheidet sich zwischen beiden Gruppen deutlich zu Gunsten des transfemorales Klappenersatz (TF 13.0 \pm 10.1 Tage bzw. Median 10 (IQR 6-16) Tage, TAo 17.2 \pm 12.1 Tage bzw. Median 14 (IQR 11-20) Tage, $p=0.02$), was zum Teil auf einen im Median einen Tag längeren Intensivaufenthalt (TF 5.2 \pm 6.0 Tage bzw. Median 3 (IQR 2-5) Tage, TAo 7.0 \pm 6.8 Tage bzw. Median 4 (IQR 3-7) Tage, $p=0.11$) bei den Patienten mit transaortaler TAVI zurückzuführen sein kann. Die weitere Differenz könnte Ausdruck der verlängerten Wundheilung und Mobilisierung sein. Hierzu sind jedoch keine Daten erfasst. In der Literatur werden postinterventionelle, mediane Verweildauern von 7 bis 8 Tagen bei transfemorales (Smith et al. 2011, Popma et al. 2014) und 8 bis 12 Tagen bei transaortales (Hayashida et al. 2013, Lardizabal et al. 2013, Amrane et al. 2014) Eingriffen beschrieben. Somit liegen die hier vorgestellten Ergebnisse insgesamt leicht über denen anderer Arbeiten.

Bezüglich der verbliebenen Dyspnoe-Symptomatik (NYHA-Stadium \geq III) besteht zwischen den Gruppen wie zu erwarten kein relevanter Unterschied (TF $n=6$ bzw. 9.1% vs. TAo $n=8$ bzw. 11.6%, $p=0.63$). Im Vergleich mit anderen Studien können diese Ergebnisse als sehr zufriedenstellend angesehen werden. So sind in der Literatur Angaben hinsichtlich NYHA-Klasse \geq III nach 30 Tagen zwischen 13.3% und 26.0% publiziert (Figulla et al. 2011, Smith et al. 2011, Adams et al. 2014).

5.7 Prädiktoren für Mortalität

Als starker unabhängiger Prädiktor für 30-Tages- (38-fach erhöhtes Risiko) und 1-Jahres-Mortalität (3-fach erhöhtes Risiko) können in der vorliegenden Arbeit präinterventionell erhöhte BNP-Werte (≥ 1500 pg/ml) erfasst werden. In einer aktuellen Meta-Analyse wird ebenfalls auf die Bedeutung des BNP als prognostischer Marker hingewiesen (Giordana et al. 2014). In dieser zeigte sich bei erhöhten Werten ein 5-fach (30 Tage) bzw. 11-fach (1 Jahr) gesteigertes Mortalitätsrisiko. Es ist davon auszugehen, dass der schlechte klinische Verlauf bei Patienten mit TAVI und

präinterventionell erhöhten BNP-Werten mit einer eingeschränkten systolischen oder diastolischen linksventrikulären Funktion einhergeht (Bergler-Klein et al. 2004). Eine intensivere, medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz vor TAVI könnte demnach diesbezüglich eine Verbesserung zeigen. Hierzu existieren jedoch aktuell keine Studien.

Auch für insulinpflichtigen Diabetes kann in multivariater Analyse ein relevanter Zusammenhang zur 30-Tages-Mortalität dargestellt werden (HR 10.36, $p=0.02$), hinsichtlich der Prädiktion der 1-Jahres-Mortalität ergibt sich jedoch keine statistische Signifikanz (HR 1.83, $p=0.16$). Die Arbeitsgruppe um Tamburino berichtet in ihrer multizentrischen Studie ebenfalls über Diabetes mellitus als unabhängigen Prädiktor der 30-Tages-Mortalität (HR 2.66, $p=0.01$) (Tamburino et al. 2011). Die Ergebnisse zeigen wie wichtig eine adäquate perioperative Blutzuckereinstellung sein kann. Mehrere Arbeiten kommen diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass eine intensivierete Insulintherapie für den klinischen Verlauf von Patienten auf Intensivstationen bzw. mit Herzklappenersatz vorteilig ist (van den Berghe et al. 2001, Zheng et al. 2010).

Aus den übrigen präinterventionell bestehenden Risikofaktoren kann kein weiterer unabhängiger Prädiktor der Mortalität erfasst werden. In der univariaten Analyse zeigt jedoch eine reduzierte linksventrikuläre systolische Auswurfraction (LVEF) unter 55% einen deutlichen Zusammenhang zur 30-Tages- (HR 6.25, $p<0.01$) und 1-Jahres-Mortalität (HR 2.70, $p<0.01$). In der Literatur wird eine reduzierte LVEF ebenfalls nicht konsistent als unabhängiger Prädiktor der Mortalität beschrieben, wohingegen im Einklang mit den Ergebnissen des in dieser Arbeit beschriebenen Kollektivs häufiger ein Zusammenhang nach univariater Analyse besteht (Tamburino et al. 2011, Puls et al. 2014). Diese Beobachtungen weisen am ehesten auf andere Störvariablen bzw. einen stärkeren Risikofaktor hin und können z. B. mit dem relevanten Einfluss eines erhöhten BNP erklärt werden.

In aktuell publizierten Arbeiten wird zunehmend auf die Bedeutung der körperlichen Gebrechlichkeit als Prädiktor eines schlechten postinterventionellen Verlaufs mit erhöhter 1-Jahres-Mortalität hingewiesen (Green et al. 2012, Kamga et al. 2013, Puls et al. 2014). Risiko-Scores wie EuroSCORE oder EuroSCORE II erfassen jedoch nur einen Aspekt durch die Einbeziehung von eingeschränkter Mobilität, eine Quantifizierung erfolgt nicht (Roques et al. 2003, Nashef et al. 2012). Eine genauere Einschätzung der Gebrechlichkeit erlauben Modelle wie ISAR (Identification of Seniors At Risk), SHERPA (Score Hospitalier d'Evaluation du Risque de Perte d'Autonomie) oder der Katz-Index (Katz et al. 1963, McCusker et al. 1998, Cornette et al. 2006),

welche Variablen der Mobilität und täglicher psychosozialer Funktionen erfassen. Aus den vorliegenden Daten lässt sich keines dieser Modelle im vollständigen Umfang nachberechnen, so dass zur Einschätzung der Gebrechlichkeit der Faktor „eingeschränkte Mobilität“ des EuroSCORE II verwendet wurde. Für diesen Parameter zeigt sich nach univariater Analyse eine 2.5-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität (HR 2.45, $p=0.01$), als unabhängiger Risikofaktor kann eine eingeschränkte Mobilität im untersuchten Kollektiv jedoch nicht erfasst werden.

Die Nierenfunktion hat laut mehrerer Autoren einen maßgeblichen Einfluss auf den klinischen Verlauf nach TAVI (Sinning et al. 2010, Tamburino et al. 2011, Giordana et al. 2014). Sinning et al. berichten in ihrer monozentrischen Studie über eine präinterventionell bestehende Niereninsuffizienz ausgedrückt durch erhöhte Kreatininwerte (Kreatinin $\geq 140\mu\text{mol/l}$, Q4 vs. Q1-3) als prognostisch wichtigem Faktor mit 6-facher Erhöhung der 30-Tages- und 4-facher Erhöhung der 1-Jahres-Mortalität nach univariater Analyse (Sinning et al. 2010). Auch im hier vorgestellten Kollektiv kann eine 2-fache Erhöhung der 30-Tages- (HR 2.25, $p=0.10$) und 1-Jahres-Sterblichkeit (HR 2.18, $p=0.01$) bei erhöhten Kreatininwerten ($\geq 135\mu\text{mol/l}$, Q4 vs. Q1-3) nachvollzogen werden. Als unabhängiger Risikofaktor in multivariater Analyse bestätigt sich eine eingeschränkte Nierenfunktion jedoch nicht.

Ein stärkerer Zusammenhang scheint bei periinterventionell aufgetretenem akuten Nierenversagen zu bestehen. In der hier vorliegenden Arbeit kann ein akutes Nierenversagen \geq Stadium 2 nach AKIN als unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität (HR 18.86, $p=0.03$) erfasst werden. Auch für die 1-Jahres-Mortalität besteht nach univariater Analyse ein Zusammenhang (HR 2.78, $p=0.02$). Diese Beobachtungen spiegeln die in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse gut wider. In der von Giordana et al. publizierten Metanalyse ($n=8874$) zeigt sich ein akutes Nierenversagen \geq Stadium 2 nach AKIN als stärkster unabhängiger Prädiktor der 30-Tages-Mortalität mit einem diesbezüglich 18-fach erhöhten Risiko (Giordana et al. 2014). Hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität sind ein 6-fach (\geq Stadium 1 nach AKIN) bzw. 7-fach (Stadium 3 nach AKIN) erhöhtes Risiko beschrieben (Sinning et al. 2010, Giordana et al. 2014).

Weiterhin zeigt im untersuchten Kollektiv eine postinterventionell aufgetretene, relevante paravalvuläre Leckage im Sinne einer mittel- bzw. hochgradigen Aorteninsuffizienz einen deutlichen unabhängigen Zusammenhang zum klinischen Verlauf. So ist bei dieser Komplikation die 30-Tage-Mortalität signifikant auf das 48-fache erhöht, die 1-Jahres-Mortalität auf das 4-fache (hier im Trend darstellbar -

$p=0.10$). Diese Ergebnisse fügen sich in die Beobachtungen anderer Studien ein, welche eine 3- bis 5-fach erhöhte 30-Tages- und eine 3- bis 4-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität für Patienten mit mittel- bzw. hochgradiger postinterventioneller Aorteninsuffizienz beschreiben (Abdel-Wahab et al. 2011, Gotzmann et al. 2012, Sinning et al. 2012).

Zusätzlich können lebensbedrohliche Blutungskomplikationen (VARC2-Kriterien) im Zusammenhang mit der TAVI-Prozedur als prognostisch relevanter Risikofaktor ermittelt werden. Nach univariater Analyse zeigt sich ein 4-fach erhöhtes Risiko für 30-Tages- und ein 3-fach erhöhtes Risiko für 1-Jahres-Mortalität. In der multivariaten Analyse können lebensbedrohliche Blutungskomplikationen zudem als stärkster unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität dargestellt werden (HR 8.45, $p<0.01$). Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit einer retrospektiven Arbeit der Arbeitsgruppe um Halliday, welche diesbezüglich eine 8.5-fach erhöhte 30-Tages-Sterblichkeit beschreibt (Halliday et al. 2012).

Zusammenfassend zeigt sich, dass verschiedene Variablen jeweils für sich betrachtet eine gewisse, allerdings begrenzte Vorhersage des postinterventionellen Verlaufs nach TAVI gestatten. Ein genaueres Abbild sollten theoretisch verschiedene Risiko-Scores geben, welche jeweils mehrere Variablen zusammenfassen und im nächsten Abschnitt diskutiert werden.

5.8 Vorhersagekraft der Score-Modelle zur Risikostratifizierung

Zur Einschätzung des perioperativen Risikos eines konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatzes und somit als Entscheidungsgrundlage für die kathetergestützte Aortenklappen-Implantation werden seit einigen Jahren die Risikomodelle EuroSCORE und STS-Score verwendet (Wendler et al. 2010, Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

Während der EuroSCORE das perioperative Mortalitätsrisiko des Kollektivs deutlich überschätzt (TF: 26.4% vorhergesagt vs. 12.0% beobachtet, TAO: 20.4% vorhergesagt vs. 11.5% beobachtet), bilden die anderen Modelle die Versterberate im Mittel genauer ab (siehe Tabelle 1). Diese Beobachtung geht einher mit zahlreichen publizierten Arbeiten über konventionelle und kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Karabulut et al. 2003, Durand et al. 2013, Arangalage et al. 2014). Der überarbeitete EuroSCORE II soll das Mortalitätsrisiko bei operativen Verfahren besser abbilden und

diskriminieren, jedoch sind auch hier keine interventionellen Klappenimplantationen berücksichtigt (Nashef et al. 2012).

In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientenkollektiv wird für den STS-Score die beste Testgüte zur Prädiktion der 30-Tages-Mortalität erfasst (AUC 0.65, CI95% 0.51 - 0.79, $p=0.05$). Patienten mit einem STS-Score über 9% (Grenzwert nach Youden Index 9.03%) haben dementsprechend ein 3-fach erhöhtes Versterbe-Risiko und können somit als Hoch-Risiko-Gruppe eingeschätzt werden. Diese Beobachtung deckt sich mit den Grenzwerten der Leitlinien, welche eine Empfehlung zur TAVI bei Hoch-Risiko-Patienten mit STS-Score größer 8% (AHA/ACC) bzw. größer 10% (ESC/EACTS) geben (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014).

In der Literatur besteht für die Prädiktion der perioperativen Mortalität bei TAVI-Patienten noch Uneinigkeit. Einige Autoren sehen den EuroSCORE II, andere den STS-Score dafür am geeignetsten an (Ben-Dor et al. 2011, Durand et al. 2013, Sedaghat et al. 2013, Stahli et al. 2013, Watanabe et al. 2013, Silaschi et al. 2014). Der AKL-Score wurde unabhängig von der Register-Auswertung (GARY) bisher nicht an einem Routine-Kollektiv getestet. Ein Nachteil aller aktuellen Score-Modelle ist die häufig unzureichende Abbildung der körperlichen Gebrechlichkeit, welche nach aktuellen Studien einen großen Einfluss auf das Outcome hat (Green et al. 2012, Kamga et al. 2013, Puls et al. 2014).

Obwohl die kathetergestützte Aortenklappenimplantation zur besten Lösung für inoperable und zu einer sehr guten Alternative für Hoch-Risiko Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose geworden ist, wird in großen Studien weiterhin eine hohe 1-Jahres-Mortalität bis zu 30% beschrieben (Leon et al. 2010, Wendler et al. 2013, Mohr et al. 2014) . Nach den aktuellen Leitlinien der europäischen (ESC) und amerikanischen (AHA/ACC) Fachgesellschaften wird eine TAVI nur dann empfohlen, wenn das erwartete Überleben der Patienten nach einem erfolgreichen Klappenersatz mindestens ein Jahr beträgt (Vahanian et al. 2012, Nishimura et al. 2014). Aus diesem Grund wurde untersucht, ob die verschiedenen Score-Modelle das Risiko für diesen Endpunkt abbilden und somit eine Entscheidungshilfe bieten können (siehe Tabelle 6 und Abbildung 13).

Die beste Diskriminierung konnte hierbei der AKL-Score 11 erreichen. Patienten mit einem Wert über 11% (Berechnung nach ROC-Analyse und Youden-Index) zeigten signifikant eine 3-fach erhöhte 1-Jahres-Mortalität. Andere Studien beschreiben teilweise den EuroSCORE II (Sedaghat et al. 2013, Stahli et al. 2013) als auch den STS-Score (Ben-Dor et al. 2011, Hemmann et al. 2013) als adäquate Modelle zur

Abschätzung der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI. In einer aktuellen Arbeit der Arbeitsgruppe um Seiffert wurde ein neuer Risiko-Score ausschließlich für TAVI-Patienten vorgestellt, welcher in einem Vergleichskollektiv diesbezüglich am besten abschnitt (Seiffert et al. 2014). Aufgrund der bisher nicht publizierten Formel bzw. der Koeffizienten konnte dieses Risikomodell jedoch nicht für die vorliegende Arbeit verwendet werden. Aktuell sind weitere Studien in großen Kollektiven nötig um die jeweiligen Modelle für TAVI-Prozeduren zu evaluieren und in der Zukunft Evidenz-basierte Entscheidungen treffen zu können.

Bis dahin sollte der Beschluss über kathetergestützten oder konventionellen Aortenklappenersatz auf einer individuellen Diskussion im Herz-Team unter Einbeziehung der aktuellen Leitlinienempfehlungen basieren.

6 Zusammenfassung

Die degenerative Aortenklappenstenose ist das häufigste Herzklappenervitium in der westlichen Welt und wird durch typische kardiovaskuläre Risikofaktoren begünstigt. Therapie der Wahl bei symptomatischen Patienten ist ein chirurgischer Klappenersatz mittels mechanischer oder biologischer Prothese. Mit fortschreitendem Alter und Zunahme der Komorbiditäten steigen bei dieser Behandlung jedoch Komplikationen und Mortalität stark an. Für Patienten mit sehr hohem OP-Risiko hat sich daher seit einigen Jahren ein minimalinvasives, kathetergestütztes Verfahren (TAVI) als Alternative zur medikamentös-konservativen Behandlung etabliert. Zumeist wird ein retrograder Zugangsweg über die Femoralarterien (transfemoral) oder insbesondere bei starker Atherosklerose eine antegrade Variante über die Herzspitze (transapikal) gewählt. Seit kurzer Zeit wird zudem ein Zugang über die Aorta ascendens per Minithorakotomie bzw. Ministernotomie verwendet (transaortal), welcher der transapikalen Variante hinsichtlich Komplikationen und Outcome überlegen sein könnte.

Ziel dieser Arbeit war es, erstmals den transaortalen und transfemorale Zugangsweg bezüglich Durchführbarkeit, Mortalität und Komplikationsraten in einem Routine-Kollektiv über einen Zeitraum von einem Jahr zu vergleichen. Zusätzliches Augenmerk galt dabei der Risikostratifizierung mittels etablierter Modelle (EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score, AKL-Score) hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf die untersuchten Patientengruppen.

Von 2010 bis 2013 erhielten 153 aufeinander folgende Patienten eine transfemorale (n=75) oder transaortale (n=78) TAVI mittels selbstexpandierender Prothese (Medtronic CoreValve) am Universitätsklinikum Halle (Saale) nach Entscheid im Herz-Team. Die retrospektive Auswertung der hierzu vorliegenden Daten erfolgte hinsichtlich Prozedurerfolg, hämodynamischer Parameter und Komplikationen sowie der Endpunkte 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität. Weiterhin wurden multivariate Tests zur Suche nach Prädiktoren für Sterblichkeit und Krankenhausverweildauer sowie ROC-Analysen bezüglich der Anwendbarkeit von Modellen zur Risikostratifizierung durchgeführt.

Es kann gezeigt werden, dass sich die beiden Zugangswege hinsichtlich des Implantationserfolges, der hämodynamischen Parameter und der 30-Tages- und 1-Jahres-Mortalität nicht signifikant unterscheiden. Einen relevanten Vorteil bietet die Methode der transaortalen TAVI in dem untersuchten Kollektiv hinsichtlich schwerwiegender Gefäßkomplikationen, übrige Komplikationsraten zeigen sich

miteinander vergleichbar. Bezüglich der Krankenhausverweildauer erscheint der transfemorale Zugangsweg überlegen. Als unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Sterblichkeit können insulinpflichtiger Diabetes mellitus, erhöhte Brain-Natriuretic-Peptide (BNP) Werte ($\geq 1500\text{pg/ml}$) bei Aufnahme sowie akutes Nierenversagen (\geq AKIN 2), Blutungskomplikationen (nach VARC-2 Kriterien als lebensbedrohlich kategorisiert) und relevante postinterventionelle Aorteninsuffizienz (\geq Grad II) ermittelt werden.

Zur Einschätzung des perioperativen Risikos zeigt sich der STS-Score gut geeignet, während der aktuelle AKL-Score des deutschen Aortenklappenregisters die 1-Jahres-Mortalität gut diskriminiert.

Zusammenfassend erscheint die transaortale TAVI als sicher, praktikabel und mit vergleichbaren Ergebnissen wie der transfemorale Zugangsweg behaftet. Somit sollte dieser Zugangsweg für ausgewählte Patienten in Erwägung gezogen werden. Diese Ergebnisse bedürfen einer Prüfung in einer größeren, randomisierten Studie.

7 Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, M., R. Zahn, M. Horack, U. Gerckens, G. Schuler, H. Sievert, H. Eggebrecht, J. Senges, G. Richardt and i. German transcatheter aortic valve interventions registry (2011). "Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry." Heart **97**(11): 899-906.

Achenbach, S., V. Delgado, J. Hausleiter, P. Schoenhagen, J. K. Min and J. A. Leipsic (2012). "SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR)." J Cardiovasc Comput Tomogr **6**(6): 366-380.

Adams, D. H., J. J. Popma, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, Jr., N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, J. K. Oh and U. S. C. C. Investigators (2014). "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis." N Engl J Med **370**(19): 1790-1798.

Alexander, K. P., K. J. Anstrom, L. H. Muhlbaier, R. D. Grosswald, P. K. Smith, R. H. Jones and E. D. Peterson (2000). "Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network." J Am Coll Cardiol **35**(3): 731-738.

Alli, O., C. S. Rihal, R. M. Suri, K. L. Greason, R. Waksman, S. Minha, R. Torguson, A. D. Pichard, M. Mack, L. G. Svensson, J. Rajeswaran, A. M. Lowry, J. Ehrlinger, E. M. Tuzcu, V. H. Thourani, R. Makkar, E. H. Blackstone, M. B. Leon and D. Holmes (2015). "Learning curves for transfemoral transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I trial: Technical performance." Catheter Cardiovasc Interv. DOI 10.1002/ccd.26120

Amrane, H., F. Porta, A. J. van Boven, P. W. Boonstra, S. H. Hofma, S. J. Head and A. P. Kappetein (2014). "Transcatheter aortic valve implantation using a direct aortic approach: a single-centre Heart Team experience." Interact Cardiovasc Thorac Surg **19**(5): 777-781.

Arangalage, D., C. Cimadevilla, S. Alkhoder, A. Chiampan, D. Himbert, E. Brochet, B. lung, P. Nataf, J. P. Depoix, A. Vahanian and D. Messika-Zeitoun (2014). "Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation." Arch Cardiovasc Dis **107**(6-7): 353-360.

Astor, B. C., R. G. Kaczmarek, B. Hefflin and W. R. Daley (2000). "Mortality after aortic valve replacement: results from a nationally representative database." Ann Thorac Surg **70**(6): 1939-1945.

Bapat, V. and R. Attia (2012). "Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: Step-by-Step Guide." Semin Thorac Cardiovasc Surg **24**(3): 206-211.

Bapat, V., M. Z. Khawaja, R. Attia, A. Narayana, K. Wilson, K. Macgillivray, C. Young, J. Hancock, S. Redwood and M. Thomas (2012). "Transaortic Transcatheter Aortic valve implantation using Edwards Sapien valve: a novel approach." Catheter Cardiovasc Interv **79**(5): 733-740.

- Bapat, V., M. Thomas, J. Hancock and K. Wilson (2010). "First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system." Eur J Cardiothorac Surg **38**(6): 811-813.
- Bapat, V. N. and G. Bruschi (2013). "Transaortic access is the key to success." EuroIntervention **9 Suppl**: 25-32.
- Bauernschmitt, R., C. Schreiber, S. Bleiziffer, H. Ruge, D. Mazzitelli, A. Hutter, P. Tassani and R. Lange (2009). "Transcatheter aortic valve implantation through the ascending aorta: an alternative option for no-access patients." Heart Surg Forum **12**(1): 63-64.
- Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. lung, C. M. Otto, P. A. Pellikka, M. Quinones and Eae/Ase (2009). "Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice." Eur J Echocardiogr **10**(1): 1-25.
- Bellamy, M. F., P. A. Pellikka, K. W. Klarich, A. J. Tajik and M. Enriquez-Sarano (2002). "Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme -A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community." J Am Coll Cardiol **40**(10): 1723-1730.
- Ben-Dor, I., M. A. Gaglia, Jr., I. M. Barbash, G. Maluenda, C. Hauville, M. A. Gonzalez, G. Sardi, A. Laynez-Carnicero, R. Torguson, P. Okubagzi, Z. Xue, S. A. Goldstein, W. O. Suddath, K. M. Kent, J. Lindsay, L. F. Satler, A. D. Pichard and R. Waksman (2011). "Comparison between Society of Thoracic Surgeons score and logistic EuroSCORE for predicting mortality in patients referred for transcatheter aortic valve implantation." Cardiovasc Revasc Med **12**(6): 345-349.
- Bergler-Klein, J., U. Klaar, M. Heger, R. Rosenhek, G. Mundigler, H. Gabriel, T. Binder, R. Pacher, G. Maurer and H. Baumgartner (2004). "Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis." Circulation **109**(19): 2302-2308.
- Bermejo, J., M. A. Garcia-Fernandez, E. G. Torrecilla, H. Bueno, M. M. Moreno, D. San Roman and J. L. Delcan (1996). "Effects of dobutamine on Doppler echocardiographic indexes of aortic stenosis." J Am Coll Cardiol **28**(5): 1206-1213.
- Bessell, J. R., G. Gower, D. R. Craddock, J. Stubberfield and G. J. Maddern (1996). "Thirty years experience with heart valve surgery: isolated aortic valve replacement." Aust N Z J Surg **66**(12): 799-805.
- Block, P. C. and I. F. Palacios (1988). "Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly." Am J Cardiol **62**(10 Pt 1): 760-763.
- Cao, C., S. C. Ang, P. Indraratna, C. Manganas, P. Bannon, D. Black, D. Tian and T. D. Yan (2013). "Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis." Ann Cardiothorac Surg **2**(1): 10-23.

- Cornette, P., C. Swine, B. Malhomme, J. B. Gillet, P. Meert and W. D'Hoore (2006). "Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool." Eur J Public Health **16**(2): 203-208.
- Cowell, S. J., D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge, N. A. Boon, S. Scottish Aortic and I. o. R. I. Lipid Lowering Trial (2005). "A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis." N Engl J Med **352**(23): 2389-2397.
- Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde and M. B. Leon (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." Circulation **106**(24): 3006-3008.
- Cribier, A., T. Savin, N. Saoudi, P. Rocha, J. Berland and B. Letac (1986). "Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?" Lancet **1**(8472): 63-67.
- Durand, E., B. Borz, M. Godin, C. Tron, P. Y. Litzler, J. P. Bessou, J. N. Dacher, F. Bauer, A. Cribier and H. Eltchaninoff (2013). "Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement." Am J Cardiol **111**(6): 891-897.
- Erbel, R. and H. G. Jakob (2009). "[Current status for interventional and surgical aortic valve implantation]." Herz **34**(5): 339-342.
- Etienne, P. Y., S. Papadatos, E. El Khoury, D. Pieters, J. Price and D. Glineur (2011). "Transaortic transcatheter aortic valve implantation with the Edwards SAPIEN valve: feasibility, technical considerations, and clinical advantages." Ann Thorac Surg **92**(2): 746-748.
- Evangelista, A., F. A. Flachskampf, R. Erbel, F. Antonini-Canterin, C. Vlachopoulos, G. Rocchi, R. Sicari, P. Nihoyannopoulos, J. Zamorano, E. European Association of, R. Document, M. Pepi, O. A. Breithardt and E. Plonska-Gosciniak (2010). "Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice." Eur J Echocardiogr **11**(8): 645-658.
- Feldman, T. (2006). "Proceedings of the TCT: balloon aortic valvuloplasty appropriate for elderly valve patients." J Interv Cardiol **19**(3): 276-279.
- Figulla, L., A. Neumann, H. R. Figulla, P. Kahlert, R. Erbel and T. Neumann (2011). "Transcatheter aortic valve implantation: evidence on safety and efficacy compared with medical therapy. A systematic review of current literature." Clin Res Cardiol **100**(4): 265-276.
- Freeman, R. V. and C. M. Otto (2005). "Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies." Circulation **111**(24): 3316-3326.
- Genereux, P., S. J. Head, N. M. Van Mieghem, S. Kodali, A. J. Kirtane, K. Xu, C. Smith, P. W. Serruys, A. P. Kappetein and M. B. Leon (2012). "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 **59**(25): 2317-2326.

Giordana, F., F. D'Ascenzo, F. Nijhoff, C. Moretti, M. D'Amico, G. Biondi Zoccai, J. M. Sinning, G. Nickenig, N. M. Van Mieghem, A. Chieffo, N. Dumonteil, D. Tchetché, I. M. Barbash, R. Waksman, A. D'Onofrio, T. Lefevre, T. Pilgrim, N. Amabile, P. Codner, R. Kornowski, Z. Y. Yong, J. Baan, A. Colombo, A. Latib, S. Salizzoni, P. Omede, F. Conrotto, M. La Torre, S. Marra, M. Rinaldi and F. Gaita (2014). "Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation." Am J Cardiol **114**(9): 1447-1455.

Gorlin, R. and S. G. Gorlin (1951). "Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I." Am Heart J **41**(1): 1-29.

Gotzmann, M., M. Korten, W. Bojara, M. Lindstaedt, P. Rahlmann, A. Mugge and A. Ewers (2012). "Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation." Am J Cardiol **110**(10): 1500-1506.

Green, P., A. E. Woglom, P. Genereux, B. Daneault, J. M. Paradis, S. Schnell, M. Hawkey, M. S. Maurer, A. J. Kirtane, S. Kodali, J. W. Moses, M. B. Leon, C. R. Smith and M. Williams (2012). "The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience." JACC Cardiovasc Interv **5**(9): 974-981.

Gurvitch, R., S. Toggweiler, A. B. Willson, N. Wijesinghe, A. Cheung, D. A. Wood, J. Ye and J. G. Webb (2011). "Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) guidelines." EuroIntervention **7**(1): 41-48.

Gurvitch, R., J. G. Webb, R. Yuan, M. Johnson, C. Hague, A. B. Willson, S. Toggweiler, D. A. Wood, J. Ye, R. Moss, C. R. Thompson, S. Achenbach, J. K. Min, T. M. Labounty, R. Cury and J. Leipsic (2011). "Aortic annulus diameter determination by multidetector computed tomography: reproducibility, applicability, and implications for transcatheter aortic valve implantation." JACC Cardiovasc Interv **4**(11): 1235-1245.

Halliday, B. P., R. Dworakowski, B. Brickham, O. Wendler and P. MacCarthy (2012). "Usefulness of periprocedural bleeding to predict outcome after transcatheter aortic valve implantation." Am J Cardiol **109**(5): 724-728.

Hamm, C. W., H. Mollmann, D. Holzhey, A. Beckmann, C. Veit, H. R. Figulla, J. Cremer, K. H. Kuck, R. Lange, R. Zahn, S. Sack, G. Schuler, T. Walther, F. Beyersdorf, M. Bohm, G. Heusch, A. K. Funkat, T. Meinertz, T. Neumann, K. Papoutsis, S. Schneider, A. Welz, F. W. Mohr and G. A. - E. Board (2014). "The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome." Eur Heart J **35**(24): 1588-1598.

Hanzel, G. S., P. J. Harrity, T. L. Schreiber and W. W. O'Neill (2005). "Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis." Catheter Cardiovasc Interv **64**(3): 322-326.

Harken, D. E., H. S. Soroff, W. J. Taylor, A. A. Lefemine, S. K. Gupta and S. Lunzer (1960). "Partial and complete prostheses in aortic insufficiency." J Thorac Cardiovasc Surg **40**: 744-762.

Hayashida, K., M. Romano, T. Lefevre, B. Chevalier, A. Farge, T. Hovasse, D. Le Houerou and M. C. Morice (2013). "The transaortic approach for transcatheter aortic valve implantation: a valid alternative to the transapical access in patients with no peripheral vascular option. A single center experience." Eur J Cardiothorac Surg **44**(4): 692-700.

Hemmann, K., M. Sirotina, S. De Rosa, J. R. Ehrlich, H. Fox, J. Weber, A. Moritz, A. M. Zeiher, I. Hofmann, V. Schachinger, M. Doss, H. Sievert, S. Fichtlscherer and R. Lehmann (2013). "The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase." Interact Cardiovasc Thorac Surg **17**(2): 359-364.

lung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaut and A. Vahanian (2003). "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J **24**(13): 1231-1243.

Kamga, M., B. Boland, P. Cornette, M. Beeckmans, C. De Meester, P. Chenu, O. Gurne, J. Renkin and J. Kefer (2013). "Impact of frailty scores on outcome of octogenarian patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." Acta Cardiol **68**(6): 599-606.

Kappetein, A. P., S. J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodes-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys and M. B. Leon (2012). "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document." J Am Coll Cardiol **60**(15): 1438-1454.

Karabulut, H., F. Toraman, C. Alhan, G. Camur, S. Evrenkaya, S. Dagdelen and S. Tarcan (2003). "EuroSCORE overestimates the cardiac operative risk." Cardiovasc Surg **11**(4): 295-298.

Katz, S., A. B. Ford, R. W. Moskowitz, B. A. Jackson and M. W. Jaffe (1963). "Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function." JAMA **185**: 914-919.

Kempfert, J., A. Rastan, D. Holzhey, A. Linke, G. Schuler, F. W. Mohr and T. Walther (2012). "The learning curve associated with transapical aortic valve implantation." Ann Cardiothorac Surg **1**(2): 165-171.

Khawaja, M. Z., R. Rajani, A. Cook, A. Khavandi, A. Moynagh, S. Chowdhary, M. S. Spence, S. Brown, S. Q. Khan, N. Walker, U. Trivedi, N. Hutchinson, A. J. De Belder, N. Moat, D. J. Blackman, R. D. Levy, G. Manoharan, D. Roberts, S. S. Khogali, P. Crean, S. J. Brecker, A. Baumbach, M. Mullen, J. C. Laborde and D. Hildick-Smith (2011). "Permanent pacemaker insertion after CoreValve transcatheter aortic valve implantation: incidence and contributing factors (the UK CoreValve Collaborative)." Circulation **123**(9): 951-960.

Kotting, J., W. Schiller, A. Beckmann, E. Schafer, K. Dobler, C. Hamm, C. Veit and A. Welz (2013). "German Aortic Valve Score: a new scoring system for prediction of mortality related to aortic valve procedures in adults." Eur J Cardiothorac Surg **43**(5): 971-977.

Lang, R. M., M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, W. J. Stewart, G. Chamber Quantification Writing, G. American Society of Echocardiography's, C. Standards and E. European Association of (2005). "Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology." J Am Soc Echocardiogr **18**(12): 1440-1463.

Lardizabal, J. A., B. P. O'Neill, H. V. Desai, C. J. Macon, A. P. Rodriguez, C. A. Martinez, C. E. Alfonso, M. S. Bilsker, R. G. Carillo, M. G. Cohen, A. W. Heldman, W. W. O'Neill and D. B. Williams (2013). "The transaortic approach for transcatheter aortic valve replacement: initial clinical experience in the United States." J Am Coll Cardiol **61**(23): 2341-2345.

Leon, M. B., N. Piazza, E. Nikolsky, E. H. Blackstone, D. E. Cutlip, A. P. Kappetein, M. W. Krucoff, M. Mack, R. Mehran, C. Miller, M. A. Morel, J. Petersen, J. J. Popma, J. J. Takkenberg, A. Vahanian, G. A. van Es, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker and P. W. Serruys (2011). "Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium." J Am Coll Cardiol **57**(3): 253-269.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock and P. T. Investigators (2010). "Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." N Engl J Med **363**(17): 1597-1607.

Linke, A., P. Wenaweser, U. Gerckens, C. Tamburino, J. Bosmans, S. Bleiziffer, D. Blackman, U. Schafer, R. Muller, H. Sievert, L. Sondergaard, S. Klugmann, R. Hoffmann, D. Tchetché, A. Colombo, V. M. Legrand, F. Bedogni, P. lePrince, G. Schuler, D. Mazzitelli, C. Eftychiou, C. Frerker, P. Boekstegers, S. Windecker, F. W. Mohr, F. Woitek, R. Lange, R. Bauernschmitt, S. Brecker and A. s. Investigators (2014). "Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International Multi-centre ADVANCE Study." Eur Heart J **35**(38): 2672-2684.

Longo, D. L., Dietel, M. and Harrison, T. R.: Harrisons Innere Medizin. 18. Auflage ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 2013, S. 2069-91

Lopez-Otero, D., R. Trillo-Nouche, F. Gude, B. Cid-Alvarez, R. Ocaranza-Sanchez, M. S. Alvarez, P. V. Lear and J. R. Gonzalez-Juanatey (2013). "Pro B-type natriuretic peptide plasma value: a new criterion for the prediction of short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation." Int J Cardiol **168**(2): 1264-1268.

Martinez-Clark, P. O., V. Singh, J. A. Cadena, A. M. Cucalon Reyes, C. Gallegos, A. Dager, A. Greenbaum and W. W. O'Neill (2014). "Transcaval retrograde transcatheter aortic valve replacement for patients with no other access: first-in-man experience with CoreValve." JACC Cardiovasc Interv **7**(9): 1075-1077.

McCusker, J., F. Bellavance, S. Cardin and S. Trepanier (1998). "Screening for geriatric problems in the emergency department: reliability and validity. Identification of Seniors at Risk (ISAR) Steering Committee." Acad Emerg Med **5**(9): 883-893.

Modine, T., G. Lemesle, R. Azzaoui and A. Sudre (2010). "Aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via left carotid artery access: first case report." J Thorac Cardiovasc Surg **140**(4): 928-929.

Mohr, F. W., D. Holzhey, H. Mollmann, A. Beckmann, C. Veit, H. R. Figulla, J. Cremer, K. H. Kuck, R. Lange, R. Zahn, S. Sack, G. Schuler, T. Walther, F. Beyersdorf, M. Bohm, G. Heusch, A. K. Funkat, T. Meinertz, T. Neumann, K. Papoutsis, S. Schneider, A. Welz, C. W. Hamm and G. E. Board (2014). "The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease." Eur J Cardiothorac Surg **46**(5): 808-816.

Nashef, S. A., F. Roques, P. Michel, E. Gauducheau, S. Lemeshow and R. Salamon (1999). "European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)." Eur J Cardiothorac Surg **16**(1): 9-13.

Nashef, S. A., F. Roques, L. D. Sharples, J. Nilsson, C. Smith, A. R. Goldstone and U. Lockowandt (2012). "EuroSCORE II." Eur J Cardiothorac Surg **41**(4): 734-744.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, R. A. Guyton, P. T. O'Gara, C. E. Ruiz, N. J. Skubas, P. Sorajja, T. M. Sundt, 3rd and J. D. Thomas (2014). "2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **63**(22): 57-185.

Nkomo, V. T., J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott and M. Enriquez-Sarano (2006). "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." Lancet **368**(9540): 1005-1011.

O'Brien, S. M., D. M. Shahian, G. Filardo, V. A. Ferraris, C. K. Haan, J. B. Rich, S. L. Normand, E. R. DeLong, C. M. Shewan, R. S. Dokholyan, E. D. Peterson, F. H. Edwards, R. P. Anderson and F. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task (2009). "The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery." Ann Thorac Surg **88**(1 Suppl): 23-42.

Otto, C. M., M. C. Mickel, J. W. Kennedy, E. L. Alderman, T. M. Bashore, P. C. Block, J. A. Brinker, D. Diver, J. Ferguson, D. R. Holmes, Jr. and et al. (1994). "Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis." Circulation **89**(2): 642-650.

Pasic, M., S. Buz, S. Dreyse, T. Drews, A. Unbehaun, C. Klein, M. Kukucka, A. Mladenow, E. Ivanitskaia-Kuhn and R. Hetzer (2010). "Transapical aortic valve implantation in 194 patients: problems, complications, and solutions." Ann Thorac Surg **90**(5): 1463-1469.

Pereira, J. J., M. S. Lauer, M. Bashir, I. Afridi, E. H. Blackstone, W. J. Stewart, P. M. McCarthy, J. D. Thomas and C. R. Asher (2002). "Survival after aortic valve replacement for severe aortic

stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction." J Am Coll Cardiol **39**(8): 1356-1363.

Petronio, A. S., M. De Carlo, F. Bedogni, A. Marzocchi, S. Klugmann, F. Maisano, A. Ramondo, G. P. Ussia, F. Ettori, A. Poli, N. Brambilla, F. Saia, F. De Marco and A. Colombo (2010). "Safety and efficacy of the subclavian approach for transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve revalving system." Circ Cardiovasc Interv **3**(4): 359-366.

Pohle, K., M. Otte, R. Maffert, D. Ropers, M. Schmid, W. G. Daniel and S. Achenbach (2004). "Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography." Mayo Clin Proc **79**(10): 1242-1246.

Popma, J. J., D. H. Adams, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, N. S. Kleiman, D. Heimansohn, J. Hermiller, Jr., G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Coselli, J. Diez, A. Kafi, T. Schreiber, T. G. Gleason, J. Conte, M. Buchbinder, G. M. Deeb, B. Carabello, P. W. Serruys, S. Chenoweth, J. K. Oh and I. CoreValve United States Clinical (2014). "Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery." J Am Coll Cardiol **63**(19): 1972-1981.

Powell, D. E., P. A. Tunick, B. P. Rosenzweig, R. S. Freedberg, E. S. Katz, R. M. Applebaum, J. L. Perez and I. Kronzon (2000). "Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction." Arch Intern Med **160**(9): 1337-1341.

Puls, M., B. Sobisiak, A. Bleckmann, C. Jacobshagen, B. C. Danner, M. Hunlich, T. Beissbarth, F. Schondube, G. Hasenfuss, R. Seipelt and W. Schillinger (2014). "Impact of frailty on short- and long-term morbidity and mortality after transcatheter aortic valve implantation: risk assessment by Katz Index of activities of daily living." EuroIntervention **10**(5): 609-619.

Roques, F., P. Michel, A. R. Goldstone and S. A. Nashef (2003). "The logistic EuroSCORE." Eur Heart J **24**(9): 881-882.

Roques, F., S. A. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, M. David, A. Faichney, F. Gabrielle, E. Gams, A. Harjula, M. T. Jones, P. P. Pintor, R. Salamon and L. Thulin (1999). "Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients." Eur J Cardiothorac Surg **15**(6): 816-822.

Rosendorff, C.: Essential cardiology : principles and practice. 3. Aufl. Springer, New York, 2013, S. 505-20.

Rosenhek, R., F. Rader, N. Loho, H. Gabriel, M. Heger, U. Klaar, M. Schemper, T. Binder, G. Maurer and H. Baumgartner (2004). "Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis." Circulation **110**(10): 1291-1295.

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

Rossebo, A. B., T. R. Pedersen, K. Boman, P. Brudi, J. B. Chambers, K. Egstrup, E. Gerds, C. Gohlke-Barwolf, I. Holme, Y. A. Kesaniemi, W. Malbecq, C. A. Nienaber, S. Ray, T. Skjaerpe, K.

- Wachtell, R. Willenheimer and S. Investigators (2008). "Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis." N Engl J Med **359**(13): 1343-1356.
- Ruge, H., R. Lange, S. Bleiziffer, A. Hutter, D. Mazzitelli, A. Will, C. Schreiber, J. C. Laborde and R. Bauernschmitt (2008). "First successful aortic valve implantation with the CoreValve ReValving System via right subclavian artery access: a case report." Heart Surg Forum **11**(5): 323-324.
- Schiller, W. (2014). "Risiko-Scores in der Erwachsenen-Herz-Chirurgie." Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie **28**(4): 235-240.
- Schwarz, F., P. Baumann, J. Manthey, M. Hoffmann, G. Schuler, H. C. Mehmel, W. Schmitz and W. Kubler (1982). "The effect of aortic valve replacement on survival." Circulation **66**(5): 1105-1110.
- Sedaghat, A., J. M. Sinning, M. Vasa-Nicotera, A. Ghanem, C. Hammerstingl, E. Grube, G. Nickenig and N. Werner (2013). "The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." Clin Res Cardiol **102**(11): 821-829.
- Seiffert, M., J. M. Sinning, A. Meyer, S. Wilde, L. Conradi, M. Vasa-Nicotera, A. Ghanem, J. Kempfert, C. Hammerstingl, F. M. Ojeda, W. K. Kim, D. H. Koschyk, J. Schirmer, S. Baldus, E. Grube, H. Mollmann, H. Reichenspurner, G. Nickenig, S. Blankenberg, P. Diemert, H. Treede, T. Walther, N. Werner and R. B. Schnabel (2014). "Development of a risk score for outcome after transcatheter aortic valve implantation." Clin Res Cardiol **103**(8): 631-640.
- Silaschi, M., L. Conradi, M. Seiffert, R. Schnabel, G. Schon, S. Blankenberg, H. Reichenspurner, P. Diemert and H. Treede (2014). "Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools." Thorac Cardiovasc Surg: 1-5.
- Sinning, J. M., A. Ghanem, H. Steinhäuser, V. Adenauer, C. Hammerstingl, G. Nickenig and N. Werner (2010). "Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation." JACC Cardiovasc Interv **3**(11): 1141-1149.
- Sinning, J. M., C. Hammerstingl, M. Vasa-Nicotera, V. Adenauer, S. J. Lema Cachiguango, A. C. Scheer, S. Hausen, A. Sedaghat, A. Ghanem, C. Müller, E. Grube, G. Nickenig and N. Werner (2012). "Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation." J Am Coll Cardiol **59**(13): 1134-1141.
- Smith, C. R., M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock and P. T. Investigators (2011). "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients." N Engl J Med **364**(23): 2187-2198.

Stahli, B. E., H. Tasnady, T. F. Luscher, C. Gebhard, F. Mikulicic, L. Erhart, I. Buhler, U. Landmesser, L. Altwegg, M. B. Wischnowsky, J. Grunenfelder, V. Falk, R. Corti and W. Maier (2013). "Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores." Cardiology **126**(1): 15-23.

Stassano, P., L. Di Tommaso, M. Monaco, F. Iorio, P. Pepino, N. Spampinato and C. Vosa (2009). "Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years." J Am Coll Cardiol **54**(20): 1862-1868.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman and C. M. Otto (1997). "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." J Am Coll Cardiol **29**(3): 630-634.

Tamburino, C., D. Capodanno, A. Ramondo, A. S. Petronio, F. Etori, G. Santoro, S. Klugmann, F. Bedogni, F. Maisano, A. Marzocchi, A. Poli, D. Antoniucci, M. Napodano, M. De Carlo, C. Fiorina and G. P. Ussia (2011). "Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis." Circulation **123**(3): 299-308.

Tardif, J. C., A. G. Rodrigues, J. F. Hardy, Y. Leclerc, R. Petitclerc, R. Mongrain and L. A. Mercier (1997). "Simultaneous determination of aortic valve area by the Gorlin formula and by transesophageal echocardiography under different transvalvular flow conditions. Evidence that anatomic aortic valve area does not change with variations in flow in aortic stenosis." J Am Coll Cardiol **29**(6): 1296-1302.

Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. Lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano, M. Zembala, E. S. C. C. f. P. Guidelines, C. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of and S. European Association for Cardio-Thoracic (2012). "Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." Eur J Cardiothorac Surg **42**(4): 1-44.

van den Berghe, G., P. Wouters, F. Weekers, C. Verwaest, F. Bruyninckx, M. Schetz, D. Vlasselaers, P. Ferdinande, P. Lauwers and R. Bouillon (2001). "Intensive insulin therapy in critically ill patients." N Engl J Med **345**(19): 1359-1367.

Watanabe, Y., K. Hayashida, T. Lefevre, B. Chevalier, T. Hovasse, M. Romano, P. Garot, A. Farge, P. Donzeau-Gouge, E. Bouvier, B. Cormier and M. C. Morice (2013). "Is EuroSCORE II better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation?" Catheter Cardiovasc Interv **81**(6): 1053-1060.

Webb, J. G., M. Chandavimol, C. R. Thompson, D. R. Ricci, R. G. Carere, B. I. Munt, C. E. Buller, S. Pasupati and S. Lichtenstein (2006). "Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery." Circulation **113**(6): 842-850.

Wendler, O., T. Walther, P. Nataf, P. Rubino, H. Schroefel, M. Thielmann, H. Treede and M. Thomas (2010). "Trans-apical aortic valve implantation: univariate and multivariate analyses of the early results from the SOURCE registry." Eur J Cardiothorac Surg **38**(2): 119-127.

Wendler, O., T. Walther, H. Schroefel, R. Lange, H. Treede, M. Fusari, P. Rubino, M. Thomas and S. investigators (2013). "Transapical aortic valve implantation: mid-term outcome from the SOURCE registry." Eur J Cardiothorac Surg **43**(3): 505-511.

Willson, A., S. Toggweiler and J. G. Webb (2011). "Transfemoral aortic valve replacement with the SAPIEN XT valve: step-by-step." Semin Thorac Cardiovasc Surg **23**(1): 51-54.

Willson, A. B., J. G. Webb, T. M. Labounty, S. Achenbach, R. Moss, M. Wheeler, C. Thompson, J. K. Min, R. Gurvitch, B. L. Norgaard, C. J. Hague, S. Toggweiler, R. Binder, M. Freeman, R. Poulter, S. Poulsen, D. A. Wood and J. Leipsic (2012). "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 **59**(14): 1287-1294.

Yong, Z. Y., E. M. Wiegerinck, K. Boerlage-van Dijk, K. T. Koch, M. M. Vis, B. J. Bouma, J. P. Henriques, R. Cocchieri, J. J. Piek, B. A. de Mol and J. Baan, Jr. (2012). "Predictors and prognostic value of myocardial injury during transcatheter aortic valve implantation." Circ Cardiovasc Interv **5**(3): 415-423.

Zamorano, J. L., L. P. Badano, C. Bruce, K. L. Chan, A. Goncalves, R. T. Hahn, M. G. Keane, G. La Canna, M. J. Monaghan, P. Nihoyannopoulos, F. E. Silvestry, J. L. Vanoverschelde and L. D. Gillam (2011). "EAE/ASE recommendations for the use of echocardiography in new transcatheter interventions for valvular heart disease." Eur Heart J **32**(17): 2189-2214.

Zamorano, J. L., A. Goncalves and R. Lang (2014). "Imaging to select and guide transcatheter aortic valve implantation." Eur Heart J **35**(24): 1578-1587.

Zheng, R., C. Gu, Y. Wang, Z. Yang, K. Dou, J. Wang, S. Yu, H. Wang, J. Xie, Y. Wang, D. Yi and J. Pei (2010). "Impacts of intensive insulin therapy in patients undergoing heart valve replacement." Heart Surg Forum **13**(5): 292-298.

8 Thesen

1. Transaortale und transfemorale TAVI zeigen vergleichbare Implantationserfolge und hämodynamische Ergebnisse.
2. Zwischen Patienten mit transaortaler und transfemoraler TAVI besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich 30-Tages- oder 1-Jahres-Mortalität.
3. Die Komplikationsraten von transaortaler und transfemoraler TAVI sind mit Ausnahme von Gefäßkomplikationen gut vergleichbar.
4. Schwerwiegende Gefäßkomplikationen ereignen sich bei transaortaler TAVI signifikant seltener als bei transfemoraler TAVI.
5. Patienten mit transfemoraler TAVI haben eine signifikant kürzere postinterventionelle Krankenhausverweildauer als jene mit transaortaler TAVI.
6. Unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Sterblichkeit nach TAVI sind insulinpflichtiger Diabetes mellitus, ein erhöhter präinterventioneller BNP-Wert, akutes Nierenversagen, lebensbedrohliche Blutungskomplikationen und eine höhergradige postinterventionelle Aorteninsuffizienz.
7. Der STS-Score ist zur Einschätzung des perioperativen Mortalitäts-Risikos bei TAVI gut geeignet, der AKL-Score zur Beurteilung der 1-Jahres-Sterblichkeit.

Lebenslauf

Persönliche Informationen

Geburtsdatum: 12. April 1981
Geburtsort: Dessau, Deutschland
Beziehungsstatus: ledig

Ausbildung und Arbeit

2015 **Facharztprüfung Innere Medizin** 08/2015
Facharztweiterbildung Innere Medizin und Kardiologie,
Universitätsmedizin Mainz

2011 **Prüfarzt** "Good clinical practice"

2010 **Facharztweiterbildung Innere Medizin**, Univ.-Klinikum Halle

2003 – 2009 **Medizinstudium**, Martin-Luther-Universität Halle, Deutschland
Staatsexamen 10/2009
Praktisches Jahr:
Neurochirurgie, NHNN University College London
Unfallchirurgie, Martin-Luther-Universität Halle
Kardiologie, Martin-Luther-Universität Halle

2001 – 2003 **Film- und Medienwissenschaften** in Berlin & Halle

2000 – 2001 **Medizinstudium** in Magdeburg

1999 – 2000 **Zivildienst** im Diakoniekrankenhaus Dessau

1991 – 1999 **Gymnasium** in Dessau
Abitur 07/1999

Alexander R. Tamm

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Alexander R. Tamm

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Alexander R. Tamm

Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. Dr. S. Frantz und Herrn Prof. Dr. K. Werdan für die Möglichkeit der Promotion an der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Ebelt für die Überlassung des Themas sowie für die kompetente Betreuung während der gesamten Arbeitszeit.

Ebenso danke ich Herrn Dr. R. Krause für seine konstruktiven Ideen und den steten wissenschaftlichen Austausch sowie Frau Dr. C. Lautenschläger für ihre Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung.

Meiner lieben Familie und meinen Freunden danke ich für den uneingeschränkten Rückhalt und regelmäßigen Ansporn zur Fertigstellung der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meiner Freundin Lea für ihre große Geduld und liebevolle Unterstützung.