

Aus der Klinik für Innere Medizin III  
Schwerpunkte Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)  
Im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
An der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Paravalvuläre Lecks nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) –  
Möglicher Nutzen einer Nachdilatation**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Philip Maximilian Niemann**

aus **Kiel**

**Kiel 2017**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Derk Frank
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hans-Heiner Kramer

Tag der mündlichen Prüfung: 08.03.2018

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 09.12.2017

gez.: Prof. Dr. med. Ralph Lucius

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung .....	7
2 Material Methoden:.....	13
2.1 Ethik:.....	13
2.2 Datenerhebung .....	13
2.2.1. Basischarakteristika.....	13
2.2.2. Vorerkrankungen .....	13
2.2.3. Hämodynamische Parameter .....	14
2.2.4. Laborparameter .....	15
2.2.5. Risikoscores .....	15
2.2.6. Prozedurale Parameter.....	16
2.2.7. Postprozedurale Parameter .....	16
2.2.7.1. Aorteninsuffizienz.....	16
2.2.7.2. Komplikationen .....	17
2.3. Kontrolluntersuchungen: .....	18
2.4. Prozedur .....	18
2.4.1. Zugangswege.....	18
2.4.1.1. Transapikal .....	18
2.4.1.2. Transfemorale.....	20
2.4.1.3. Transaortale.....	21
2.4.2. Klappenprothese .....	22
2.5. Statistik .....	23
3 Ergebnisse .....	25
3.1. Charakteristika der Patientenpopulation.....	25
3.1.1. Präprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation .....	25
3.1.1.1. Basischarakteristika .....	25
3.1.1.2. Tabelle 1 (Zugangswege).....	26
3.1.1.3. Vorerkrankungen .....	28

3.1.1.4. Hämodynamische Untersuchungen .....	29
3.1.1.5. Laborparameter: .....	29
3.1.2. Prozedurale Charakteristika der Patientenpopulation .....	30
3.1.3. Postprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation:.....	30
3.1.3.1. Aortenklappenprotheseninsuffizienz:.....	30
3.1.3.2. Tabelle 2 (Patienten mit niedriger (0-1) vs. hoher (2-3) postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz) .....	32
3.1.3.3. Komplikationen: .....	34
3.2. Charakteristika der nachgedehnten Patientenpopulation .....	35
3.3. Tabelle 3 (Patienten mit vs. Patienten ohne nachgedehnte Klappenprothese).....	36
3.4. Ergebnisse des Nachdehnens: .....	38
3.5. Einflussfaktoren auf den Erfolg des Nachdehnens .....	40
3.6. Tabelle 4 (Erfolgreich vs. nicht erfolgreich nachgedehnte Patienten) .....	41
3.7. Überlebensanalysen .....	43
3.7.1. Charakteristika aller verstorbenen Patienten .....	43
3.7.2. Tabelle 5 (Überlebende vs. verstorbene Patienten) .....	45
3.7.3. Risikoscores Ergebnisse .....	47
3.7.4. Kaplan-Meier-Kurven.....	48
3.7.5. Cox Regressionsanalysen .....	54
3.7.6. Tabelle 6 (Übersicht Hazard ratios und Signifikanzniveaus) .....	55
4 Diskussion.....	56
4.1. Zielsetzung .....	56
4.2. Fazit.....	56
4.3. Bedeutung der Aortenklappeninsuffizienz: .....	57
4.4. Risikofaktoren für eine Aortenklappeninsuffizienz .....	57
4.5. Ergebnisse des Nachdehnens .....	57
4.5.1. Erfolg der Prozedur .....	59
4.6. Relevanz von Komplikationen .....	60
4.7. Limitationen dieser Arbeit.....	61

4.8. Ausblick .....	61
5 Zusammenfassung:.....	63
6 Literaturverzeichnis .....	65
7 Abbildungsverzeichnis:.....	76
8 Eigene Publikationen:.....	77
Danksagung .....	78

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
AKS	Aortenklappenstenose
AS	Aortenstenose
BVP	Ballonvalvuloplastie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cTnT	kardiales Troponin T
EKG	Elektrokardiogramm
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hsTnT	hochsensitives Troponin T
KHK	Koronare Herzerkrankung
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NTproBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
PAH	pulmonale arterielle Hypertonie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STS	Society of Thoracic Surgeons
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TAVinTAV	Transcatheter Aortic Valve in Transcatheter Aortic Valve
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium

## 1 Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AKS) ist die häufigste erworbene, zur Operation führende Herzklappenerkrankung und eine Erkrankung des vorwiegend älteren Patienten (1, 2). Aus diesem Grund sind das Erkennen und die effektive Behandlung eine stetig wachsende Herausforderung, auch vor dem Hintergrund des demographischen Wandels der Gesellschaft. Es gibt verschiedene Ursachen, die zu einer Stenosierung der Aortenklappe führen können. Zum einen kann es durch ein immunologisches Mimikri zwischen dem M Protein der Streptokokken und kardialen Proteinen wie dem Vimentin und dem Myosin zu einem postinfektiösen autoimmunen Prozess kommen. Dieser Pathomechanismus liegt dem Rheumatischen Fieber, welches nach Streptokokkeninfektion auftreten kann, zugrunde und hat einen fibrotischen Umbau der Klappe zur Folge. Die konzentrische Fibrose der Klappe mit Verdickung ihrer Taschen sorgt dann für die Stenosierung der Aortenklappe aber auch anderer Klappen, zum Beispiel der Mitralklappe (1, 3). Das Rheumatische Fieber ist aufgrund der frühzeitigen und großzügigen antibiotischen Therapie in den westlichen Industrienationen, ebenso wie einer Veränderung des M Proteins der Streptokokken, eine Seltenheit geworden (4). Zum anderen kommt es zu kalzifizierenden Aortenklappenstenosen, welche heutzutage einen deutlich größeren Anteil ausmachen. Bei dieser Form entstehen Kalkablagerungen im Bereich der Aortenklappe. Die kalzifizierende Aortenklappenstenose weist in ihrer Pathogenese viele Parallelen zu Mechanismen der koronaren Herzkrankheit auf. Es entstehen subendokardiale Lipidablagerungen und eine sich hieraus entwickelnde inflammatorische Reaktion mit Immunzellinvasion. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Kalzifizierung und Plaquebildung (5). Die Risikofaktoren wie Alter, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie und aktive inflammatorische Prozesse treffen sowohl für die koronare Herzkrankheit als auch für die Aortenklappenstenose zu, was durch die Parallelen im Pathomechanismus erklärt werden kann (6). In seltenen Fällen liegen auch andere entzündliche Prozesse einer Stenosierung der Aortenklappe zugrunde. Bis jetzt ist nicht eindeutig geklärt, ob die Häufung und das frühe Auftreten von Aortenklappenstenosen bei Patienten mit einer bicuspiden Aortenklappe eine eigene Erkrankung darstellt oder ob die bicuspide Aortenklappe eine deutlich höhere Anfälligkeit zum Beispiel durch einen turbulenten Fluss für eine kalzifizierende Aortenklappenstenose aufweist (7). Die Aortenklappenstenose ist eine schleichende Erkrankung, die lange Zeit unbemerkt fortschreitet, bis sie plötzlich in einem späten Stadium symptomatisch wird (8, 9). Symptome können Luftnot, Schwindel, schnelle Ermüdbarkeit, thorakale Enge und Synkopen sein. Diese Heterogenität macht die Diagnosestellung nicht immer einfach. Zur Diagnose wird neben der ausführlichen Anamnese und klinischen Untersuchung auch die transthorakale (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) als nicht invasive Untersuchungsmethode verwendet. Mit Hilfe der Klappenöffnungsfläche und

der Flussgeschwindigkeit lässt sich so der Druckgradient als wesentliches Maß für die Stenosierung abschätzen (10). Darüber hinaus wird zur invasiven Diagnostik die Herzkatheteruntersuchung eingesetzt. Diese Untersuchung bietet sowohl die Möglichkeit, den Druck im linken Ventrikel als auch in der Aorta zu messen und auf diese Weise den Gradienten genauer zu bestimmen. Auch ist es möglich, die Klappenöffnungsfläche auszumessen (11). Hinsichtlich einer fortgeschrittenen linksventrikulären Schädigung ist die Klappenöffnungsfläche von großer Bedeutung, da im Krankheitsverlauf ein Pumpversagen zu einem wieder fallenden Druckgradienten führen kann. Patienten in einer solchen „low output, low gradient“ Situation stellen eine besonders gefährdete Patientengruppe dar und man darf sie nicht fälschlicher Weise anhand ihres lediglich geringfügig erhöhten Druckgradienten als leicht betroffen einstufen (12). Des Weiteren kann bei der Herzkatheteruntersuchung der Koronarstatus erhoben werden, um einerseits das operative Risiko zu ermitteln und andererseits die gewonnenen Informationen in die Wahl der Behandlungsstrategie einfließen zu lassen (13, 14). Der Goldstandard der Therapie ist der offen chirurgische Ersatz der stenosierten Herzklappe. Während der Operation wird nach medianer Sternotomie die Aorta geklemmt und der Patient an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Im Anschluss wird die Aorta eröffnet, die native veränderte Klappe entfernt und durch eine einzunähende Prothese ersetzt. Diese Operation birgt einige Risiken wie Nachblutungen, Infektionen und Rhythmusstörungen. Insbesondere durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine können zusätzlich Immunreaktionen bis hin zu einem Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), Gerinnungsstörungen, deliranten Zuständen, Schlaganfällen, Lungenversagen, Herzversagen und Niereninsuffizienzen auftreten (15). Da die Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose im Schnitt über 65 Jahre alt und damit häufig auch multimorbide sind, ist das Operationsrisiko für einige dieser Patienten zu groß. Die Alternative für diese Patienten war lange Zeit die rein medikamentöse Therapie. Die Prognose unter alleiniger medikamentöser Therapie war allerdings sehr schlecht (16).

Die Kohorte B der PARTNER – Studie zeigte, dass bei alleiniger medikamentöser Therapie nach einem Jahr weniger als die Hälfte der symptomatischen Patienten noch am Leben war (16). Ein erster interventioneller Versuch wurde daraufhin mit einer Ballonvalvuloplastie (BVP) durch Cribier im Jahre 1986 unternommen. Dabei wurde die Stenose durch einen über das Gefäßsystem vorgeschobenen Ballon gedehnt und die Klappenöffnungsfläche vergrößert (17). Die anfängliche Begeisterung, endlich eine Therapieoption für inoperable Patienten gefunden zu haben, wich aber schnell der Ernüchterung. Die Ergebnisse waren nicht wie erhofft und brachten keine wesentliche Verbesserung des Langzeitüberlebens mit sich. Die alleinige Ballonvalvuloplastie hatte dann einige Zeit ihren Platz als palliative Ultima Ratio Therapie bei inoperablen Patienten (18-20). Es hatte bereits Jahre zuvor experimentelle Versuche gegeben, Herzklappen über Stents einzubringen. Diese Versuche mündeten aus



ganz unterschiedlichen Gründen nicht in eine klinische Anwendung. Da auch die Ballonvalvuloplastie als isoliertes Verfahren ebenfalls nicht die gewünschten Ergebnisse erzielte, konzentrierte sich die Forschung auf eine verbindende Weiterentwicklung beider Verfahren (21-23). Im Jahre 2000 ist dann das erste Mal eine biologisch nachgebildete Klappe über einen Stent in Pulmonalkappenposition in einen Menschen implantiert worden. Die Klappe wurde einem zwölfjährigen Jungen nach bereits durchgeführtem chirurgischen Klappenersatz mit vier Jahren bei angeborener Pulmonalatresie erfolgreich implantiert (24). Am 16.04.2002 fand dann die erste Implantation einer TAVI in Aortenklappenposition statt. Diese fand noch über eine venöse Punktion mit anschließender Punktion des Septums und orthograde Implantation statt. Aufgrund seiner erheblichen Komorbiditäten und der schlechten Ausgangssituation verstarb der Patient 17 Wochen nach Implantation an einer Infektion (25). Im Anschluss an diese erste, dennoch erfolgreiche Implantation wurden die Initial Registry of Endovascular Implantation of Valves in Europe trial (I-REVIVE) Studie und Registry of Endovascular Critical Aortic Stenosis Treatment trial (RECAST) Studie ins Leben gerufen, die mit einer kleinen Patientenzahl zeigen konnten, dass die Implantation einer stentbasierten Klappe eine gute Option für inoperable Patienten ist (22, 26). Diese Tendenz konnte später noch durch die wesentlich umfangreichere Kohorte B der PARTNER – Studie untermauert werden. Dazu wurden 358 inoperable Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose in zwei Studienarme randomisiert. Die Patienten des einen Armes bekamen eine konservative Behandlung mit Medikamenten, während die Patienten des anderen Studienarms mit einer TAVI versorgt wurden. Als scharfer Endpunkt wurde der Tod der Patienten gewählt. Nach einem Jahr zeigte sich hoch signifikant mit einem p-Wert  $<0,001$ , dass der konservative Arm mit einer Sterberate von 50,7% dem TAVI Arm mit einer Sterberate von 30,7% unterlegen ist. Dies war der endgültige Beweis für den Nutzen von TAVI bei inoperablen Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose (16). Diese eindeutigen Ergebnisse warfen die Frage auf, ob der Goldstandard des offen chirurgischen Aortenklappenersatzes (AKE) so seine Gültigkeit behalten sollte oder ob die TAVI gar eine Alternative für weitere Patientengruppen darstellt. Mit Hinblick auf Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko wurde dieser Frage in der Kohorte A der PARTNER – Studie nachgegangen. Für die Studie haben 699 Patienten randomisiert entweder offen chirurgisch oder kathetergestützt eine neue Aortenklappenprothese implantiert bekommen. Auch bei dieser Studie wurde der Tod der Patienten als Endpunkt für die Analyse gewählt. Die 30-Tages-Mortalität unterschied sich mit 3,4% in der TAVI Gruppe nicht signifikant von der chirurgischen Gruppe mit 6,5%. Auch nach einem Jahr zeigte sich mit einer Sterberate von 24,2% in der TAVI Gruppe im Verhältnis zu 26,8% in der chirurgischen Gruppe hoch signifikant keine Unterlegenheit des neuen Verfahrens für Hochrisikopatienten. So wurde die TAVI auch für Patienten mit hohem Operationsrisiko eine ebenbürtige Behandlungsmethode (27). Parallel

und insbesondere im Anschluss an diese Entwicklung wurden weitere Untersuchungen durchgeführt, um den Fragen nachzugehen, ob es Faktoren gibt, die den Prozedurerfolg und das Patientenüberleben vorhersagen und verbessern können. So zeigte sich, dass sowohl an der Zugangsstelle, als auch auf dem Weg durch die großen Arterien im Verhältnis zur Operation mehr Gefäßkomplikationen auftraten (16, 28, 29). Auch war die Rate an Schlaganfällen bei TAVIs im Verhältnis zum operativen Vorgehen höher. So hatte in der PARTNER-Studie binnen 30 Tagen ein Anteil von 3,8% der Patienten, die mit einer TAVI versorgt worden waren, einen Schlaganfall. Demgegenüber war die Rate der Schlaganfälle mit 2,1% der Patienten in der operativen Gruppe geringer (16, 29). Durch die implantierte Klappe kann besonders bei älteren Patientinnen mit tief abgehenden Koronarostien und schmalem Aortenbulbus eine Koronarobstruktion entstehen. Diese kommt in weniger als einem Prozent der Fälle, also sehr selten, vor, ist dafür aber eine schwere Komplikation, die sofortiges Handeln erfordert (30, 31). Als weitere sehr seltene Komplikationen kann es zu Annulus-, Aorten- oder Ventrikelrupturen kommen. Diese führen dann zu einer Herzbeuteltamponade, welche je nach Quelle mit einer Häufigkeit von 1,5-7% der Patienten angegeben wird (26, 32, 33). Wie auch beim konventionell-operativen Klappenersatz können bei der TAVI durch die räumliche Nähe der Klappenebene, zum Atrioventrikularknoten des Herzreizleitungssystems Irritationen und auch langfristige Schädigungen zurückbleiben. Diese können sich in AV-Blockierungen aller Grade bis hin zur totalen AV-Dissoziation zeigen. Während des Eingriffs und im direkten Anschluss an die Prozedur wird diese Komplikation über eine Ventrikelstimulation mit den für das sog. „rapid pacing“ eingeschwemmten Schrittmacherkabeln therapiert. Je nach Studie erholt sich der AV Knoten in 0-34% (Median 9,7%) der Fälle nicht und die Versorgung mit einem implantierten Schrittmachersystem wird notwendig (34). Prädiktive Faktoren für diese Komplikation sind sowohl der Gebrauch einer selbstexpandierenden Corevalve® Prothese - im Vergleich zu einer ballonexpandierbaren Edwards-Sapien® Prothese - als auch ein vorbestehender Rechtsschenkelblock (35, 36).

Die im Verhältnis zur Operation für die TAVI charakteristische Komplikation ist eine relevante, meist paravalvuläre Insuffizienz der implantierten Klappe (37, 38). Je nach Studie und Klappentyp tritt sie in 4,1% bis zu 18,3 % der Fälle auf (39). Die Insuffizienz ist eine sehr wichtige und daher auch dieser Arbeit zugrundeliegende Komplikation, da sie einen wichtigen Prädiktor für das Langzeitüberleben der Patienten darstellt (38, 40-45). Es kann auf zwei verschiedene Arten zu einer Insuffizienz kommen. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass die implantierte Klappe nicht vollständig schließt und während der Diastole ein Rückstrom von Blut durch die Klappenprothese entsteht. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die implantierte Klappe zu groß ist und sich der Stent, auf dem sie sitzt, nicht vollständig entfalten kann. In der Folge können sich auch die funktionell wichtigen, nachgebildeten Taschen nicht voll entfalten, was besonders zentral zu einem mangelhaften Verschluss führt, der sich in

einem zentralen Jet zeigt. Zum anderen zeigt sich noch wesentlich häufiger ein paravalvulärer Rückstrom von Blut aus der Aorta in den linken Ventrikel. Man ging früh davon aus, dass dieser dadurch entsteht, dass die native verkalkte Klappe nicht wie bei der Operation reseziert wird, sondern nach der Prozedur zwischen Aortenwand und dem Klappenstent verbleibt. Je nach Ausmaß der Verkalkung schafft der Kalk Hohl- und Zwischenräume, durch die sich das Blut dann den Weg aus der Aorta zurück in den Ventrikel sucht (46-48). Als weiterer Faktor stellte sich die Implantationshöhe heraus. Bereits leichte Abweichungen von der optimalen Implantationshöhe führen schnell zu signifikanten paravalvulären Insuffizienzen (49). Aufgrund des häufigen Auftretens der Insuffizienzen und der Bedeutung für das Überleben der Patienten bestand schon früh das Bestreben, die Aorteninsuffizienz der TAVI vorhersagen zu können und prädiktive Marker zu identifizieren. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Phänomen besonders von dem Grad der Kalzifizierung der nativen Aortenklappe abhängig ist (47, 50-54). Dieser Kalzifizierungsgrad ist besonders gut durch eine Computertomographie (CT) zu detektieren (50). Wichtiger für den Behandlungserfolg waren dann aber die sich anschließenden Bemühungen, die gewonnenen Erkenntnisse zu den Ursachen in die Verbesserung der Therapie zu integrieren und so das Auftreten einer Aortenklappeninsuffizienz zu reduzieren. Hierzu gab es verschiedene Ansätze. Besonders die Bestimmung des Aortenwurzeldiameters mittels CT und dreidimensionaler transösophagealer Echokardiographie erwies sich als Erfolg versprechend. Die Studien zeigen jedoch keine eindeutige Überlegenheit eines der beiden Verfahren (47, 55-60). Auch wurden erfolgreich Versuche unternommen, Klappen mit einem leichten „oversizing“, also einem etwas größeren, als dem nativ gemessenen Diameter, zu implantieren, um durch den sich ergebenden erhöhten radialen Druck den Kalk besser in die Aortenwand drängen zu können (55, 61). Wieder andere Arbeiten versuchten durch eine bessere axiale Kontrolle die Devicestabilität zu erhöhen und so die Präzision bei der Implantation zu verbessern. Die axiale Kontrolle ist zum einen abhängig von der Länge des Kathetersystems. Je kürzer das System ist, umso höher ist die erreichte Stabilität. Zum anderen ist bedingt durch die 180 Grad Kurve im Aortenbogen, besonders beim transfemorale Zugang, die Stabilität geringer als bei den thorakalen Zugängen (62). Neuere Ansätze zeigen, dass eine Implantation der TAVI ohne vorangegangene Ballonvalvuloplastie eine sichere und effiziente Variante ist, die gleichzeitig das Auftreten der Aorteninsuffizienz verringert (63-66). Alle diese Ansätze beschäftigen sich aber mit der Prävention einer Aorteninsuffizienz durch Optimierung der Vorbereitung, der Klappenauswahl und der Implantationstechnik. Die sich darüber hinaus ergebende Frage ist, wie Patienten geholfen werden kann, die trotz aller dieser präventiven Maßnahmen eine Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation aufweisen. Viele Arbeiten vermuten eine Verbesserung durch ein Nachdehnen des Klappenstents. Dieses Verfahren ist weit verbreitet und wird regelhaft angewandt, doch ist die Datenlage bis jetzt nicht sehr aussagekräftig und

auch nicht einheitlich in der Bewertung der Risiken. Es konnte in einer kleinen Patientengruppe mit 21 Patienten, die einem Nachdehnen unterzogen wurden, von Lasa et al. gezeigt werden, dass durch ein Nachdehnen eine Verbesserung der Aorteninsuffizienz erreicht werden kann (67). Offen blieb aber, ob diese Daten auf alle Klappenarten und Implantationssituationen anwendbar sind. Auch war die Zahl der untersuchten Patienten zu gering, um sicher seltene Komplikationen detektieren zu können. Eine weitere Studie von Nombela-Franco et al. zeigte an 59 Patienten mit nachgedehnten Klappenprothesen ebenfalls, dass eine Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz möglich ist. Von Nombela-Franco et al. wurde aber im Gegensatz zu Lasa et al. ein deutlich erhöhtes Risiko für neurovaskuläre Ereignisse nach einem Nachdehnen postuliert (68). Eine Aussage über die Sicherheit konnte also nicht vollumfänglich gemacht werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Auftreten und die Behandlungsstrategien einer Aortenklappeninsuffizienz für das Kieler Patientenkollektiv zu untersuchen. Zu diesem Zweck soll diese Arbeit die Relevanz der Aortenklappeninsuffizienz für das Kieler Patientenkollektiv zeigen. Zusätzlich dazu soll das Risikoprofil, eine Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation zu bekommen, untersucht und mit dem anderer Studien verglichen werden, um so spezifische lokale Risikogruppen zu identifizieren. Darauf aufbauend ist diese Untersuchung darauf ausgerichtet, mehr Entscheidungssicherheit für die Therapie einer nach der Implantation auftretenden Aortenklappeninsuffizienz zu schaffen. Das Nachdehnen der implantierten Klappe, als die am häufigsten angewandte Methode zur Reduktion der Insuffizienz, steht daher im Mittelpunkt dieser Untersuchung. Es soll an einer größeren Zahl Patienten geprüft werden, ob ein Nachdehnen zu einer Verbesserung der Insuffizienz führt. Auch soll durch die größere Anzahl nachgedehnter Patienten eine bessere Aussagekraft über die Häufigkeit von Komplikationen, die direkt mit dem Nachdehnen assoziiert sind, getroffen werden können. Die Ergebnisse sollen durch die Gegenüberstellung des Nutzens und der Häufigkeit von Komplikationen eine größere Sicherheit bei der Indikationsstellung und Durchführung eines Nachdehnens der Klappenprothese schaffen.

## 2 Material Methoden:

### 2.1 Ethik:

Die Durchführung dieser Arbeit orientierte sich zu jeder Zeit an den geltenden ethischen und moralischen Grundsätzen medizinischer Forschung. Zu diesem Zweck wurde zu jedem Zeitpunkt auf den Inhalt der Vorgaben der Deklaration von Helsinki in der Fassung von 2013 geachtet. Darüber hinaus wurden die einzelnen Teile des Forschungsvorhabens der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorgelegt und von ihr genehmigt. Die entsprechenden Aktenzeichen der Ethikvoten sind: D529/16, D463/14, A174/09.

### 2.2 Datenerhebung

Diese Arbeit basierte auf einem Patientenkollektiv von 406 Patienten. Die Patienten wurden in der Zeit von 2008 ab der ersten TAVI im UKSH Kiel bis zum Zeitpunkt der Analysen Ende 2013 in das Kieler TAVI Register eingeschlossen. Bei 90 Patienten geschah dies retrospektiv. Der überwiegende Teil von 316 Patienten wurde hingegen prospektiv durch Doktorandinnen und Doktoranden der „Kieler-TAVI-Arbeitsgruppe“ eingeschlossen. Erhoben wurden die Daten anhand von persönlichen Gesprächen mit den Patienten, sowie durch Recherche in der elektronischen Patientenakte. Hierbei wurden die Daten der Programme AGFA HealthCare-Orbis®, THGQims® (Universitätsklinikum Münster) und General Electrics Carddas ausgewertet.

#### 2.2.1. Basischarakteristika

Die Aufnahmeuntersuchung, direkt vor der Prozedur, lieferte die Basischarakteristika wie Alter und BMI. Durch die zeitliche Nähe sollte ein möglichst genaues Abbild der Werte zum eigentlichen Implantationszeitpunkt sichergestellt werden. In vereinzelt Ausnahmen, besonders bei Notfällen, wurden auch Werte von zuweisenden Kliniken übernommen.

#### 2.2.2. Vorerkrankungen

Die Vorerkrankungen wurden sowohl durch die anamnestischen Angaben der Patienten, als auch durch vorliegende Briefe erhoben. Zu diesem Zweck wurden auch Arztbriefe vorangegangener Aufenthalte in der Herzchirurgie oder der Klinik für Innere Medizin des UKSH ausgewertet. Darüber hinaus wurden auch Diagnosen ausgewertet, die erst im Rahmen der Evaluation vor der TAVI gestellt wurden. Eine Vorerkrankung wurde dann angenommen, wenn sie mindestens einmal plausibel in den Unterlagen vorkam. Da alle erhobenen Erkrankungen einen chronischen Verlauf zeigen, wurde nicht von der Möglichkeit einer Heilung ausgegangen. Das Augenmerk lag besonders auf den Vorerkrankungen, die auch im Verlauf zur Bestimmung der Risikoscores benötigt wurden und daher auch einen

nachgewiesenen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten hatten. Dabei wurden alle Formen des Diabetes mellitus unabhängig ihrer derzeitigen Therapie berücksichtigt. Des Weiteren ging das Vorhandensein einer Dyslipidämie und einer arteriellen Hypertonie in die Auswertungen ein. Der kardiovaskuläre Status wurde sowohl durch die NYHA-Klassifikation als auch über die Erfassung einer vorbekannten KHK erhoben. Eine KHK wurde ab einer mindestens 50%igen Stenose eines der drei Koronargefäße angenommen. Zu den vorangegangenen kardiochirurgischen Eingriffen wurden alle Eingriffe, auch solche die keinen Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine nötig gemacht hatten, gezählt. Ein Vorhofflimmern wurde ab einem permanenten Vorhofflimmern berücksichtigt. Der Gefäßstatus der Patienten wurde sowohl über die neurovaskulären Ereignisse als auch über eine vorbestehende periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ermittelt. Zu den neurovaskulären Ereignissen wurden sowohl eine vorangegangene Transitorische Ischämische Attacke (TIA) als auch ein stattgehabter Schlaganfall gezählt. Eine pAVK wurde angenommen, wenn es eine ischämiebedingte Claudicatio intermittens, eine gefäßverschlussbedingte Amputation, eine mindestens 50%ige Stenose einer Arteria Carotis oder eine andere operative Gefäßintervention gegeben hatte.

### 2.2.3. Hämodynamische Parameter

Bei den hämodynamischen Parametern wurden solche bevorzugt berücksichtigt, die bei Untersuchungen im UKSH erhoben wurden. Ein Teil der Patienten wurde allerdings durch zuweisende Kliniken evaluiert, so dass es keine Voruntersuchungen zu den hämodynamischen Parametern im UKSH gab. In diesen Fällen wurden die Parameter der zuweisenden Kliniken übernommen. Die hämodynamischen Parameter wurden zum Teil durch echokardiographische Untersuchungen und zum Teil im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung erhoben. Echokardiographisch wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der pulmonalarterielle Druck und die präprozeduralen kardialen Klappeninsuffizienzen außer der Aortenklappeninsuffizienz ermittelt. Im Rahmen der präprozedural standardisiert durchgeführten Herzkatheter Untersuchung wurde hingegen der Aortic-Valve-Gradient erhoben. Die Aortenöffnungsfläche wurde vorzugsweise aus echokardiographischen Befunden bestimmt. In Fällen, in denen diese Daten nicht zur Verfügung standen, wurden vereinzelt Werte aus Herzkatheterbefunden ergänzt. Die Aortenklappeninsuffizienz wurde sowohl echokardiographisch als auch im Rahmen der Aortographie während der Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Für die Tabellen und Auswertungen wurden aber zur besseren Vergleichbarkeit die Werte aus der Herzkatheteruntersuchung herangezogen, da auch die peri- und postprozeduralen Bestimmungen der Aortenklappeninsuffizienz auf diese Weise erfolgten.

#### 2.2.4. Laborparameter

Auch für die laborchemischen Parameter wurden solche Werte bevorzugt berücksichtigt, die im UKSH eigenen Labor erhoben wurden. Es wurde aber auch hier auf externe Werte zurückgegriffen, wenn diese vergleichbar analysiert wurden und nicht älter als 14 Tage waren. Der überwiegende Teil wurde aber aus einer Blutentnahme, die anlässlich der Aufnahme zur TAVI abgenommen wurde, bestimmt. Besonders die Bestimmung von kardialen Biomarkern entfiel in Einzelfällen in dieser Analyse, wenn ein Klinikaufenthalt zur TAVI Evaluation weniger als eine Woche zurücklag. In diesen Fällen wurden die Werte des vorangegangenen Aufenthalts übernommen. Die Auswahl der Laborparameter orientierte sich an der Aussagekraft hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten und dem erwarteten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. So wurde zur Bestimmung der Sauerstofftransportkapazität der Hämoglobinwert ermittelt (69). Als Hinweis auf eine akute Infektion oder einen chronischen konsumierenden Prozess wurde das C-reaktive Protein (CRP) bestimmt. Besonders als Marker einer chronischen Entzündungsreaktion wurde es bereits als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben und ging daher auch in diese Auswertung mit ein (70). Die Nierenfunktion war ein weiterer Faktor, der wesentlichen Einfluss auf das Risikoprofil der Patienten hatte (71). Aus diesem Grund wurde der Kreatininwert, einmal als absoluter Wert und einmal die unteren drei Quartile, dem oberen Quartil gegenübergestellt, analysiert. Darüber hinaus wurde auch die mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel abgeschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) analysiert. Es wurde dabei eine Einteilung in vier Stadien der Niereninsuffizienz in Anlehnung an die 6 Stadien der KDOQI und KDIGO verwendet. Patienten der Stadien G5 und G4 wurden mit einer GFR unter 30 ml/min zu einer Gruppe 1 mit einer hochgradig eingeschränkten Nierenfunktion zusammengefasst. Patienten der Stadien G3b wurden mit einer GFR zwischen 30 und 45 ml/min zu einer Gruppe 2 zusammengefasst, was einer moderaten Niereninsuffizienz entspricht. Patienten, die eine GFR zwischen 45 und 60 ml/min hatten, also einem Stadium G3a entsprachen, wurden mit leichter Funktionseinschränkung der Gruppe 3 zugeordnet. Eine ermittelte GFR über 60 ml/min, also Patienten mit einem Stadium G1 oder G2, wurden zusammen in die Gruppe 4 der Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung eingegliedert. Als spezifische kardiale Marker mit Einfluss auf das Überleben der Patienten wurden das hsTNT und das NTproBNP analysiert (72-75). Dies geschah sowohl für die absoluten Werte als auch für eine Gegenüberstellung der unteren drei mit dem obersten Quartil der Werte.

#### 2.2.5. Risikoscores

Die für die Analysen verwendeten Risikoscores wurden, zur besseren Vergleichbarkeit, alle durch die Doktorandinnen und Doktoranden der „Kieler-TAVI-Arbeitsgruppe“, mit Hilfe von Programmen bestimmt. Es wurde der „Society of Thoracic Surgeons-Score“ (STS-Score)

bestimmt. Er beschreibt die Morbidität und Mortalität von erwachsenen Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen binnen der ersten Tagen in Prozent. Ein STS-Score von  $\geq 10$  steht für eine Wahrscheinlichkeit von  $\geq 10\%$  bei einem herzchirurgischen Eingriff binnen der ersten 30 Tage zu sterben und ist gleichbedeutend mit einem hohen operativen Risiko. Ein über den STS-Score bestimmtes hohes operatives Risiko ist eine Indikation zur primären Versorgung mit einer TAVI. Darüber hinaus wurden die Patienten mit einem STS-Score von  $\geq 10\%$  in einer Kategorie zusammengefasst und den Patienten mit einem kleineren Wert gegenübergestellt (76, 77). Ein weiterer Score ist der European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE), der wie der STS-Score ein statistisches Instrument ist, auf der Grundlage von Patientendaten das Risiko der 30-Tages-Mortalität von herzchirurgischen Eingriffen abzuschätzen (77, 78). Ein EuroSCORE von  $\geq 20$  ist ebenfalls eine Indikation, den Goldstandard des offenchirurgischen Aortenklappenersatzes zugunsten einer TAVI zu verlassen. Der dritte erhobene Risikoscore war der EuroSCORE II, die Weiterentwicklung des EuroSCORE. Er beschreibt ebenfalls die 30-Tages-Mortalität, ist aber noch nicht als Indikation für eine TAVI evaluiert und in die Leitlinien integriert worden (77, 78). Auch für den EuroSCORE und den EuroSCORE II fand eine Kategorisierung statt. Beim EuroSCORE wurde ein Wert  $\geq 20$  zu einer Kategorie zusammengefasst und der Gruppe mit niedrigerem Wert gegenübergestellt. Für den EuroSCORE II wurden die Patienten anhand ihrer Werte in Quartile eingeteilt und dann die drei niedrigeren mit dem höchsten Quartil verglichen.

#### 2.2.6. Prozedurale Parameter

Die prozeduralen Parameter wurden sowohl den Herzkatheterbefunden als auch den herzchirurgischen Operationsberichten entnommen. Für die Prozedurdauer wurde bei den herzchirurgischen Patienten die Schnitt-Naht-Zeit ermittelt und für die kardiologischen Patienten die Zeit von Punktionsbeginn bis zum Gefäßverschluss. In Fällen einer doppelten Dokumentation, also dem Vorhandensein eines Herzkatheterbefundes und eines Operationsberichtes, wurden bei widersprüchlichen Angaben für transfemorale Implantationen bevorzugt die Daten aus den Herzkatheterbefunden und für transaortale oder transapikale Prozeduren bevorzugt die Daten des Operationsberichtes in die Auswertungen eingeschlossen.

#### 2.2.7. Postprozedurale Parameter

##### 2.2.7.1. Aorteninsuffizienz

Zur genauen Bestimmung der Aorteninsuffizienz während der einzelnen Schritte der Prozedur und direkt im Anschluss wurden die Videoaufzeichnungen der Untersuchung Ärzten zur Befundung vorgelegt, die nicht an der Prozedur beteiligt waren. Diese kannten den Patientenverlauf nicht. Es wurde die Aortenklappeninsuffizienz vor Implantation, direkt nach Implantation, wenn stattgefunden nach einem Nachdehnen und, wenn darüber hinaus nötig



geworden, nach einer TAVinTAV-Prozedur bestimmt. Bei einer TAVinTAV-Prozedur wird eine zweite Klappenprothese in die bereits implantierte Prothese eingebracht. Die je nach Verlauf der Untersuchung als letztes bestimmte Aortenklappeninsuffizienz ging gleichzeitig als Ergebnis der Prozedur in die Auswertungen ein.

Die Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz orientierte sich an den Vorgaben der ACC/AHA Empfehlungen aus 2006. Die Einteilung wurde in 4 Kategorien vorgenommen. Grad 0 stand dabei für eine komplett suffiziente Klappe ohne einen sichtbaren Kontrastmittelreflux. Ab einem minimalen Kontrastmittelreflux in den linken Ventrikel (LV), der nur die Klappenebene betrifft und für keine komplette Kontrastierung des LV sorgt, wurde ein Grad 1 befundet. Für eine Aortenklappeninsuffizienz vom Grad 2 musste der Kontrastmittelreflux bis zur Mitte des LV reichen und die Kontrastierung des gesamten LV durfte allenfalls nach mehreren Herzzyklen, dann aber auch nur mit geringerer Dichte als in der Aorta, zu sehen sein. Eine Insuffizienz Grad 3 wurde bei Patienten mit Kontrastmittelreflux bis zur Herzspitze und dabei gleicher Kontrastmitteldichte in der Aorta und dem kompletten LV diagnostiziert. Grad 3 ist somit eine Zusammenfassung aus G3 und G4 nach der ACC/AHA Empfehlung (79).

#### *2.2.7.2. Komplikationen*

Mögliche aufgetretene Komplikationen wurden aus den Entlassungsbriefen entnommen. Da die Patienten häufig nicht die gesamte Zeit, in der relevante prozedurassoziierte Komplikationen auftreten können, in der Klinik waren, wurden diese Daten durch Informationen aus Entlassungsbriefen der Rehabilitationskliniken und den Arztbriefen der Kontrolluntersuchungen ergänzt. Auch Informationen, die während Telefonaten mit den Patienten oder Angehörigen gesammelt wurden, flossen mit in die Auswertungen ein. Die Auswahl der untersuchten Komplikationen wurde anhand der VARC-Kriterien getroffen. Es wurden ebenfalls die Definitionen übernommen (80, 81). Es wurde in dieser Arbeit besonders auf die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation geachtet, da die räumliche Nähe der Implantationsstelle zum AV-Knoten nicht selten eine höhergradige Blockierung desselben verursacht, welche im Anschluss mit Hilfe eines permanenten Schrittmachers therapiert werden muss. Eine bis jetzt nicht befriedigend geklärte Frage ist, ob das Nachdehnen der Klappe, welches eine zusätzliche mechanische Irritation des AV-Knotens bewirkt, einen negativen Einfluss auf die Häufigkeit einer solchen höhergradigen AV-Blockierung hat. Als therapiebedürftig galt in dieser Untersuchung eine AV Blockierung ab einem AV Block II° Typ Mobitz. Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist diese in 0-34% (Median 9,7%) der Fälle zu erwarten und tritt besonders bei dem Gebrauch einer selbst expandierenden Corevalve® Prothese und einem vorbekannten Rechtsschenkelblock auf (34-36). Ebenfalls wurde ein besonderes Augenmerk auf das Auftreten von Schlaganfällen gelegt, da man von einem

gesteigerten Risiko für Schlaganfälle durch das "rapid pacing" ausgeht und durch ein Nachdehnen sowohl die Anzahl als auch die gesamte Zeit des „rapid pacings“ gesteigert wird (82). Dabei sind nicht die absoluten Werte gemeint, sondern die individuelle Steigerung durch den Entschluss, ein Nachdehnen durchzuführen. Ein weiterer wesentlicher Faktor, der das Überleben der Patienten gefährdet, ist das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Blutung (83). Darüber hinaus ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer behandlungsbedürftigen Blutung auch signifikant mit der Prozedurzeit assoziiert (84). Vor dem Hintergrund der durch ein Nachdehnen verlängerten Untersuchungszeit besteht daher die Möglichkeit einer ebenfalls erhöhten Behandlungsbedürftigkeit wegen einer Blutung, was diese Arbeit ebenfalls versucht zu beantworten. Die 30-Tages-Mortalität, die Gesamtmortalität und die postprozedurale Aorteninsuffizienz werden in eigenen Kapiteln besprochen.

### 2.3. Kontrolluntersuchungen:

Der Verlauf der Patienten wurde im klinischen Alltag durch jährliche Nachuntersuchungen im UKSH verfolgt. Bei Patienten, die sich nicht in entsprechender Routinekontrolle befanden und eine entsprechende Einwilligung vorlag, nahmen Mitglieder der „Kieler-TAVI-Arbeitsgruppe“ jährlich telefonischen Kontakt zu den Patienten auf. Im Rahmen dieser Gespräche wurden erste Informationen erfragt, sowie der Versuch unternommen, mit den Patienten einen Termin für die Kontrolluntersuchung abzustimmen. Patienten, die nicht an einem solchen Termin in der implantierenden Klinik interessiert waren, ermöglichten in allen Fällen, die Nachsorgeuntersuchungsergebnisse des behandelnden Arztes anzufordern. Im Rahmen einer Kontrolluntersuchung wurde neben der ausführlichen Anamnese, der körperlichen Untersuchung, einer Blutuntersuchung und den technischen Untersuchungen, bestehend aus EKG und TTE, besonders der Verlauf möglicher aufgetretener Komplikationen und Anzeichen für eine Fehlfunktion der Klappe abgefragt.

### 2.4. Prozedur

#### 2.4.1. Zugangswege

Zu Beginn des Untersuchungszeitraumes standen sowohl der transfemorale als auch der transapikale Zugang zur Verfügung. Im Verlauf wurde im Herbst 2012 das Behandlungsspektrum durch den direkt-transaortalen Zugang erweitert. Die Entscheidung über die Art des Zugangs traf in Kiel das Heart-Team. Dieses ist ein interdisziplinäres Team aus Kardiologen und Herzchirurgen, die anhand der ausführlichen Voruntersuchungen und der individuellen Krankengeschichte den für den Patienten besten Zugangsweg auswählen.

##### 2.4.1.1. *Transapikal*

Bei der Implantation der TAVI über einen transapikalen Zugang, also einem direkten Zugang über die Spitze des linken Ventrikels, liegt der Patient in Rückenlage auf dem Operationstisch.

Der Patient befindet sich in Intubationsnarkose und die Vitalwerte werden von dem anwesenden Team, bestehend aus einem Anästhesisten und einer anästhesiologischen Fachpflegekraft, überwacht. Nach der Vorbereitung des Operationsgebietes durch Abdecken mit sterilen Tüchern und der Durchführung einer Hautdesinfektion, wird eine antero-laterale Minithorakotomie durchgeführt. Es erfolgt eine sorgfältige Präparation durch alle anatomischen Schichten bis zum Epikard, der äußeren Haut des Herzmuskels. Vor Eröffnung des Ventrikels wird eine Naht für den späteren Verschluss vorgelegt. Als weiterer Schritt der Vorbereitung erfolgt eine arterielle und venöse Punktion der Leistengefäße. Über die Arteria femoralis wird dann ein Pigtailkatheter retrograd durch die Aorta vor die Aortenklappe gelegt. Dieser Katheter ermöglicht während der einzelnen Schritte der Prozedur die Durchführung einer Aortographie zur Bestimmung des linksventrikulären Auswurfs, dem Erkennen einer Aortenklappeninsuffizienz und gibt mögliche Hinweise auf eine Verlegung eines Koronarostiums. Über die venöse Punktion wird ein Schrittmacher eingeschwenkt, der sowohl für das benötigte "rapid pacing" während der Prozedur genutzt wird als auch beim Auftreten einer bradykarden Rhythmusstörung zur sofortigen Therapie eingesetzt werden kann. Nach Abschluss der Vorbereitungen wird dann über einen Schnitt im linken Ventrikel ein Kathetersystem eingebracht und antegrad durch die native Aortenklappe bis in die Aorta vorgeschoben. Das System wird so ausgerichtet, dass der Ballon für die Ballonvalvuloplastie auf Höhe der nativen Klappe zu liegen kommt. Der Ballon wird dann mittels Kontrastmittel-Wasser-Gemischs aufgepumpt und sprengt so die native Klappe und vergrößert die Klappenöffnungsfläche, die Klappenbestandteile bleiben dabei alle vor Ort. Dieser Schritt wird unter "rapid pacing", also einer künstlich erhöhten Schlaggeschwindigkeit des Herzens mit etwa 180 Schlägen pro Minute, durchgeführt, damit der Auswurf des Herzens möglichst gering ist und so die Wahrscheinlichkeit des Verrutschens der Instrumente, insbesondere des Ballons, minimiert wird. Die Kontrolle des Ergebnisses erfolgt mittels Aortographie. Direkt im Anschluss wird der noch zusammengefaltete Stent mit der biologischen Klappe auf einem Ballon auf dem gleichen Weg wie der erste Ballon in Aortenklappenposition gebracht. Unter erneutem "rapid pacing" wird der Ballon aufgepumpt und so die TAVI entfaltet. Der Stent der neu implantierten Klappe verdrängt dabei die alten Klappenbestandteile in die Aortenwand und die biologische Klappe übernimmt die Funktion. Im Anschluss an die Implantation erfolgt eine erneute Aortographie zur Abschlusskontrolle. Hier wird besonders auf eine Insuffizienz der neu implantierten Klappe geachtet. Zum einen besteht die Möglichkeit, dass es eine ungleichmäßige Verteilung der verkalkten Anteile der nativen Klappe um den Stent gibt und es dadurch zu einem paravalvulären Leck kommt, zum anderen besteht die Möglichkeit einer nicht optimal schließenden Klappe mit zentralem Jet in den linken Ventrikel. Auf Grund der bekannten prognostischen Bedeutung wird direkt im Anschluss der Implantation das Ergebnis im anwesenden Team besprochen und bei einer Insuffizienz die Entscheidung für oder gegen

ein Nachdehnen der TAVI aktiv getroffen. Im Falle eines Nachdehnens wird unter erneutem "rapid pacing" die Klappe mit demselben Ballon, aber größerem Füllvolumen (bei den Klappen der Edwards-Sapien-Familie typischerweise +2ml), oder aber einem größeren Ballon erneut gedehnt. Dies soll ein weiteres Entfalten und damit eine bessere Funktion der Prothese und ein besseres Einpassen des Stents in die Wand und damit die Reduktion von paravalvulären Lecks bewirken. Nach erneuter Kontrolle mittels Aortographie wird der Abschlussbefund erhoben. Es erfolgt das Entfernen aller Katheter und nach Blutstillung der schichtweise Wundverschluss. Der Schrittmacher wird belassen. Der Patient wird mit einer Thoraxdrainage versorgt und auf eine herzchirurgische Intensivstation verbracht.

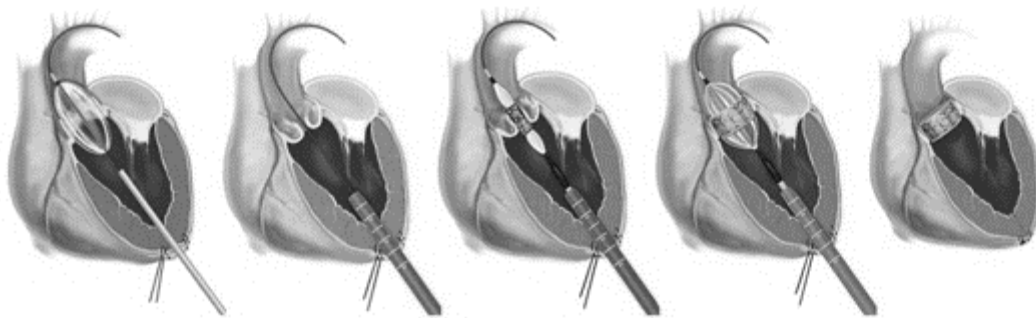


Abbildung 1 (Transapikale TAVI Prozedur)

(Quelle: <http://www.isarherzzentrum.de/sites/default/files/u6/TAVI%20transapikal.jpg>)

#### 2.4.1.2. Transfemoral

Der Patient wird bei der Versorgung über einen transfemorale Zugang auf dem Rücken gelagert und befindet sich entweder in Intubationsnarkose oder wenn möglich in Analgosedierung. Er wird wie beim transapikalen Zugang anästhesiologisch überwacht und betreut. Es erfolgt die Hautdesinfektion mit steriler Abdeckung der Leiste. Es wird auch in diesem Fall über eine venöse Punktion ein Schrittmacher eingeschwenkt. Über eine arterielle Punktion wird in Seldinger-Technik auch bei dieser Methode wieder ein Pigtailkatheter vor die Aortenklappe geführt. Auf der Gegenseite wird entweder über eine direkte Punktion oder eine vorherige chirurgische Freilegung ein Zugang über eine Schleuse zur Arteria Femoralis geschaffen. Über diesen wird dann zuerst das System für die Ballonvalvuloplastie vorgeschoben und unter "rapid pacing" die native Klappe gedehnt. Es erfolgt auch hier eine Aortographie zur Kontrolle. Im Anschluss wird auf diesem Weg die zu implantierende Klappe auf einem Ballon retrograd durch die Aorta bis in Aortenklappenposition vorgeschoben. Wenn die Klappe in der gewünschten Implantationsposition ist, wird unter erneutem "rapid pacing" der Ballon aufgeblasen und der Stent mit der Klappe implantiert. Das Vorgehen bezüglich der Kontrolle des Implantationsergebnisses und der sich daraus ergebenden Konsequenzen bezüglich der Möglichkeit eines Nachdehnens unterscheiden sich nicht von denen bei einer

Prozedur über einen transapikalen Zugang. Im Anschluss an die Prozedur werden die Kathetersysteme wieder entfernt und die Leistenpunktionen mit Hilfe eines Verschlussdevices verschlossen. Zum Einsatz kamen die Systeme Proglide® und Angioseal®. Darüber hinaus wird der Patient noch für 12 Stunden mit einem Druckverband für die Leistengefäße versorgt. Der Patient wird auf eine kardiologische Intensivstation verlegt, auf der er, wie alle Patienten nach einer TAVI, für mindestens eine Nacht überwacht wird.

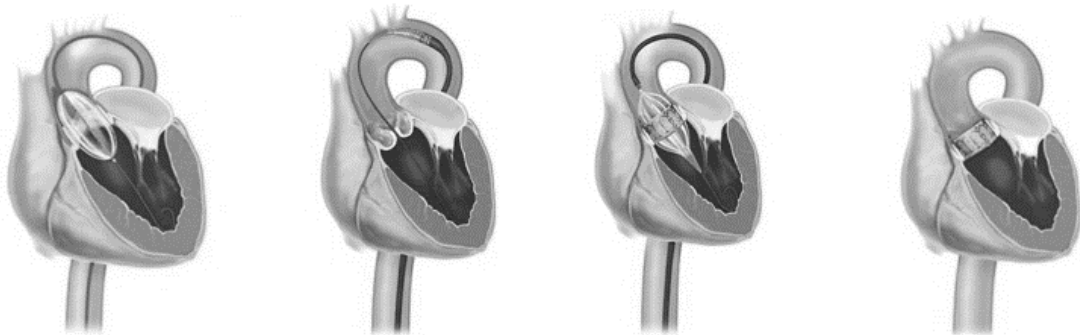


Abbildung 2 (Transfemorale TAVI Prozedur)

(Quelle: <http://www.isarherzzentrum.de/sites/default/files/u6/TAVI%20%20transfemoral.jpg>)

#### 2.4.1.3. Transaortal

Der transaortale Zugang ist eine Art Kombination aus den beiden bereits genannten Zugangswegen. Zum einen ist ein chirurgischer Zugang am Thorax nötig, zum anderen wird aber vergleichbar dem transfemorale Zugang die TAVI retrograd durch die Aorta in Position gebracht und implantiert. Der Patient befindet sich auch für diese Prozedur in Rückenlage, ist vergleichbar mit dem transapikalen Zugang in Intubationsnarkose und wird anästhesiologisch überwacht. Es findet auch hier wieder eine chirurgische Vorbereitung mittels Hautdesinfektion und sterilen Abdeckens statt. Im Anschluss wird die Aorta mittels Präparation aller Schichten einschließlich einer superioren Mini-J-Sternotomie freigelegt. Vergleichbar der transapikalen Prozedur wird auf der Aorta an der späteren Inzisurstelle eine Naht vorgelegt. Eine Eröffnung der Pleura kann jedoch typischerweise vermieden werden. Auch bei dieser Prozedur wird ein venöser Schrittmacher eingeschwenkt und ein Pigtailkatheter bis vor die Aortenklappe geführt. Über einen Schnitt in der Aorta wird dann das Kathetersystem in die Aorta eingebracht und retrograd in Klappenposition gebracht. Der Ablauf aus Ballonvalvuloplastie mit anschließender Kontrolle und der drauf folgenden Implantation der TAVI ist auch in diesem Fall vergleichbar mit den anderen Zugangswegen. Nach erfolgter Abschlusskontrolle und gegebenenfalls durchgeführtem Nachdehnen mit erneuter Kontrolle werden alle Katheter entfernt und die Wunde nach erfolgter Blutstillung schichtweise verschlossen. Die Sternotomie

wird mittels Drahtcerclagen versorgt und zusätzlich eine Mediastinaldrainage eingelegt. Der Patient wird im Anschluss zur Kontrolle auf eine herzchirurgische Intensivstation verlegt.

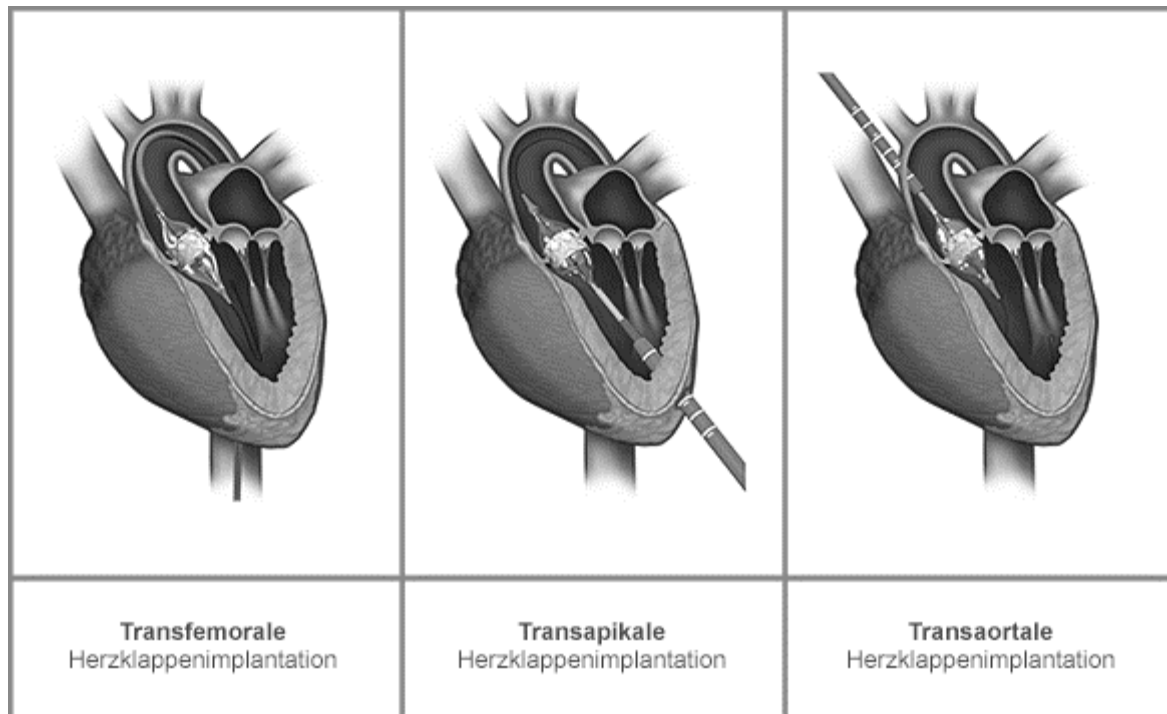


Abbildung 3 (TAVI Zugangswege)

(Quelle: <http://www.edwards.com/de/Procedures/aorticstenosis/Pages/options.aspx>)

#### 2.4.2. Klappenprothese

In dem für diese Studie ausgewerteten Zeitraum wurden nur Klappen und Kathetersysteme der Firma Edwards Lifesciences verwendet. Es kamen die Modelle Edwards Sapien und Sapien XT zum Einsatz. Das Grundgerüst beider Klappen ist ein ballonexpandierbarer Stent aus Edelstahl und einer Kobalt-Chrom Legierung. Das eigentlich funktionale Klappenmaterial besteht aus Rinderperikard, das in seiner Form einer nativen Klappe mit drei Taschen nachempfunden ist. Die Klappen wurden über ein Kathetersystem eingebracht. Für die transfemorale Eingriffe standen die Systeme Novaflex und Novaflex+ zur Verfügung, bei transapikalen und transaortalen Eingriffen wurden die Systeme Ascendra und Ascendra2 verwendet. Die Sapienklappe konnte dabei in den Größen 23 mm und 26 mm Durchmesser implantiert werden. Die Sapien XT mit einer zusätzlichen Klappe in 29 mm Durchmesser ergänzte dann die behandelbare Anulusgröße nach oben, sodass der Bereich auf 18 bis 27 (28) mm erweitert wurde. Die Größenauswahl wurde vor der Prozedur durch Echokardiographie während einer Herzkatheteruntersuchung oder basierend auf den Daten eines Cardio-CT ermittelt. Die Klappe wurde ca. 10% größer als der native Anulus gewählt,

um einen sicheren Halt und eine maximale Prävention einer postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz zu gewährleisten (55, 61).

## 2.5. Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit der Unterstützung von Frau Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf vom Institut für Medizinische Informatik und Statistik der Universität Kiel im Rahmen einer Doktorandenbetreuung erstellt. Die Auswertungen und Graphiken wurden mit Hilfe der Programme SPSS (IBM SPSS Statistics 23) und R (Version 3.2.3.) angefertigt. Die Auswertungen umfassten die Analysen zu den in dieser Arbeit verwendeten Tabellen. Die gesamten erhobenen Daten wurden hinsichtlich ihres statistischen Zusammenhangs mit dem Zugangsweg (Tabelle 1), der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz (Tabelle 2), der Notwendigkeit die Prothese nachzudehnen (Tabelle 3) und dem Überleben der Patienten (Tabelle 5) ausgewertet und getestet. Eine weitere Analyse wurde für die Subgruppe der Patienten erstellt, die sich einem Nachdehnen unterziehen mussten. Dabei wurde die Aufteilung in Patienten mit und ohne Reduktion der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz durch das Nachdehnen vorgenommen (Tabelle 4). Die Darstellung der Werte für stetige Variablen in den Tabellen basierte auf zwei Einflussfaktoren. Zum einen wurde versucht, sich an den Darstellungen bereits veröffentlichter Arbeiten aus der Kieler Arbeitsgruppe zu orientieren, zum anderen wurde darauf geachtet, normal verteilte Variablen mit Mittelwert und Standardabweichung anzugeben und bei nicht normal verteilten Variablen zur genaueren Wiedergabe auf den Median und die Quartilsabstände zurückzugreifen. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um sowohl eine gute Vergleichbarkeit innerhalb der Arbeitsgruppe zu gewährleisten als auch die Werte angemessen darzustellen. Die kategorialen Variablen wurden mit dem absoluten Wert und der Häufigkeit in der jeweilig analysierten Subgruppe dargestellt, um eine schnelle Vergleichbarkeit zur gesamten Patientenpopulation zu ermöglichen. Zur statistischen Analyse der Subgruppen kamen der Chi-Quadrat-Test, der T-Test und der Wilcoxon-Rangsummentest zum Einsatz. Alle Variablen wurden zweiseitig getestet. Ein Ergebnis wurde als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag.

Zur Auswertung des Einflusses auf das Überleben wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und graphisch dargestellt. Für die stetigen Variablen erfolgte eine Dichotomisierung anhand sich anbietender Grenzen wie beispielsweise dem Wert 20% beim logistischen EuroSCORE als Schwelle zur Indikation für eine TAVI oder einer Einteilung in die unteren drei und das oberste vierte Quartil wie beispielsweise beim EuroSCORE II.

Für die Abbildung 4 (Effekt des Nachdehnens auf die Aortenklappeninsuffizienz) wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen, bei denen ein Nachdehnen durchgeführt wurde. Es wurde dann die Aortenklappeninsuffizienz vor dem Nachdehnen der nach dem Nachdehnen gegenübergestellt. Die Analyse konnte bei zwei Patienten nicht durchgeführt werden, weil bei diesen kein Filmmaterial aus dem Herzkatheter direkt nach der Implantation vorlag und sie so nicht an der standardisierten Befundung teilnehmen konnten. Da nur die Entwicklung der Aortenklappeninsuffizienz durch das Nachdehnen beurteilt werden sollte, wurden auch solche Patienten eingeschlossen, die nach dem Nachdehnen auch noch eine TAVinTAV-Prozedur bekamen. Es wurde dann die Aortenklappeninsuffizienz vor der Implantation der 2. Klappe zur Auswertung genutzt.

Zur Überprüfung der Kaplan-Meier-Analysen und der Bestimmung der Hazard Ratios wurde für die Variablen, die in der Kaplan-Meier-Analyse einen signifikanten Zusammenhang zum Überleben gezeigt haben, eine Cox Regressions Analyse angeschlossen. Diese wurde zum einen univariat für die einzelnen Variablen durchgeführt und zum anderen wurden alle Variablen in einer multivariaten Analyse zusammengefasst. Hier wurde ebenfalls eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% als Signifikanzniveau festgelegt.



## 3 Ergebnisse

### 3.1. Charakteristika der Patientenpopulation

#### 3.1.1. Präprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation

##### 3.1.1.1. Basischarakteristika

Diese Arbeit basiert auf einem Patientenkollektiv von 406 Patienten. Durch die anatomischen Gegebenheiten sowie die erst im Verlauf der Datenerhebung erweiterte Auswahl an Zugangswegen, weichen die Patientenzahlen der einzelnen Studienarme deutlich voneinander ab. So wurden im Untersuchungszeitraum 137 Patienten transapikal, 49 Patienten transaortal und 220 Patienten transfemoral mit einer TAVI versorgt. Die klinischen, laborchemischen, hämodynamischen Basischarakteristika - nach Zugangsweg aufgeteilt - sind in Tabelle 1 dargestellt. Darüber hinaus sind auch die prozeduralen und die postprozeduralen Charakteristika aufgeteilt dargestellt. Das mittlere Alter liegt in dieser Patientenpopulation bei 81,4 Jahren ( $\pm 6,2$  Jahre). 176 Patienten sind männlich, was einen Anteil von 43,3% ausmacht. Diese Werte, wie auch der BMI mit  $26,6 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ), unterscheiden sich nicht signifikant in den Zugangswegen.

3.1.1.2. Tabelle 1 (Zugangswege)

Variablen	TA (n=137)	TAO (n=49)	TF (n=220)	Alle Pat. (n=406)	p- Wert
Klinische Variablen					
Alter in Jahren	80,45±6,32	81,92±5,58	81,89±6,13	81,41±6,15	0,115
Männliches Geschlecht	65 (47,4%)	18 (36,7%)	93 (42,3%)	176 (43,3%)	0,384
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,19±5,53	25,58±4,17	26,37±5,26	26,56±5,26	0,113
Diabetes mellitus	47 (34,3%)	13 (27,7%)	65 (29,5%)	125 (30,9%)	0,559
Dyslipidämie	84 (61,8%)	13 (27,7%)	127 (57,7%)	224 (55,6%)	<0,001
Arterielle Hypertonie	125 (91,2%)	42 (89,4%)	198 (90%)	365 (90,3%)	0,901
NYHA Klassifikation					0,077
1	0 (0,0%)	3 (6,5%)	15 (6,8%)	18 (4,5%)	
2	33 (24,1%)	10 (21,7%)	51 (23,2%)	94 (23,3%)	
3	74 (54%)	27 (58,7%)	116 (52,7%)	217 (53,8%)	
4	30 (21,9%)	6 (13%)	38 (17,3%)	74 (18,4%)	
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	62 (45,3%)	24 (50%)	103 (47%)	189 (46,8%)	0,846
Koronare Herzkrankheit	111 (81%)	31 (66%)	153 (69,5%)	295 (73%)	0,030
Vorangegangene herzchirurgische OP	73 (53,3%)	15 (31,9%)	79 (35,9%)	167 (41,3%)	0,002
COPD	42 (30,7%)	9 (18,8%)	48 (21,8%)	99 (24,4%)	0,104
pAVK	53 (38,7%)	7 (14,9%)	40 (18,2%)	100 (24,8%)	<0,001
Zerebrovaskuläre Erkrankung	24 (17,5%)	10 (21,3%)	37 (16,8%)	71 (17,6%)	0,766
Prä TAVI NTproBNP, pg/mL	2337 (943-5263)	2527 (1137-6231)	2220 (982-5265)	2274 (991-5651)	0,644
Prä TAVI NTproBNP (Kategorie)					0,759
I	62 (76,5%)	26 (70,3%)	122 (75,3%)	210 (75,0%)	
II	19 (23,5%)	11 (29,7%)	40 (24,7%)	70 (25,0%)	
Prä hsTnT, pg/ml	24,3 (16,1-46,4)	29,5 (16,6-41,6)	28,4 (16,9-48,8)	27,6 (16,6-46,2)	0,730
Prä hsTnT (Kategorie)					0,763
I	61 (75,3%)	31 (79,5%)	133 (73,9%)	225 (75,0%)	
II	20 (24,7%)	8 (20,5%)	47 (26,1%)	75 (25,0%)	
Prä TAVI CRP, mg/dL	4,0 (1,6-12,7)	5,8 (2,5-19,7)	3,8 (1,6-8,2)	3,95 (1,7-11,0)	0,263
Prä TAVI Hb	11,8 (10,9-12,8)	11,8 (10,8-13,2)	11,9 (10,9-13,1)	11,9 (10,8-13,0)	0,893
Kreatinin, µmol/L	1,14 (0,92-1,48)	1,21 (0,98-1,62)	1,13 (0,87-1,38)	1,14 (0,89-1,43)	0,378
Kreatinin (Kategorie)					0,369
I	100 (73,0%)	34 (69,4%)	171 (77,7%)	305 (75,1%)	
II	37 (27,0%)	15 (30,6%)	49 (22,3%)	101 (24,9%)	
GFR					0,745
<30 ml/min	11 (8,1%)	5 (10,4%)	18 (8,3%)	34 (8,5%)	
30-45 ml/min	30 (22,2%)	13 (27,1%)	45 (20,8%)	88 (22,1%)	
45-60 ml/min	55 (40,7%)	13 (27,1%)	80 (37%)	148 (37,1%)	

>60 ml/min	39 (28,9%)	17 (25,4%)	73 (33,8%)	129 (32,3%)	
STS-Score	7,96±5,26	6,95±5,17	6,67±4,64	7,14±4,94	0,064
STS-Score (Kategorie)					0,027
I	102 (74,5%)	40 (87,0%)	187 (85,0%)	329 (81,6%)	
II	35 (25,5%)	6 (13,0%)	33 (15,0%)	74 (18,4%)	
Log. EuroSCORE	28,37±16,51	30,01±17,62	26,39±17,67	27,47±17,29	0,057
Log. EuroSCORE (Kategorie)					0,080
I	50 (36,5)	15 (32,6%)	102 (46,4%)	167 (41,4%)	
II	87 (63,5%)	31 (67,4%)	118 (53,6%)	236 (58,6%)	
Log. EuroSCORE II	10,3±7,6	9,5±7,0	8,3±6,2	9,1±6,8	0,036
Log. EuroSCORE II (Kategorie)					0,080
I	95 (69,3%)	33 (71,7%)	175 (79,5%)	303 (75,2%)	
II	42 (30,7%)	13 (28,35)	45 (20,5%)	100 (24,8%)	
Hämodynamische Parameter					
EF <35%	14 (10,2%)	7 (14,2%)	21 (9,5%)	42 (10,3%)	0,388
EF 35-45%	25 (18,2%)	11 (22,4%)	29 (13,2%)	65 (16%)	
EF 46-54%	30 (21,9%)	10 (20,4%)	42 (19,1%)	82 (20,2%)	
EF ≥55%	68 (49,6%)	21 (42,9%)	128 (58,2%)	217 (53,4%)	
AVG mean	35 (23-46)	30 (18-37)	39 (27-53)	36 (25-50)	0,002
Kein pulmonal arterieller Hypertonus	42 (30,7%)	19 (38,8%)	59 (26,8%)	120 (29,6%)	0,438
Pulmonal arterieller Hypertonus 35-59 mmHg	73 (53,3%)	22 (44,9%)	115 (52,3%)	210 (51,7%)	
Pulmonal arterieller Hypertonus >60 mmHg	22 (16,1%)	8 (16,3%)	46 (20,9%)	76 (18,7%)	
Aortenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	0,65 (0,55-0,87)	0,7 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,65 (0,5-0,8)	0,122
Aortenklappeninsuffizienz (AI) prä TAVI					0,596
Keine	68 (49,6%)	21 (42,9%)	101 (45,9%)	190 (46,8%)	
Leichte	46 (33,6%)	19 (38,8%)	82 (37,3%)	147 (36,2%)	
Moderate	23 (16,8%)	9 (18,4%)	33 (15,0%)	65 (16,0%)	
Schwere	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,8%)	4 (1,0%)	
Mitralinsuffizienz (MI) prä TAVI					0,767
Keine	5 (3,6%)	3 (6,1%)	13 (5,9%)	21 (5,2%)	
Leichte	81 (59,1%)	33 (67,3%)	139 (63,2%)	253 (62,3%)	
Moderate	44 (32,1%)	12 (24,5%)	59 (26,8%)	115 (28,3%)	
Schwere	7 (5,1%)	1 (2%)	9 (4,1%)	17 (4,2%)	
Trikuspidalinsuffizienz (TI) prä TAVI					0,342
Keine	42 (30,7%)	23 (46,9%)	81 (36,8%)	146 (36%)	
Leichte	65 (47,4%)	19 (38,8%)	102 (46,4%)	186 (45,8%)	
Moderate	23 (16,8%)	7 (14,3%)	28 (12,7%)	58 (14,3%)	
Schwere	7 (5,1%)	0 (0,0%)	9 (4,1%)	16 (3,9%)	

Prozedurale Variablen					
Prothesengröße, mm					0,490
23mm	42 (30,7%)	8 (16,3%)	63 (28,6%)	113 (27,8%)	
26mm	74 (54%)	29 (59,2%)	134 (60,9%)	237 (58,4%)	
29mm	21 (15,3%)	12 (24,5%)	23 (10,5%)	56 (13,8%)	
Prozedurzeit, min	98,48±47,95	74,69±29,02	65,63±40,56	77,81±44,59	<0,001
Kontrastmittel, ml	90,4±44,94	90,79±58,72	103,1±47,15	97,35±48,26	0,002
Nachdehnen	39 (28,5%)	28 (57,1%)	74 (33,6%)	141 (34,7%)	0,001
TAV in TAV	4 (2,9%)	0 (0,0%)	9 (4,1%)	13 (3,2%)	0,330
Postprozedurales Outcome					
30-Tages-Mortalität	20 (14,6%)	3 (6,1%)	9 (4,1%)	32 (7,9%)	0,001
Neue Schrittmacher	5 (3,6%)	2 (4,1%)	18 (8,2%)	25 (6,2%)	0,181
Schlaganfälle	4 (2,9%)	0 (0,0%)	8 (3,6%)	12 (3,0%)	0,397
Postprozedurale AI					<0,001
Keine	39 (28,5%)	12 (24,5%)	102(46,4%)	153 (37,7%)	
Leichte	82 (59,9%)	26 (53,1%)	105(47,7%)	213 (52,5%)	
Moderate	13 (9,5%)	10 (20,4%)	13 (5,9%)	36 (8,9%)	
Schwere	3 (2,2 %)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	4 (1,0%)	
Behandlungsbedürftige Blutung	6 (4,4%)	5 (10,2%)	13 (5,9%)	24 (5,9%)	0,333

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median mit (-)

Interquartilabständen dargestellt.

### 3.1.1.3. Vorerkrankungen

Da eine TAVI besonders multimorbiden Patienten vorbehalten ist, lag bei der Datenerhebung ein besonderer Schwerpunkt auf der Erfassung der Charakteristika dieser Multimorbidität. In der Patientenpopulation hatten vor dem Eingriff 125 (30,9%) Patienten einen Diabetes mellitus. Eine Dyslipidämie war in 224 (55,6%) Fällen vorbeschrieben. 365 (90,3%) Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie und 189 (46,8%) Patienten an einem vorbeschriebenen Vorhofflimmern oder -flattern. 295 (73,0%) Patienten waren an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt und ein Anteil von 167 (41,3%) Patienten hatte sich vor dem Eingriff bereits mindestens einer kardiochirurgischen Operation unterzogen. An einer chronischen Lungenerkrankung im Sinne einer COPD waren 99 (24,4%) der Patienten erkrankt. Der Gefäßstatus der Patienten zeigte einen Anteil von 100 (24,8%) der Patienten mit einer pAVK und des Weiteren einen Anteil von 71 (17,6%) der Patienten mit vorbeschriebener zerebrovaskulärer Erkrankung. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Zugangsweg und einer Vorerkrankung konnte bei der Dyslipidämie (TA 61,8%; TAO 27,7%; TF 57,7%; Gesamt 55,6%;  $p < 0,001$ ), der koronaren Herzkrankheit (TA 81%; TAO 66%; TF 69,5%; Gesamt 73%;  $p = 0,030$ ), vorangegangenen herzchirurgischen Eingriffen (TA 53,3%; TAO 31,9 %; TF 35,9%; Gesamt 41,3%;  $p = 0,002$ ) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

(TA 38,7%; TAO 14,9%; TF 18,2%; Gesamt 24,8%;  $p < 0,001$ ) gefunden werden. Die übrigen Vorerkrankungen zeigten keinen statistischen Zusammenhang mit dem Zugangsweg.

#### *3.1.1.4. Hämodynamische Untersuchungen*

Um die hämodynamische Gesamtsituation des Patienten beschreiben zu können, wurden sowohl dynamische Flussparameter als auch der Zustand der Herzklappen untersucht und ausgewertet. Es zeigte sich, dass der größte Teil mit 217 (53,4%) Patienten eine normal linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufwies. Demgegenüber hatten 82 (20,2%) eine leicht eingeschränkte, 65 (16,0%) eine mittelgradig eingeschränkte und 42 (10,3%) der Patienten eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor dem eigentlichen Eingriff. Ein pulmonal arterieller Hypertonus konnte bei 286 (70,4%) Patienten gefunden werden, dieser war bei 76 (18,7%) sogar größer als 60 mmHg (systolischer Druck). Bei der Betrachtung der nativen Klappen, welche in einzelnen Fällen bereits ein kardiochirurgischer Ersatz waren, wurde ein besonderes Augenmerk auf die Aortenklappe gelegt. Diese hatte in der Patientenpopulation im Mittel eine Aortenöffnungsfläche von  $0,65 \text{ cm}^2$  (Q1, Q3  $0,5-0,8 \text{ cm}^2$ ) und einen Gradienten von 36 mmHg (Q1, Q3 25-50 mmHg) über der Aortenklappe. Die echokardiographischen Voruntersuchungen ergaben eine mittel- bis hochgradige Aorteninsuffizienz bei 69 (17,0%) Patienten, von denen wiederum 4 (1,0%) eine hochgradige Aorteninsuffizienz zeigten. Bei der Mitralklappe zeigte sich ein Anteil von 122 (32,5%) Patienten mit einer mittel- bis hochgradigen Insuffizienz, wohingegen der Anteil an Patienten mit mittel- bis hochgradiger Trikuspidalinsuffizienz mit 74 (18,2%) verhältnismäßig gering ausfiel. Lediglich der Druckgradient über der Klappe zeigte einen signifikanten Zusammenhang zur Art des Zugangswegs ( $p=0,002$ ).

#### *3.1.1.5. Laborparameter:*

Als laborchemische Basischarakteristika wurden der Hämoglobinwert mit 11,9 mg/dl (Q1, Q3 10,8-13,0 mg/dl), sowie das C-reaktive Protein mit 3,95 mg/dl (Q1, Q3 1,7- 11,0 mg/dl) und der Kreatininwert mit 1,14 mg/dl (Q1, Q3 0,89- 1,43 mg/dl) für die gesamte Patientenpopulation erhoben. Ergänzend zum Kreatininwert wurde noch die glomeruläre Filtrationsrate mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel zur Abschätzung der Nierenfunktion errechnet und in vier Kategorien eingeteilt. Es zeigte sich, dass 129 (32,2%) Patienten keine Einschränkung der Nierenfunktion mit einer GFR von  $>60 \text{ ml/min}$  hatten. Eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion zeigte sich hingegen bei 148 (37,1%) Patienten mit einer GRF von 45-60 ml/min, wohingegen 88 (22,1%) Patienten eine mittelgradige Niereninsuffizienz mit einer GFR von 30-45 ml/min und 34 (8,5%) Patienten eine schwere Niereninsuffizienz mit einer noch geringeren GFR aufwiesen. Dialysepflichtig war kein Patient zum Zeitpunkt der Implantation der TAVI. Darüber hinaus wurden noch kardiale Biomarker erhoben. Es zeigte sich hier ein

mittleres NTproBNP von 2274 pg/ml (Q1, Q3 991- 5651 pg/ml) und ein mittleres hsTNT von 27,6 pg/ml (Q1, Q3 16,6- 46,2 pg/ml). Keiner der laborchemischen Parameter war signifikant mit der Auswahl des Zugangswegs assoziiert.

### 3.1.2. Prozedurale Charakteristika der Patientenpopulation

Zur Beschreibung der Prozedur wurden in dieser Arbeit fünf Parameter erhoben. Diese waren die Größe der implantierten Klappenprothese, die Prozedurzeit, der Kontrastmittelverbrauch sowie die Häufigkeiten eines Nachdehnens und einer TAVinTAV- Prozedur. Für das Patientenkollektiv zeigte sich, dass 113 (27,8%) Patienten eine Prothese mit 23mm, 237 (58,4%) Patienten eine Prothese mit 26mm und 56 (13,8%) Patienten eine Prothese mit 29 mm Durchmesser implantiert bekommen hatten. Der Zugangsweg zeigte dabei keinen Zusammenhang zur gewählten Prothesengröße. Darüber hinaus wurden eine Untersuchungsdauer von durchschnittlich 77,81±44,59 min und ein Kontrastmittelverbrauch von 97,35±48,26 ml ermittelt. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der Untersuchungsdauer (TA 98,48±47,95 min; TAO 74,69±29,02 min; TF 65,63±40,56 min; Gesamt 77,81±44,59 min;  $p < 0,001$ ) und der Menge des verbrauchten Kontrastmittels (TA 90,4±44,94 ml; TAO 74, 90,79±58,72 ml; TF 103,1±47,15 ml; Gesamt 97,35±48,26 ml;  $p = 0,002$ ) mit dem gewählten Zugangsweg. Das Nachdehnen der Klappe wurde in 141 (34,7%) Fällen nötig und in 13 (3,2%) Fällen war es darüber hinaus notwendig, eine zweite Klappenprothese in die bereits implantierte Prothese mit einem TAVinTAV-Verfahren einzubringen. Transaortal versorgte Patienten wurden signifikant häufiger nachgedehnt (TA 28,5%; TAO 57,1%; TF 33,6%; Gesamt 34,7%;  $p = 0,001$ ), wohingegen sich die Verteilung der TAVinTAV- Prozeduren nicht statistisch signifikant unterschied ( $p = 0,330$ ).

### 3.1.3. Postprozedurale Charakteristika der Patientenpopulation:

#### 3.1.3.1. Aortenklappenprotheseninsuffizienz:

Da sich diese Arbeit besonders mit der Frage der Auswirkung und folglich auch der Möglichkeit der Vorhersage einer postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz beschäftigt, wurden die Charakteristika auch für die Gruppen keine bis leichte und mittlere bis schwere Aortenklappeninsuffizienz ausgewertet (Tabelle 2) Es zeigte sich, dass ein statistischer Zusammenhang zwischen der höheren postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz und sowohl dem Geschlecht (männlich: keine - leichte AI 41,5%; mittlere - schwere AI 60,0%; Gesamt 43,3%;  $p = 0,024$ ) als auch einer vorbestehenden COPD (keine - leichte AI 23%; mittlere - schwere AI 38,5%; Gesamt 24,4%;  $p = 0,032$ ) besteht. Auch war der Anteil von Patienten mit einer höhergradigen Aorteninsuffizienz in den Gruppen der transapikal und transaortal versorgten Patienten höher (siehe Tab. 2;  $p = 0,001$ ). Zusätzlich zeigten sich nicht

signifikante Hinweise mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 10% auf einen Zusammenhang zwischen der schwereren Aortenklappeninsuffizienz und einem Diabetes mellitus ( $p=0,072$ ), einer fehlenden arteriellen Hypertonie ( $p=0,065$ ) und einer größeren Aortenöffnungsfläche ( $p=0,091$ ). Für die prozeduralen Parameter zeigte sich für den Grad der Insuffizienz ein Zusammenhang zur Prozedurdauer (keine-leichte AI  $75,54\pm 40,57$  min; mittlere-schwere AI  $98,55\pm 68,931$  min; Gesamt  $77,81\pm 44,59$  min;  $p=0,005$ ), nicht aber zum Kontrastmittelverbrauch ( $p=0,071$ ). Die Patienten mit einer höhergradigen Aortenklappeninsuffizienz wurden darüber hinaus häufiger nachgehdehnt (keine-leichte AI 31,1%; mittlere-schwere AI 67,5%; Gesamt 34,7%;  $p<0,001$ ). Dem gegenüber wurden aber nicht statistisch signifikant häufiger TAVinTAV-Prozeduren durchgeführt ( $p=0,791$ ). Die gewählte Prothesengröße hatte ebenfalls keinen Einfluss auf die postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz der Patienten.

3.1.3.2. Tabelle 2 (Patienten mit niedriger (0-1) vs. hoher (2-3) postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz)

Variablen	AI 0-1 (n=366)	AI 2-3 (n=40)	Alle Pat. (n=406)	p-Wert
Klinische Variablen				
Zugangswege				0,001
Transapikal	121 (33,1%)	16 (40,0%)	137 (33,7%)	
Transaortal	38 (10,4%)	11 (27,5%)	49 (12,1%)	
Transfemorale	207 (56,6%)	13 (32,5%)	219 (54,2%)	
Alter in Jahren	81,44±6,170	81,10±6,054	81,41±6,15	0,811
Männliches Geschlecht	152 (41,5%)	24 (60%)	176 (43,3%)	0,025
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,60±5,14	26,16±6,30	26,56±5,26	0,319
Diabetes mellitus	108 (29,6%)	17 (43,6%)	125 (30,9%)	0,072
Dyslipidämie	205 (56,2%)	19 (50,0%)	224 (55,6%)	0,467
Arterielle Hypertonie	333 (91,2%)	32 (82,1%)	365 (90,3%)	0,065
NYHA Klassifikation				0,857
	1 17 (4,7%)	1 (2,6%)	18 (4,5%)	
	2 85 (23,4%)	9 (23,1%)	94 (23,3%)	
	3 194 (53,3%)	23 (59,0%)	217 (53,8%)	
	4 68 (18,7%)	6 (15,4%)	74 (18,4%)	
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	168 (45,9%)	21 (55,3%)	189 (46,8%)	0,271
Koronare Herzkrankheit	265 (72,6%)	30 (76,9%)	295 (73,0%)	0,563
Vorangegangene herzchirurgische OP	153 (41,9%)	14 (35,9%)	167 (41,3%)	0,468
COPD	84 (23,0%)	15 (38,5%)	99 (24,4%)	0,032
pAVK	87 (23,8%)	13 (33,3%)	100 (24,8%)	0,191
Zerebrovaskuläre Erkrankung	61 (16,7%)	10 (25,6%)	71 (17,6%)	0,164
Prä TAVI NTproBNP, pg/mL	2257 (988-5065)	2258 (988-5065)	2274 (991-5651)	0,876
Prä TAVI NTproBNP (Kategorie)				0,096
I	194 (76,4%)	16 (61,5%)	210 (75,0%)	
II	60 (23,6%)	10 (38,5%)	70 (25%)	
Prä hsTnT, pg/ml	26,45 (16,75-46,13)	31,95 (15,7-52,4)	27,55 (16,6-46,18)	0,479
Prä hsTnT (Kategorie)				0,813
I	206 (75,2%)	19 (73,1%)	225 (75,0%)	
II	68 (24,8%)	7 (26,9%)	75 (25,0%)	
Prä TAVI CRP, mg/dL	3,9 (1,7-10,5)	4,7 (2,0-15,0)	3,95 (1,7-11,0)	0,310
Prä TAVI Hb	11,9 (10,8-13,0)	11,8 (10,9-13,1)	11,9 (10,8-13,0)	0,869
Kreatinin, µmol/L	1,14 (0,9-1,43)	1,135 (0,8-1,44)	1,14 (0,89-1,43)	0,385
Kreatinin (Kategorie)				0,984
I	275 (75,1%)	30 (75,0%)	305 (75,1%)	
II	91 (24,9%)	10 (25,0%)	101 24,9%	



GFR				0,429
<30 ml/min	30 (8,4%)	4 (10,0%)	34 (8,5%)	
30-45 ml/min	3 (23,1%)	5 (12,5%)	88 (22,1%)	
45-60 ml/min	133 (37,0%)	15 (37,5%)	148 (37,1%)	
>60 ml/min	113 (31,5%)	16 (40,0%)	129 (32,3%)	
STS-Score	7,15±4,98	7,04±4,58	7,14±4,94	0,933
STS-Score (Kategorie)				0,944
I	297 (81,6%)	32 (82,1%)	329 (81,6%)	
II	67 (18,4%)	7 (17,9%)	74 (18,4%)	
Log. EuroSCORE	27,46±17,3	27,56±17,36	27,47±17,29	0,908
Log. EuroSCORE (Kategorie)				0,691
I	152 (41,8%)	15 (38,5%)	167 (41,4%)	
II	212 (58,2%)	24 (61,5%)	236 (58,6%)	
Log. EuroSCORE II	9,2±6,9	8,1±5,7	9,1±6,8	0,445
Log. EuroSCORE II (Kategorie)				0,151
I	270 (74,2%)	33 (84,6%)	303 (75,2%)	
II	94 (25,8%)	6 (15,4%)	100 (24,8%)	
Hämodynamische Parameter				
EF <35%	39 (10,7%)	3 (7,5%)	42 (10,3%)	0,648
EF 35-45%	59 (16,1%)	6 (15,0%)	65 (16,0%)	
EF 46-54%	76 (20,8%)	6 (15,0%)	82 (20,2%)	
EF ≥55%	192 (52,5%)	25 (62,5%)	217 (53,4%)	
AVG mean	34 (25-50)	30 (19-45)	36,7 (25-50)	0,149
Kein pulmonal arterieller Hypertonus	105 (28,7%)	15 (37,5%)	120 (29,6%)	0,134
Pulmonal arterieller Hypertonus 35-59 mmHg	188 (51,4%)	22 (55,0%)	210 (51,7%)	
Pulmonal arterieller Hypertonus >60 mmHg	73 (19,9%)	3 (7,5%)	76 (18,7%)	
Aortenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	0,64 (0,5-0,8)	0,69 (0,6-0,9)	0,65 (0,5-0,8)	0,091
Aortenklappeninsuffizienz (AI) prä TAVI				0,195
Keine	174 (47,5%)	16 (40,0%)	190 (46,8%)	
Leichte	134 (36,6%)	13 (32,5%)	147 (36,2%)	
Moderate	54 (14,8%)	11 (27,5%)	65 (16,0%)	
Schwere	4 (1,1%)	0 (0,0%)	4 (1,0%)	
Mitralinsuffizienz (MI) prä TAVI				0,304
Keine	21 (5,7%)	0 (0,0%)	21 (5,2%)	
Leichte	224 (61,2%)	29 (72,5%)	253 (62,3%)	
Moderate	106 (29,0%)	9 (22,5%)	115 (28,3%)	
Schwere	15 (4,1%)	2 (5,0%)	17 (4,2%)	
Trikuspidalinsuffizienz (TI) prä TAVI				0,486
Keine	136 (37,2%)	10 (25,0%)	146 (36,0%)	
Leichte	164 (44,8%)	22 (55,0%)	186 (45,8%)	
Moderate	52 (14,2%)	6 (15,0%)	58 (14,3%)	
Schwere	14 (3,8%)	2 (5,0%)	16 (3,9%)	
Prozedurale Variablen				

Prothesengröße, mm				0,504
23mm	99 (27,0%)	14 (35,0%)	113 (27,8%)	
26mm	215 (58,7%)	22 (55,0%)	237 (58,4%)	
29mm	52 (14,2%)	4 (10,0%)	56 (13,8%)	
Prozedurzeit, min	75,54±40,57	98,55±68,931	77,81±44,59	0,005
Kontrastmittel, ml	95,84±46,90	111,1±58,14	97,35±48,26	0,071
Nachdehnen	114 (31,1%)	27 (67,5%)	141 (34,7%)	<0,001
TAV in TAV	12 (3,3%)	1 (2,5%)	13 (3,2%)	0,791
Postprozedurales Outcome				
30-Tages-Mortalität	25 (6,8%)	7 (17,5%)	32 (7,9%)	0,017
Neue Schrittmacher	25 (6,8%)	0 (0,0%)	25 (6,2%)	0,088
Schlaganfälle	11 (3,0%)	1 (2,5%)	12 (3,0%)	0,858
Postprozedurale AI				<0,001
Keine	153 (41,8%)	0 (0,0%)	153 (37,7%)	
Leichte	213 (58,2%)	0 (0,0%)	213 (52,5%)	
Moderate	0 (0,0%)	36 (90%)	36 (8,9%)	
Schwere	0 (0,0%)	4 (10%)	4 (1,0%)	
Behandlungsbedürftige Blutung	20 (5,5%)	4 (10%)	24 (5,9%)	0,248

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median mit (-)

Interquartilabständen dargestellt.

### 3.1.3.3. Komplikationen:

In Anlehnung an die VARC-Kriterien wurden für diese Arbeit vier postprozedurale Negativereignisse ausgewertet. Es zeigten sich 12 Schlaganfälle, was einen Anteil von 3% der Patienten ausmacht. Des Weiteren musste 25 (6,2%) Patienten auf Grund einer vital bedrohlichen Rhythmusstörung ein Herzschrittmacher implantiert werden. Zu einer behandlungsbedürftigen Blutung kam es bei 24 (5,9%) Patienten. Die bedeutendste Komplikation, der Tod des Patienten, trat in 32 (7,9%) Fällen innerhalb der ersten dreißig Tage nach Implantation ein. Signifikant erhöht war diese 30-Tages-Mortalität in der Gruppe der transapikal mit einer TAVI versorgten Patienten, wobei die Zahl bei den transfemorale versorgten Patienten besonders niedrig war (TA 14,6%; TAO 6,1%; TF 4,1%; Gesamt 7,9%; p=0,001).

### 3.2. Charakteristika der nachgedehnten Patientenpopulation

Die Charakteristika der Patientenpopulation wurden auch, dem Titel der Arbeit folgend, auf einen Zusammenhang hinsichtlich der Notwendigkeit, die Klappe nach der Implantation nachzudehnen, untersucht (Tabelle 3). Hier zeigte sich, dass es neben dem Zugangsweg (siehe Tab. 3;  $p=0,001$ ) und dem männlichen Geschlecht (siehe Tab. 3;  $p=0,012$ ) keinen weiteren Basisparameter gab, der einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Notwendigkeit, die Klappenprothese nachzudehnen, aufwies. Für den Bereich der Vorerkrankungen zeigte sich, dass es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit, die implantierte Klappenprothese nachzudehnen und zum einen dem Fehlen einer Dyslipidämie (nicht nachgedehnt 59,8%; nachgedehnt 47,5%; Gesamt 55,6%;  $p=0,018$ ) zum anderen dem Fehlen einer COPD (nicht nachgedehnt 28,7%; nachgedehnt 16,4%; Gesamt 24,4%;  $p=0,006$ ), gibt. Auch zeigte sich, dass Patienten mit einem NYHA Stadium 4 im Verhältnis zu den anderen drei Stadien deutlich seltener nachgedehnt werden (siehe Tab. 3;  $p=0,020$ ).

Bei den hämodynamischen Variablen zeigte sich nur bei der Trikuspidalinsuffizienz ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Nachdehnen. Bei Patienten ohne und Patienten mit einer schweren Trikuspidalinsuffizienz wurde häufiger ein Nachdehnen durchgeführt (siehe Tab. 3;  $p=0,049$ ). Die Laborergebnisse der Patienten unterschieden sich indes in den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Bei den prozeduralen Variablen zeigte sich, dass die benötigte Zeit des Eingriffs in der Gruppe der Patienten mit nachgedehnter TAVI im Durchschnitt 10 min kürzer war, was mit einem p-Wert von 0,046 ein signifikantes Ergebnis darstellte. Darüber hinaus gab es fast keinen Unterschied in der Menge des benötigten Kontrastmittels in beiden Gruppen. Eine zweite Klappe wurde signifikant häufiger nach dem Versuch, die erste Klappe nachzudehnen, implantiert (nicht nachgedehnt 1,1%; nachgedehnt 7,1%; Gesamt 3,2%;  $p=0,001$ ).

Postprozedural zeigte sich für die nachgedehnten Patienten keine signifikante Häufung von Schrittmacherimplantationen ( $p=0,466$ ), Schlaganfällen ( $p=0,608$ ), behandlungsbedürftigen Blutungen ( $p=0,239$ ) oder einer erhöhten Wahrscheinlichkeit innerhalb von dreißig Tagen nach Implantation zu sterben ( $p=0,732$ ). Trotz Nachdehnens waren die Ergebnisse dieser Patientengruppe hinsichtlich der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz insgesamt schlechter (siehe Tab. 3;  $p<0,001$ ).

3.3. Tabelle 3 (Patienten mit vs. Patienten ohne nachgedehnte Klappenprothese)

Variablen	nicht nachgedehnt (n=265)	nachgedehnt (n=141)	Alle Pat. (n=406)	p-Wert
Klinische Variablen				
Zugangswege				0,001
Transapikal	98 (37,0%)	39 (27,7%)	137 (33,7%)	
Transaortal	21 (7,9%)	28 (19,9%)	49 (12,1%)	
Transfemoral	146 (55,1%)	74 (52,5%)	220 (54,2%)	
Alter in Jahren	81,48±5,82	81,26±6,75	81,41±6,15	0,762
Männliches Geschlecht	103 (38,9%)	73 (51,8%)	176 (43,3%)	0,012
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,94±5,72	25,85±4,19	26,56±5,26	0,164
Diabetes mellitus	83 (31,4%)	42 (30,0%)	125 (30,9%)	0,766
Dyslipidämie	158 (59,8%)	66 (47,5%)	224 (55,6%)	0,018
Arterielle Hypertonie	240 (90,9%)	125 (89,3%)	365 (90,3%)	0,599
NYHA Klassifikation				0,020
	1 11 (4,2%)	7 (5,0%)	18 (4,5%)	
	2 57 (21,6%)	37 (26,6%)	94 (23,3%)	
	3 136 (51,5%)	81 (58,3%)	217 (53,8%)	
	4 60 (22,7%)	14 (10,1%)	74 (18,4%)	
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	124 (46,8%)	65 (46,8%)	189 (46,8%)	0,995
Koronare Herzkrankheit	192 (72,7%)	103 (73,6%)	295 (73%)	0,856
Vorangegangene herzchirurgische OP	111 (42,0%)	56 (40,0%)	167 (41,3%)	0,691
COPD	76 (28,7%)	23 (16,4%)	99 (24,4%)	0,006
pAVK	67 (25,4%)	33 (23,6%)	100 (24,8%)	0,689
Zerebrovaskuläre Erkrankung	45 (17,0%)	26 (18,6%)	71 (17,6%)	0,701
Prä TAVI NTproBNP, pg/mL	2258 (1017-5796)	2290 (982-5341)	2274 (991-5651)	0,392
Prä TAVI NTproBNP (Kategorie)				0,832
I	126 (74,6%)	84 (75,7%)	210 (75%)	
II	43 (25,4%)	27 (24,3%)	70 (25%)	
Prä hsTnT, pg/ml	26,5 (16,9-46,3)	29,1 (16,1-47,5)	27,6 (16,6-46,2)	0,772
Prä hsTnT (Kategorie)				0,891
I	139 (74,7%)	86 (75,4%)	225 (75%)	
II	47 (25,3%)	28 (24,6%)	75 (25%)	
Prä TAVI CRP, mg/dL	4,05 (1,7-12,3)	3,75 (1,48-9,15)	3,95 (1,7-10,95)	0,339
Prä TAVI Hb	11,9 (10,8-13,0)	11,9 (10,9-13,2)	11,9 (10,8-13,0)	0,387
Kreatinin, µmol/L	1,14 (0,88-1,47)	1,15 (0,92-1,39)	1,14 (0,89-1,43)	0,762
Kreatinin (Kategorie)				0,458
I	196 (74,0%)	109 (77,3%)	305 (75,1%)	

II	69 (26,0%)	32 (22,7%)	101 (24,9%)	
GFR				0,862
<30 ml/min	23 (8,8%)	11 (7,9%)	34 (8,5%)	
30-45 ml/min	57 (21,9%)	31 (22,3%)	88 (22,1%)	
45-60 ml/min	93 (35,8%)	55 (39,6%)	148 (37,1%)	
>60 ml/min	87 (33,5%)	42 (30,2%)	129 (32,3%)	
STS-Score	7,60±5,28	6,27±4,10	7,14±4,94	0,029
STS-Score (Kategorie)				0,042
I	208 (78,8%)	121 (87,1)	329 (81,6%)	
II	56 (21,2%)	18 (12,9%)	74 (18,4%)	
Log. EuroSCORE	28,41±17,34	25,70±17,10	27,47±17,29	0,101
Log. EuroSCORE (Kategorie)				0,349
I	105 (39,8%)	62 (44,6%)	167 (41,4%)	
II	159 (60,2%)	77 (55,4%)	236 (58,6%)	
Log. EuroSCORE II	9,4±6,8	8,6±6,9	9,1±6,8	0,130
Log. EuroSCORE II (Kategorie)				0,397
I	195 (73,9%)	108 (77,7%)	303 (75,2%)	
II	69 (26,1%)	31 (22,3%)	100 (24,8%)	
Hämodynamische Parameter				
EF <35%	25 (9,4%)	17 (12,1%)	42 (10,3%)	0,824
EF 35-45%	44 (16,6%)	21 (14,9%)	65 (16,0%)	
EF 46-54%	55 (20,8%)	27 (19,1%)	82 (20,2%)	
EF ≥55%	141 (53,2%)	76 (53,9%)	217 (53,4%)	
AVG mean	36 (24-48)	37 (23-53)	36,7 (25-50)	0,187
Kein pulmonal arterieller Hypertonus	71 (26,8%)	49 (34,8%)	120 (29,6%)	0,245
Pulmonal arterieller Hypertonus 35-59 mmHg	142 (53,6%)	68 (48,2%)	210 (51,7%)	
Pulmonal arterieller Hypertonus >60 mnHg	52 (19,6%)	24 (17,0%)	76 (18,7%)	
Aortenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	0,65 (0,5-0,8)	0,64 (0,5-0,83)	0,65 (0,5-0,8)	0,673
Aortenklappeninsuffizienz (AI) prä TAVI				0,464
Keine	124 (46,8%)	65 (46,8%)	190 (46,8%)	
Leichte	97 (36,6%)	50 (35,5%)	147 (36,2%)	
Moderate	40 (15,21%)	25 (17,7%)	65 (16,0%)	
Schwere	4 (1,5%)	0 (0%)	4 (1,0%)	
Mitralinsuffizienz (MI) prä TAVI				0,382
Keine	11 (4,2%)	10 (7,1%)	21 (5,2%)	
Leichte	162 (61,1%)	91 (64,5%)	253 (62,3%)	
Moderate	81 (30,6%)	34 (24,1%)	115 (28,3%)	
Schwere	11 (4,2%)	6 (4,3%)	17 (4,2%)	
Trikuspidalinsuffizienz (TI) prä TAVI				0,049
Keine	85 (32,1%)	61 (43,3%)	146 (36,0%)	
Leichte	132 (49,8%)	54 (38,3%)	186 (45,8%)	
Moderate	40 (15,1%)	18 (12,8%)	58 (14,3%)	
Schwere	8 (3,0%)	8 (5,7%)	16 (3,9%)	

Prozedurale Variablen				
Prothesengröße, mm				0,986
23mm	74 (27,9%)	39 (27,7%)	113 (27,8%)	
26mm	155 (58,5%)	82 (58,2%)	237 (58,4%)	
29mm	36 (13,6%)	20 (14,2%)	56 (13,8%)	
Prozedurzeit, min	81,37±47,40	71,1±38,01	77,81±44,59	0,046
Kontrastmittel, ml	97,42±48,16	97,21±48,62	97,35±48,26	0,797
Nachdehnen	0 (0%)	141 (100%)	141 (34,7%)	
TAV in TAV	3 (1,1%)	10 (7,1%)	13 (3,2%)	0,001
Postprozedurales Outcome				
30-Tages-Mortalität	20 (7,5%)	12 (8,5%)	32 (7,9%)	0,732
Neue Schrittmacher	18 (6,8%)	7 (5,0%)	25 (6,2%)	0,466
Schlaganfälle	7 (2,6%)	5 (3,5%)	12 (3,0%)	0,608
Postprozedurale AI				<0,001
Keine	120 (45,3%)	33 (23,4%)	153 (37,7%)	
Leichte	132 (49,8%)	81 (57,4%)	213 (52,5%)	
Moderate	10 (3,8%)	26 (18,4%)	36 (8,9%)	
Schwere	3 (1,1%)	1 (0,7%)	4 (1,0%)	
Behandlungsbedürftige Blutung	13 (4,9%)	11 (7,8%)	24 (5,9%)	0,239

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median mit (-)

Interquartilabständen dargestellt.

### 3.4. Ergebnisse des Nachdehnens:

Zur Untersuchung der Frage, wie erfolgreich die Prozedur des Nachdehnens hinsichtlich der Reduktion der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz ist, wurde die AI direkt nach der Implantation mit der AI nach dem Nachdehnen verglichen. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 4 (Effekt des Nachdehnens auf die Aortenklappeninsuffizienz) auf Seite 39 dargestellt. Es zeigte sich, dass die AI bei 87 (62,6%) der Patienten über allen Gruppen um mindestens eine Kategorie verbessert werden konnte. Des Weiteren zeigte sich, dass es nur einen einzigen Fall gegeben hat, in dem sich die AI durch das Nachdehnen verschlechtert hat. Es zeigte sich ebenfalls, dass 59 (42,4%) der nachgedehnten Patienten aus der Gruppe der mittleren bis hohen AI durch ein einmaliges Nachdehnen der TAVI in die Gruppe der Patienten mit keiner bis leichter AI gebracht werden konnten.

## Effekt des Nachdehnens

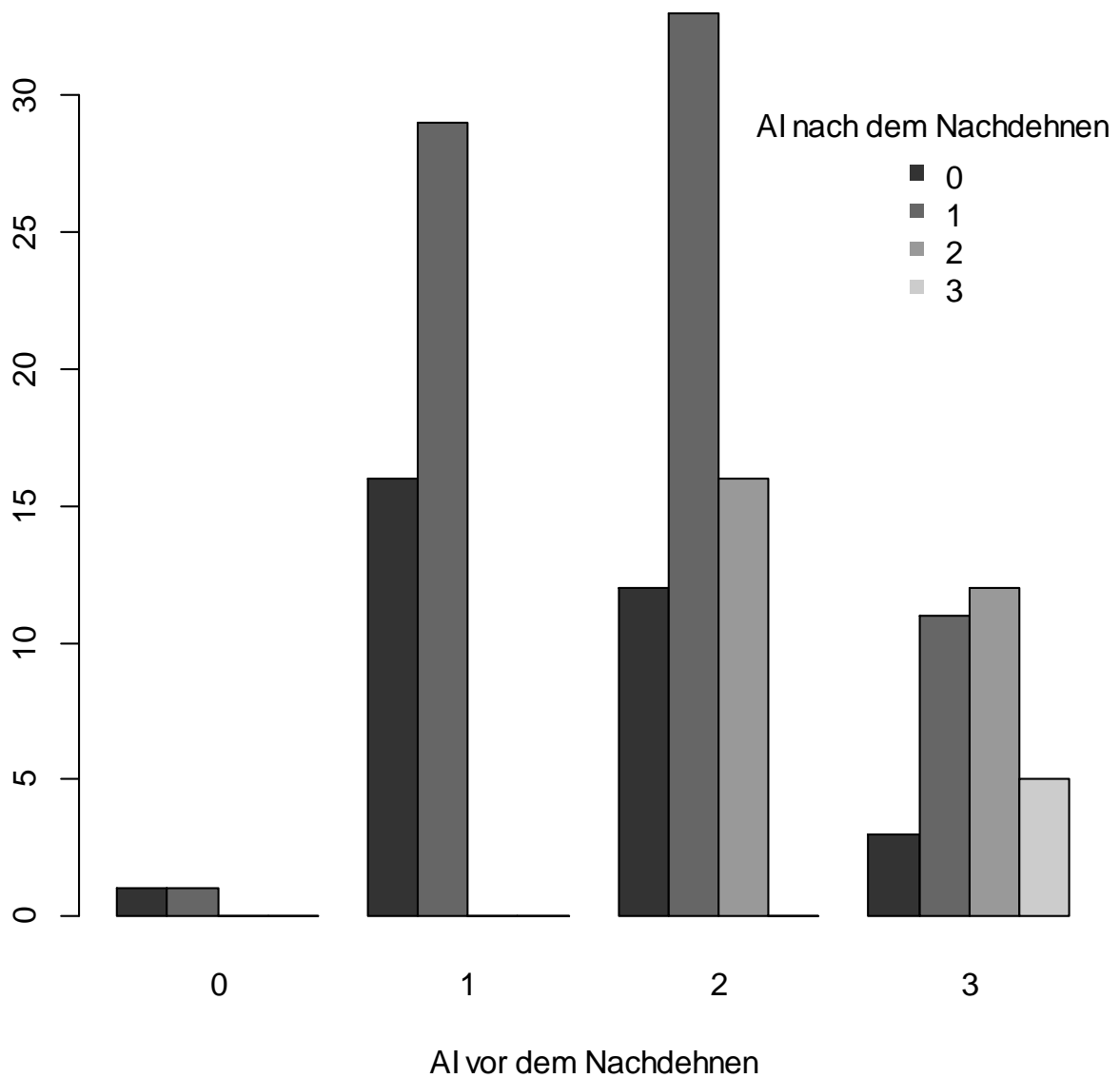


Abbildung 4 (Effekt des Nachdehnens auf die Aortenklappeninsuffizienz)

Die Abbildung zeigt den Effekt des Nachdehnens auf die Aortenklappeninsuffizienz. Die Abbildung ist unterteilt in vier Blöcke, die auf der X-Achse aufgereiht dargestellt sind. Jeder Block steht für ein Grad der Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation. Die Blöcke bestehen aus Säulen, die ihrerseits die Entwicklung des Insuffizienzgrades der Patienten im jeweiligen Block nach dem Nachdehnen zeigen.

### 3.5. Einflussfaktoren auf den Erfolg des Nachdehnens

Für die Entscheidung, ob ein Patient nachgedehnt werden soll oder nicht, ist es von Bedeutung, die individuellen Erfolgsaussichten so gut wie möglich vorhersagen zu können. Diese Arbeit hat daher auch die Gruppe der Patienten, die sich einem Nachdehnen unterziehen mussten, genau angesehen. Es wurde eine Aufteilung dieser Patienten anhand des Erfolgs des Nachdehnens vorgenommen. Ein Erfolg war in diesem Fall dadurch gekennzeichnet, dass eine Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz um ein Grad durch das Nachdehnen eingetreten war. Die Charakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 4 (Erfolgreich vs. nicht erfolgreich nachgedehnte Patienten) dargestellt. Es zeigten sich nur wenige Variablen, die mit dem Erfolg oder Misserfolg statistisch verbunden sind. Für die präprozeduralen Variablen zeigte sich eine Assoziation mit einem vorbeschriebenen Vorhofflimmern (kein Erfolg 59,6%; Erfolg 37,6%;  $p=0,012$ ) und einem vorangegangenen zerebrovaskulären Ereignis (kein Erfolg 26,9%; Erfolg 12,8%;  $p=0,037$ ). Auch ergaben die Auswertungen einen Zusammenhang zu den Ergebnissen der im Echo vorher ermittelten Trikuspidalinsuffizienz, diese folgten aber keiner Proportionalität ( $p=0,010$ ). Nicht signifikante Hinweise auf den Erfolg des Nachdehnens mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 10% zeigten die Wahl des Zugangswegs ( $p=0,072$ ) und die mit der Nierenfunktion zusammenhängenden Parameter wie Kreatinin ( $P=0,067$ ), Kreatinin Kategorie ( $p=0,053$ ) und die GFR ( $p=0,085$ ). Hierbei war eine schlechte Nierenfunktion tendenziell mit einem höheren Erfolg beim Nachdehnen verknüpft. Aus der Gruppe der prozeduralen Parameter war das erfolglose Nachdehnen mit dem Durchführen einer TAVinTAV-Prozedur statistisch verbunden (kein Erfolg 15,4%; Erfolg 2,3%;  $p=0,004$ ). Postprozedural zeigte sich nur, dass die Patienten, die erfolgreich nachgedehnt wurden, tendenziell die niedrigeren Aortenklappeninsuffizienzen aufwiesen ( $p<0,001$ ). Die übrigen Werte waren nicht statistisch mit dem Erfolg assoziiert.



3.6. Tabelle 4 (Erfolgreich vs. nicht erfolgreich nachgedehnte Patienten)

Variablen	Nachgedehnte Pat. (kein Erfolg) n= 52	Nachgedehnte Pat. (Erfolg) n=87	Alle Pat. (n=406)	p-Wert
Klinische Variablen				
Zugangswege				0,072
Transapikal	19 (36,5%)	19 (21,8%)	137 (33,7%)	
Transaortal	12 (23,1%)	16 (18,4%)	49 (12,1%)	
Transfemoral	21 (40,4%)	52 (59,8%)	220 (54,2%)	
Alter in Jahren	80,40±7,90	81,85±5,98	81,41±6,15	0,499
Männliches Geschlecht	29 (55,8%)	42 (48,3%)	176 (43,3%)	0,392
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,28±4,51	26,14±3,98	26,56±5,26	0,092
Diabetes mellitus	14 (26,9%)	27 (31,4%)	125 (30,9%)	0,577
Dyslipidämie	23 (44,2%)	42 (49,4%)	224 (55,6%)	0,556
Arterielle Hypertonie	45 (86,5%)	79 (91,9%)	365 (90,3%)	0,316
NYHA Klassifikation				0,475
1	1 (1,9%)	6 (7,1%)	18 (4,5%)	
2	12 (23,1%)	24 (28,2%)	94 (23,3%)	
3	33 (63,5%)	47 (55,3%)	217 (53,8%)	
4	6 (11,5%)	8 (9,4%)	74 (18,4%)	
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	31 (59,6%)	32 (37,6%)	189 (46,8%)	0,012
Koronare Herzkrankheit	38 (73,1%)	63 (73,3%)	295 (73%)	0,982
Vorangegangene herzchirurgische OP	22 (42,3%)	32 (37,2%)	167 (41,3%)	0,552
COPD	10 (19,2%)	13 (15,1%)	99 (24,4%)	0,530
pAVK	11 (21,2%)	21 (24,4%)	100 (24,8%)	0,660
Zerebrovaskuläre Erkrankung	14 (26,9%)	11 (12,8%)	71 (17,6%)	0,037
Prä TAVI NTproBNP, pg/mL	2538 (1037-6013)	1742 (946-4686)	2274 (991-5651)	0,254
Prä TAVI NTproBNP (Kategorie)				0,496
I	29 (72,5%)	54 (78,3%)	210 (75%)	
II	11 (27,5%)	15 (21,7%)	70 (25%)	
Prä hsTnT, pg/ml	25,9 (15,8-45,9)	30,8 (16,4-47,0)	27,55 (16,6-46,18)	0,633
Prä hsTnT (Kategorie)				0,955
I	32 (76,2%)	53 (75,7%)	225 (75%)	
II	10 (23,8%)	17 (24,3%)	75 (25%)	
Prä TAVI CRP, mg/dL	3,7 (1,3-8,2)	3,8 (1,6-10,0)	3,95 (1,7-10,95)	0,751
Prä TAVI Hb	12 (11,4-13,4)	11,8 (10,6-13,0)	11,9 (10,8-13,0)	0,294
Kreatinin, µmol/L	1,09 (0,89-1,32)	1,18 (0,96-1,48)	1,14 (0,89-1,43)	0,067
Kreatinin (Kategorie)				0,053
I	45 (86,5%)	63 (72,4%)	305 (75,1%)	

II	7 (13,5%)	24 (27,6%)	101 (24,9%)	
GFR				0,085
<30 ml/min	1 (1,9%)	9 (10,6%)	34 (8,5%)	
30-45 ml/min	14 (26,9%)	17 (20,0%)	88 (22,1%)	
45-60 ml/min	17 (32,7%)	37 (43,5%)	148 (37,1%)	
>60 ml/min	20 (38,5%)	22 (25,9%)	129 (32,3%)	
STS-Score	6,24±3,58	6,25±4,42	7,14±4,94	0,542
STS-Score (Kategorie)				0,809
I	46 (88,5%)	74 (87,1)	329 (81,6%)	
II	6 (11,5%)	11 (12,9%)	74 (18,4%)	
Log. EuroSCORE	27,70±19,22	23,86±14,85	27,47±17,29	0,383
Log. EuroSCORE (Kategorie)				0,370
I	21 (40,4%)	41 (48,2%)	167 (41,4%)	
II	31 (59,6%)	44 (51,8%)	236 (58,6%)	
Log. EuroSCORE II	9,5±8,1	7,9±5,7	9,1±6,8	0,500
Log. EuroSCORE II (Kategorie)				0,794
I	40 (76,9%)	67 (78,8%)	303 (75,2%)	
II	12 (23,1%)	18 (21,2%)	100 (24,8%)	
Hämodynamische Parameter				
EF <35%	7 (13,5%)	10 (11,5%)	42 (10,3%)	0,677
EF 35-45%	49 (17,3%)	11 (12,6%)	65 (16,0%)	
EF 46-54%	11 (21,2%)	15 (17,2%)	82 (20,2%)	
EF ≥55%	25 (48,1%)	51 (58,6%)	217 (53,4%)	
AVG mean	39 (29-57)	36 (29-52)	36,7 (25-50)	0,740
Kein pulmonal arterieller Hypertonus	19 (36,5%)	29 (33,3%)	120 (29,6%)	0,177
Pulmonal arterieller Hypertonus 35-59 mmHg	28 (53,8%)	39 (44,8%)	210 (51,7%)	
Pulmonal arterieller Hypertonus >60 mnHg	5 (9,6%)	19 (21,8%)	76 (18,7%)	
Aortenöffnungsfläche, cm <sup>2</sup>	0,7 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,65 (0,5-0,8)	0,111
Aortenklappeninsuffizienz (AI) prä TAVI				0,608
Keine	22 (42,3%)	43 (49,4%)	190 (46,8%)	
Leichte	21 (40,4%)	28 (32,2%)	147 (36,2%)	
Moderate	9 (17,3%)	16 (18,4%)	65 (16,0%)	
Schwere	0 (0%)	0 (0%)	4 (1,0%)	
Mitralinsuffizienz (MI) prä TAVI				0,866
Keine	3 (5,8%)	7 (8,0%)	21 (5,2%)	
Leichte	34 (65,4%)	55 (63,2%)	253 (62,3%)	
Moderate	12 (23,1%)	22 (25,3%)	115 (28,3%)	
Schwere	3 (5,8%)	3 (3,4%)	17 (4,2%)	
Trikuspidal Insuffizienz (TI) prä TAVI				0,010

Keine	24 (46,2%)	37 (42,5%)	146 (36,0%)	
Leichte	14 (26,9%)	39 (44,8%)	186 (45,8%)	
Moderate	12 (23,1%)	5 (5,7%)	58 (14,3%)	
Schwere	2 (3,8%)	6 (6,9%)	16 (3,9%)	
Prozedurale Variablen				
Prothesengröße, mm				0,953
23mm	14 (26,9%)	25 (28,7%)	113 (27,8%)	
26mm	30 (57,7%)	50 (57,5%)	237 (58,4%)	
29mm	8 (15,4%)	12 (13,8%)	56 (13,8%)	
Prozedurzeit, min	79,58±43,90	66,46±33,71	77,81±44,59	0,055
Kontrastmittel, ml	99,02±44,16	96,48±51,51	97,35±48,26	0,525
Nachdehnen	52 (100%)	87 (100%)	141 (34,7%)	
TAV in TAV	8 (15,4%)	2 (2,3%)	13 (3,2%)	0,004
Postprozedurales Outcome				
30-Tages-Mortalität	6 (11,5%)	6 (6,9%)	32 (7,9%)	0,346
Neue Schrittmacher	1 (1,9%)	5 (5,7%)	25 (6,2%)	0,283
Schlaganfälle	1 (1,9%)	4 (4,6%)	12 (3,0%)	0,413
Postprozedurale AI				<0,001
Keine	1 (1,9%)	32 (36,8%)	153 (37,7%)	
Leichte	37 (71,2%)	43 (49,4%)	213 (52,5%)	
Moderate	13 (25,0%)	12 (13,8%)	36 (8,9%)	
Schwere	1 (1,9%)	0 (0%)	4 (1,0%)	
Behandlungsbedürftige Blutung	4 (7,7%)	7 (8,0%)	24 (5,9%)	0,940

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median mit (-) Interquartilabständen dargestellt.

### 3.7. Überlebensanalysen

#### 3.7.1. Charakteristika aller verstorbenen Patienten

Die erhobenen Patientendaten wurden besonders in Hinsicht auf den bedeutenden Parameter Tod analysiert. In einem ersten Schritt wurden die bereits beschriebenen prä-, peri- und postinterventionellen Parameter aufgeteilt in die Gruppen noch lebender und bereits verstorbener Patienten. In diesem Schritt blieb der Zeitraum zwischen Implantation und dem eingetretenen Tod unberücksichtigt.

Es zeigte sich für die Basischarakteristika, dass in der Gruppe der transfemorale implantierten Patienten im Verhältnis die meisten überlebt haben, wohingegen die Überlebensrate in der Gruppe der transapikal versorgten Patienten am geringsten war (siehe Tab. 5;  $p < 0,001$ ).

Für die Vorerkrankungen zeigte sich, dass ein Stadium IV der NYHA Klassifikation (siehe Tab. 5;  $p < 0,001$ ) ebenso wie das Vorbestehen einer COPD (lebend: 15,6%; verstorben 40,8%; gesamt: 24,4%;  $p < 0,001$ ) oder das Vorhandensein einer pAVK (lebend: 19,1%; verstorben

35,2%; gesamt: 24,8%;  $p < 0,001$ ) ein hoch signifikanter negativer Prädiktor für das Überleben der Patienten ist. Ein Diabetes mellitus ( $p = 0,072$ ), eine Dyslipidämie ( $p = 0,531$ ), eine arterielle Hypertonie ( $p = 0,981$ ) oder ein vorbestehendes Vorhofflimmern/-flattern ( $p = 0,120$ ) waren ebenso wenig signifikant mit dem Überleben assoziiert, wie eine signifikante KHK ( $p = 0,100$ ), eine vorangegangene kardiochirurgische Operation ( $p = 0,170$ ) oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung ( $p = 0,276$ ). Zur Analyse der Nierenfunktion wurden mehrere Parameter herangezogen. Der Kreatininwert alleine zeigte dabei keinen signifikanten Zusammenhang zum Überleben. Erst der Vergleich der unteren drei Quartile mit dem vierten Quartil ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Kreatinin und erhöhter Mortalität (siehe Tab. 5;  $p = 0,043$ ). Noch klarer konnte diesen Zusammenhang aber die errechnete glomeruläre Filtrationsrate der Patienten (siehe Tab.5;  $p = 0,004$ ) zeigen.

In der Gruppe der hämodynamischen Parameter zeigte sich bereits bei einer leichten pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ein Zusammenhang zum Gesamtüberleben (siehe Tab.5;  $p = 0,008$ ). Daneben war noch das Vorbestehen einer mittelgradig bis schweren Trikuspidalinsuffizienz statistisch mit dem Überleben der Patienten assoziiert (siehe Tab.5;  $p < 0,001$ ).

Unter den prozedural erhobenen Charakteristika zeigten fast alle einen signifikanten Zusammenhang mit dem Tod des Patienten. So zeigte sich, dass sich der Anteil der verstorbenen Patienten verringerte, je größer die implantierte TAVI war (siehe Tab 5;  $p = 0,008$ ). Auch waren die Prozedurdauer (lebend:  $69,18 \pm 36,17$  min; verstorben  $93,68 \pm 53,52$  min; gesamt:  $77,81 \pm 44,59$  min;  $p < 0,001$ ) und der Kontrastmittelverbrauch (lebend:  $90,69 \pm 41,27$  ml; verstorben  $109,55 \pm 57,13$  ml; gesamt:  $97,35 \pm 48,26$  ml;  $p = 0,002$ ) in der Gruppe der verstorbenen Patienten deutlich größer. In der Gruppe der noch lebenden Patienten fanden sich mit 99 (37,6%) Patienten statistisch signifikant mit einem p-Wert von 0,094 mehr nachgedehnte Patienten als in der Gruppe der Verstorbenen mit 42 (29,4%) Patienten.

Die postprozeduralen Charakteristika unterschieden sich hinsichtlich der Anzahl an neu implantierten Schrittmachern (lebend: 5,7%; verstorben 7,0%; gesamt: 6,2%;  $p = 0,606$ ) und Schlaganfällen (lebend: 2,3%; verstorben 4,2%; gesamt: 3,0%;  $p = 0,277$ ) nicht. Demgegenüber waren das Auftreten von behandlungsbedürftigen Blutungen (lebend: 4,2%; verstorben 9,1%; gesamt: 5,9%;  $p = 0,045$ ) und einer postprozeduralen mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz statistisch mit dem Sterben des Patienten verbunden (siehe Tab 5;  $p = 0,045$ ).

3.7.2. Tabelle 5 (Überlebende vs. verstorbene Patienten)

Variablen	lebend (n=263)	verstorben (n=143)	Alle Pat. (n=406)	p-Wert
Klinische Variablen				
Zugangswege				<0,001
Transapikal	69 (26,2%)	68 (47,6%)	137 (33,7%)	
Transaortal	37 (14,1%)	12 (8,4%)	49 (12,1%)	
Transfemorale	157 (59,7%)	63 (44,1%)	220 (54,2%)	
Alter in Jahren	81,51±6,1	81,22±6,26	81,41±6,15	0,724
Männliches Geschlecht	115 (43,7%)	61 (42,7%)	176 (43,3%)	0,917
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,34±4,44	29,96±6,5	26,56±5,26	0,979
Diabetes mellitus	73 (27,9%)	52 (36,6%)	125 (30,9%)	0,072
Dyslipidämie	142 (54,4%)	82 (57,7%)	224 (55,6%)	0,531
Arterielle Hypertonie	237 (90,5%)	128 (90,1%)	365 (90,3%)	0,981
NYHA Klassifikation				<0,001
1	17 (6,5%)	1 (0,7%)	18 (4,5%)	
2	69 (26,4%)	25 (17,6%)	94 (23,3%)	
3	143 (54,8%)	74 (52,1%)	217 (53,8%)	
4	32 (12,3%)	42 (29,6%)	74 (18,4%)	
Chronisches Vorhofflimmern/-flattern	111 (42,2%)	78 (55,3%)	189 (46,8%)	0,120
Koronare Herzkrankheit	184 (70,2%)	111 (78,2%)	295 (73%)	0,100
Vorangegangene herzchirurgische OP	115 (43,9%)	52 (36,6%)	167 (41,3%)	0,170
COPD	41 (15,6%)	58 (40,8%)	99 (24,4%)	<0,001
pAVK	50 (19,1%)	50 (35,2%)	100 (24,8%)	<0,001
Zerebrovaskuläre Erkrankung	42 (16%)	29 (20,4%)	71 (17,6%)	0,276
Prä TAVI NTproBNP, pg/mL	2183 (982-4498)	2549 (1033-6741)	2274 (991-5651)	0,200
Prä TAVI NTproBNP (Kategorie)				0,040
I	156 (78,4%)	54 (66,7%)	210 (75,0%)	
II	43 (21,6%)	27 (33,3%)	70 (25,0%)	
Prä hsTnT, pg/ml	24,3 (15,9- 8,2)	38,6 (20,2-64,6)	27,6 (16,6-46,2)	0,001
Prä hsTnT (Kategorie)				<0,001
I	172 (81,5%)	53 (59,6%)	225 (75,0%)	
II	39 (18,5%)	36 (40,4%)	75 (25,0%)	
Prä TAVI CRP, mg/dL	3,7 (1,5-8,4)	4,95 (2,1-16,8)	3,95 (1,7-10,95)	0,004
Prä TAVI Hb	11,9 (10,8-13,0)	11,9 (10,8-13,0)	11,9 (10,8-13,0)	0,625
Kreatinin, µmol/L	1,11 (0,89 - 1,39)	1,22 (0,92- 1,55)	1,14 (0,89 - 1,43)	0,076
Kreatinin (Kategorie)				0,043
I	206 (78,3%)	99 (69,2%)	305 (75,1%)	
II	57 (21,7%)	44 (30,8%)	101 24,9%	
GFR				0,004
<30 ml/min	15 (5,8%)	19 (13,6%)	34 (8,5%)	

30-45 ml/min	51 (19,7%)	37 (25,4%)	88 (22,1%)	
45-60 ml/min	97 (37,5%)	51 (36,4%)	148 (37,1%)	
>60 ml/min	96 (37,1%)	33 (23,6%)	129 (32,3%)	
STS-Score	6,03±3,85	9,19±5,98	7,14±4,94	<0,001
STS-Score (Kategorie)				<0,001
I	231 (88,5%)	98 (69,0%)	329 (81,6%)	
II	30 (11,5%)	44 (31,0%)	74 (18,4%)	
Log. EuroSCORE	26,05±16,32	30,09±18,71	27,47±17,29	0,033
Log. EuroSCORE (Kategorie)				0,002
I	123 (47,1%)	44 (31,0%)	167 (41,4%)	
II	138 (52,9%)	98 (69,0%)	236 (58,6%)	
Log. EuroSCORE II	8,3±6,2	10,6±7,7	9,1±6,8	0,001
Log. EuroSCORE II (Kategorie)				0,002
I	209 (80,1%)	94 (66,2%)	303 (75,2%)	
II	52 (19,9%)	48 (33,8%)	100 (24,8%)	
Hämodynamische Parameter				
EF <35%	29 (11,0%)	13 (9,1%)	42 (10,3%)	0,592
EF 35-45%	43 (16,3%)	22 (15,4%)	65 (16%)	
EF 46-54%	48 (18,3%)	34 (23,8%)	82 (20,2%)	
EF ≥55%	143 (54,4%)	74 (51,7%)	217 (53,4%)	
AVG mean	37 (27-51)	35 (23-47)	36 (25-50)	0,126
Kein pulmonal arterieller Hypertonus	91 (34,6%)	29 (20,3%)	120 (29,6%)	0,008
Pulmonal arterieller Hypertonus 35-59 mmHg	129 (49%)	81 (56,6%)	210 (51,7%)	
Pulmonal arterieller Hypertonus >60 mmHg	43 (16,3%)	33 (23,1%)	76 (18,7%)	
Aortenöffnungsfläche cm <sup>2</sup>	0,65 (0,5 - 0,8)	0,65 (0,5 - 0,84)	0,65 (0,5 - 0,8)	0,790
Aortenklappeninsuffizienz (AI) prä TAVI				0,906
Keine	123 (46,8%)	67 (46,9%)	190 (46,8%)	
Leichte	97 (36,9%)	50 (35,0%)	147 (36,2%)	
Moderate	41 (15,6%)	24 (16,8%)	65 (16,0%)	
Schwere	2 (0,8%)	2 (1,4%)	4 (1,0%)	
Mitralinsuffizienz (MI) prä TAVI				0,297
Keine	15 (5,7%)	6 (4,2%)	21 (5,2%)	
Leichte	171 (65%)	82 (57,3%)	253 (63,3%)	
Moderate	67 (25,5%)	48 (33,6%)	115 (28,3%)	
Schwere	10 (3,8%)	7 (4,9%)	17 (4,2%)	
Trikuspidalinsuffizienz (TI) prä TAVI				<0,001
Keine	109 (41,4%)	37 (25,9%)	146 (36%)	
Leichte	122 (46,4%)	64 (44,8%)	186 (45,8%)	
Moderate	24 (9,1%)	34 (23,8%)	58 (14,3%)	
Schwere	8 (3%)	8 (5,6%)	16 (3,9%)	
Prozedurale Variablen				
Prothesengröße, mm				0,008

23mm	62 (23,6%)	51 (35,7%)	113 (27,8%)	
26mm	157 (59,7%)	80 (55,9%)	237 (58,4%)	
29mm	44 (16,7%)	12 (8,4%)	56 (13,8%)	
Prozedurzeit, min	69,18±36,17	93,68±53,52	77,81±44,59	<0,001
Kontrastmittel, ml	90,69±41,27	109,55±57,13	97,35±48,26	0,002
Nachdehnen	99 (37,6%)	42 (29,4%)	141 (34,7%)	0,094
TAV in TAV	9 (3,4%)	4 (2,8%)	13 (3,2%)	0,733
Postprozedurales Outcome				
30-Tages-Mortalität	0 (0%)	32 (22,4%)	32 (7,9%)	<0,001
Neue Schrittmacher	15 (5,7%)	10 (7,0%)	25 (6,2%)	0,606
Schlaganfälle	6 (2,3%)	6 (4,2%)	12 (3,0%)	0,277
Postprozedurale AI				0,003
Keine	106 (40,3%)	47 (32,9%)	153 (37,7%)	
Leichte	140 (53,2%)	73 (51,0%)	213 (52,5%)	
Moderate	17 (6,5%)	19 (13,3%)	36 (8,9%)	
Schwere	0 (0,0%)	4 (2,8%)	4 (1,0%)	
Behandlungsbedürftige Blutung	11 (4,2%)	13 (9,1%)	24 (5,9%)	0,045

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder als Median mit (-)

Interquartilabständen dargestellt.

### 3.7.3. Risikoscores Ergebnisse

Der Leitlinie entsprechend wurden sowohl zur Indikationsstellung als auch als erwarteter prädiktiver Marker die sonst zur Risikostratifizierung bei offenem chirurgischen Klappenersatz verwendeten Scores erhoben. In der Population ergab dies im Mittel einen STS-Score von 7,14 ( $\pm 4,94$ ), einen logistischen EuroSCORE von 27,47 ( $\pm 17,29$ ) und einen EuroSCORE II von 9,1 ( $\pm 6,8$ ). Wie schon im Kapitel Risikoscores auf Seite 15 beschrieben, wurden darüber hinaus viele weitere Analysen angeschlossen, die in Tabelle 1 (Zugangswege) auf Seite 26, in Tabelle 2 (Patienten mit niedriger (0-1) vs. hoher (2-3) postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz) auf Seite 32, Tabelle 3 (Patienten mit vs. Patienten ohne nachgedehnte Klappenprothese) auf Seite 36 und in Tabelle 5 (Überlebende vs. verstorbene Patienten) auf Seite 45 genauer dargestellt sind. Es zeigte sich kein statistischer Zusammenhang zwischen den Risikoscores und der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz. Die Notwendigkeit, die Prothese nachzudehnen, ist nur mit dem STS-Score statistisch signifikant assoziiert, wobei die Patienten mit niedrigeren Werten eher nachgedehnt wurden (siehe Tab. 3;  $p=0,029$ ). Ein klarer Zusammenhang zeigte sich hingegen bei der Gegenüberstellung der lebenden mit den bereits verstorbenen Patienten. Die lebenden Patienten hatten im Mittel einen STS-Score von 6,03% ( $\pm 3,85$ ), einen logistischen EuroSCORE von 26,05% ( $\pm 16,32$ ) und einen EuroSCORE II von 8,3% ( $\pm 6,2$ ), wohingegen die Werte der verstorbenen Patienten mit einem STS-Score von 9,19% ( $\pm 5,98$ ;  $p < 0,001$ ), einem logistischen EuroSCORE von 30,09 ( $\pm 18,71$ ;  $p=0,033$ ) und einem EuroSCORE II von 10,6% ( $\pm 7,7$ ;  $p=0,001$ ), signifikant höher ausfielen. Auch für die Aufteilung in die verschiedenen

Zugangswege und damit in die unterschiedlichen Prozedurarten ließen sich statistisch Zusammenhang zum STS-Score und EuroSCORE II herstellen. Es wurden im Verhältnis zu den anderen beiden Zugangswegen signifikant mehr Patienten mit STS- Score Werten über 10% transapikal versorgt (TA 25,5%; TAO 13,0%; TF 15,0%; Gesamt 18,4%;  $p=0,027$ ). Für den EuroSCORE II zeigte sich, dass die absoluten Werte bei den transapikalen Patienten höher ausfallen (TA  $10,3\pm 7,6$ ; TAO  $9,5\pm 7,0$ ; TF  $8,3\pm 6,2$ ; Gesamt  $9,1\pm 6,8$ ;  $p=0,036$ ) als dies anhand der Gesamtpopulation zu erwarten wäre.

#### 3.7.4. Kaplan-Meier-Kurven

Zur Überprüfung der genauen Relevanz der sich herauskristallisierten Parameter für das Patientenüberleben wurden Kaplan-Meier-Überlebensanalysen angeschlossen. Diese haben den Vorteil, dass sie neben der reinen Analyse, ob ein Patient lebt oder bereits verstorben ist, auch den Zeitraum zwischen der Implantation und entweder dem Tod oder dem letzten Nachuntersuchungstermin des Patienten abbilden. So kann für die einzelnen Variablen der Einfluss auf das Überleben sehr viel genauer nachgewiesen werden. Kaplan-Meier-Analysen wurden für die Variablen angeschlossen, die in der Voranalyse (Tabelle 5) einen signifikanten Zusammenhang gezeigt hatten. Darüber hinaus wurden auch für Variablen, die in der Voranalyse mit einem p-Wert von  $\leq 0,15$  nur knapp einen signifikanten Zusammenhang verfehlt hatten, eine Kaplan-Meier-Analyse angeschlossen, um etwaige Verzerrungen durch verstorbene Patienten nach langen Beobachtungszeiträumen auszuschließen.



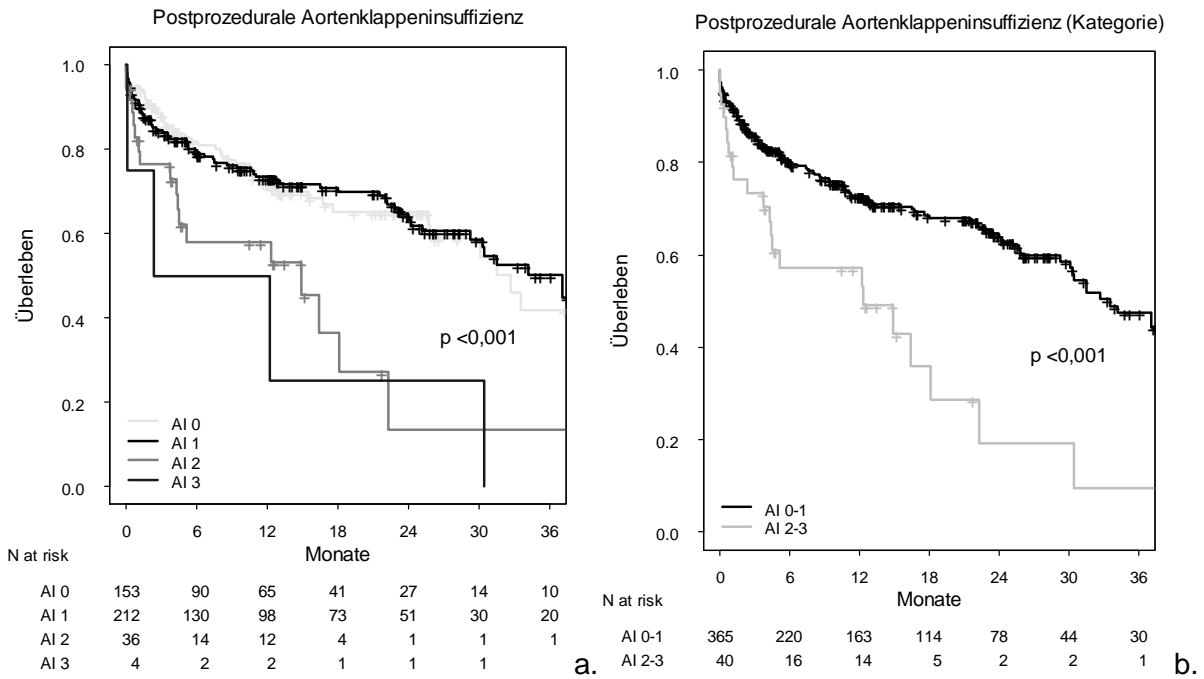


Abbildung 5 (Kaplan-Meier-Kurven Postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz absolut (a.) und Kategorisiert (b.))

Die Abbildung zeigt im Teil a. das Überleben der Patienten durch eine Kaplan-Meier-Kurve, aufgeteilt nach postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz in 4 Grade. Der Teil b. zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben der Patientenpopulation in Abhängigkeit der zu 2 Kategorien zusammengefassten postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz.

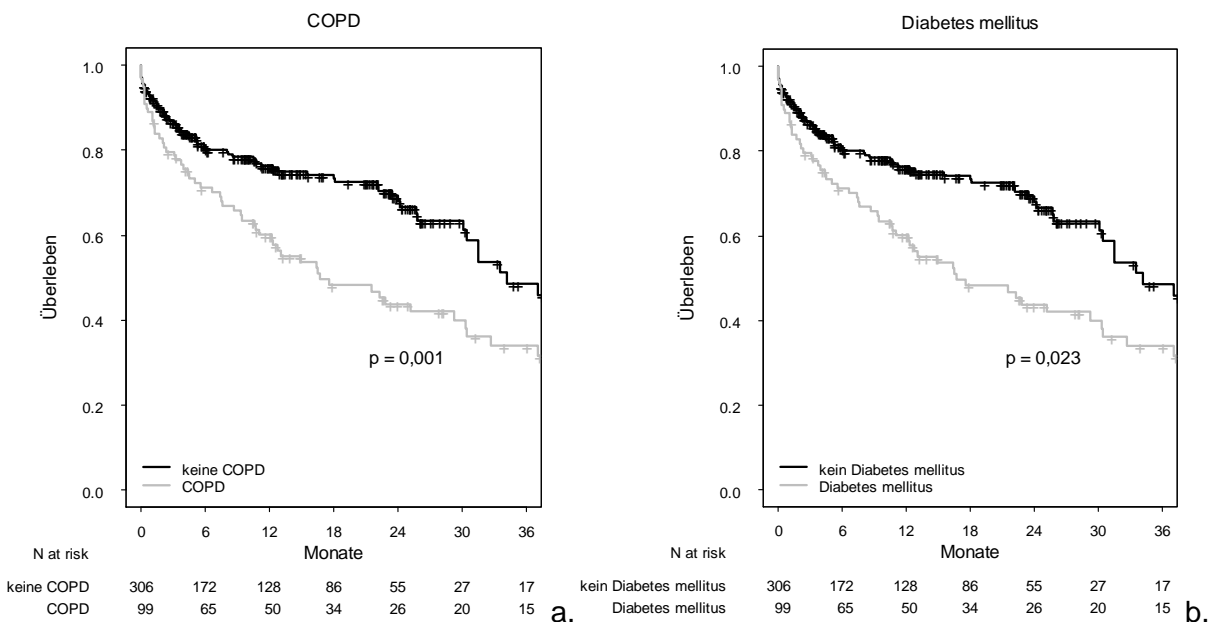


Abbildung 6 (Kaplan-Meier-Kurven COPD (a.) und Diabetes mellitus (b.))

Die Abbildung zeigt im Teil a. durch eine Kaplan-Meier-Kurve das Langzeitüberleben der Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer COPD. Der Teil b. zeigt ebenfalls mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Kurve den Einfluss auf das Überleben der Patientenpopulation in Abhängigkeit eines vorbekannten Diabetes mellitus.

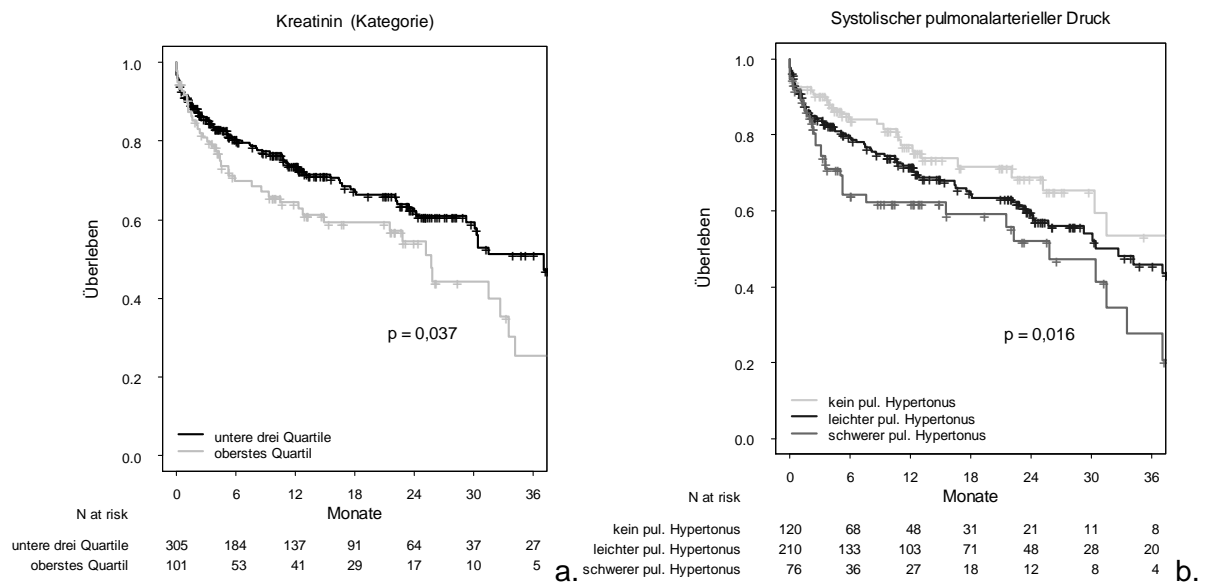


Abbildung 7 (Kaplan-Meier-Kurve Kreatinin Kategorie (a.) und Systolischer pulmonalarterieller Druck (b.))

Die Abbildung zeigt in zwei Kaplan-Meier-Kurven das Langzeitüberleben der Patienten. Im Teil a. ist die Gesamtpopulation aufgeteilt in die unteren drei Quartile und das oberste Quartil der Kreatininwerte dargestellt. Teil b. zeigt eine Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben in Abhängigkeit des systolischen pulmonalarteriellen Hypertonus, unterteilt in keinen (<35 mmHg), leichten (35-60 mmHg) und schweren (>60 mmHg) pulmonalarteriellen Hypertonus.

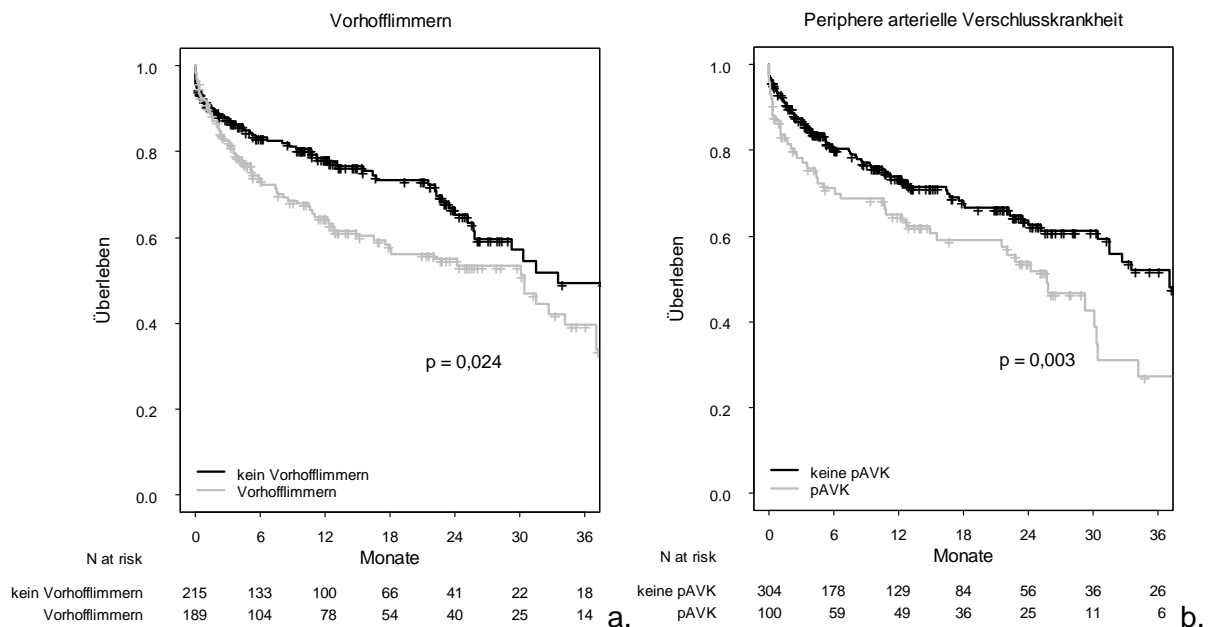


Abbildung 8 (Kaplan-Meier-Kurven Vorhofflimmern (a.) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (b.))

Die Abbildung zeigt das Langzeitüberleben der Patientenpopulation in Abhängigkeit zweier weiterer Risikofaktoren. Der Teil a. zeigt die Kaplan-Meier-Kurven der Patienten mit einem Vorhofflimmern gegenüber denen ohne ein Vorhofflimmern. Der Teil b. der Abbildung zeigt den Unterschied für das Überleben der Patienten in Abhängigkeit des Vorhandenseins einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

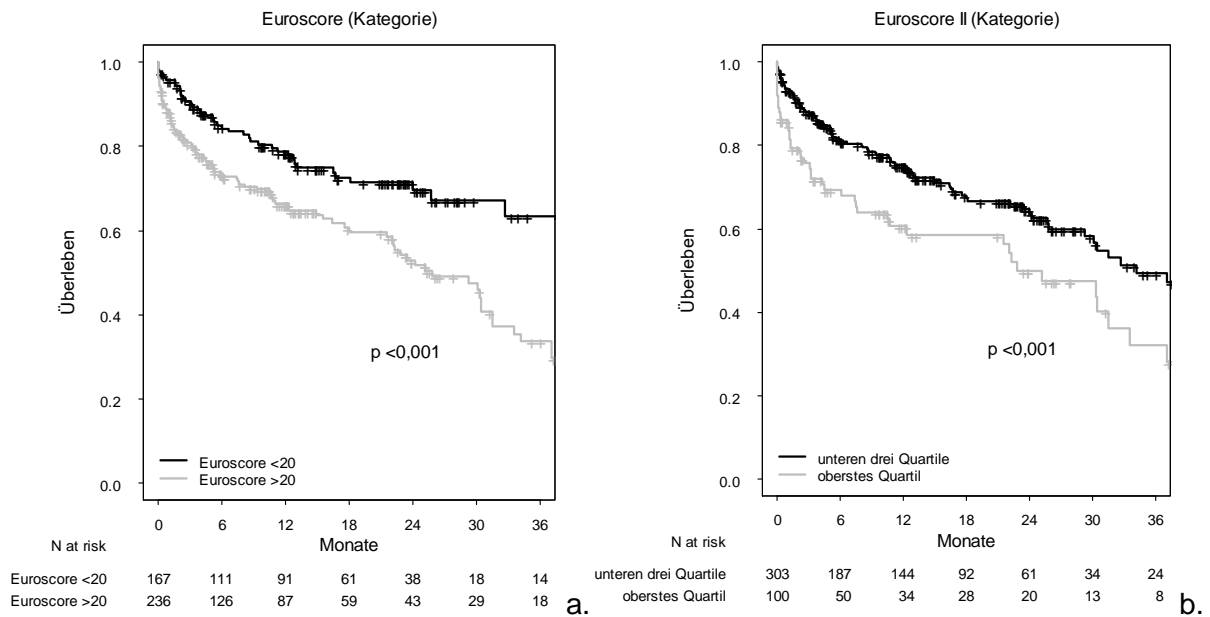


Abbildung 9 (Kaplan-Meier-Kurven EuroSCORE (a.) und EuroSCORE II (b.))

Diese Abbildung stellt das Langzeitüberleben der Patienten durch Kaplan-Meier-Kurven in Abhängigkeit der beiden EuroSCOREs dar. Der Teil a. der Abbildung zeigt dabei das Überleben der Patienten aufgeteilt in zwei Gruppen mit einem EuroSCORE von kleiner oder größer 20. Der Teil b. stellt für den EuroSCORE II die untern drei Quartile dem obersten gegenüber.

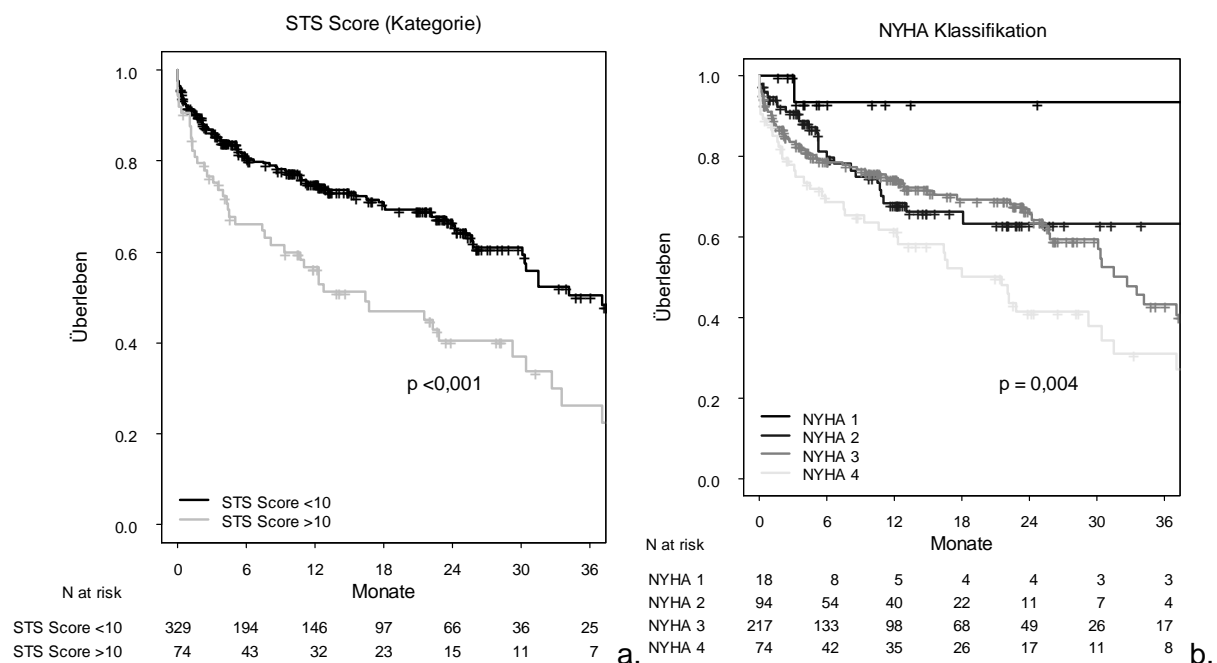


Abbildung 10 (Kaplan-Meier-Kurven STS-Score (a.) und NYHA Klassifikation (b.))

Im Teil a. der Abbildung ist das Langzeitüberleben der Patienten mit einem STS-Score von unter 10 dem der Patienten mit einem Score von mehr als 10 gegenübergestellt und als Kaplan-Meier-Kurve visualisiert worden. Der Teil b. der Abbildung zeigt das Langzeitüberleben der Patienten, ebenfalls als Kaplan-Meier-Kurve, je nach NYHA Stadium vor TAVI Implantation.

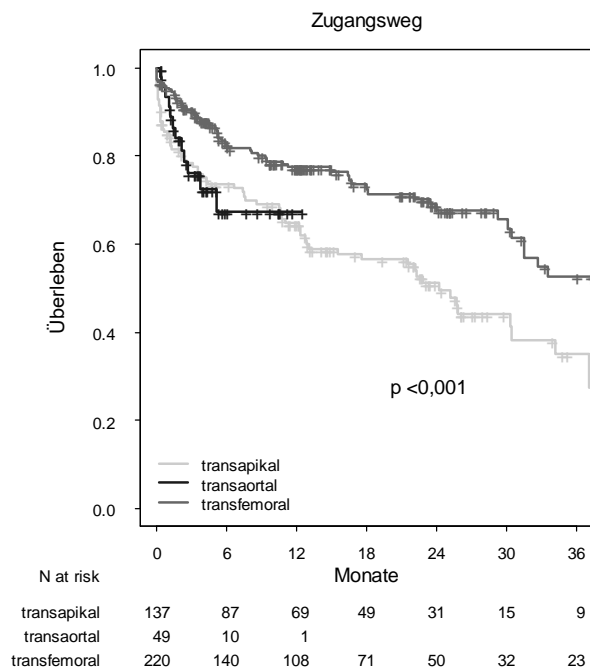


Abbildung 11 (Kaplan-Meier-Kurve Zugangsweg)

Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen dem Zugangsweg und damit der Art der Prozedur und dem Langzeitüberleben der Patienten. Das Überleben in Abhängigkeit zur Zeit ist als Kaplan-Meier-Kurve visualisiert.

Die Abbildung 5 (Kaplan-Meier-Kurven Postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz absolut (a.) und Kategorisiert (b.)) auf Seite 49 zeigt zwei Kaplan-Meier-Kurven zur postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz. Der Teil a. zeigt die Aufteilung in die 4 Insuffizienzgrade. Die Abbildung zeigt, dass sich das Überleben der Insuffizienzgrade 0 und 1, sowie 2 und 3 ähnlich entwickelte. In einem zweiten Teil b. sind daher diese Insuffizienzgrade zu zwei Gruppen zusammengefasst dargestellt. Es zeigt sich für beide Analysen ein hoch signifikanter ( $p < 0,001$ ) Überlebensvorteil für die Patienten mit der geringeren AI.

Die Abbildung 6 (Kaplan-Meier-Kurven COPD (a.) und Diabetes mellitus (b.)) auf Seite 49 zeigt zum einen in Teil a. den Überlebensvorteil der Patienten, die vor dem Eingriff nicht an einer chronisch obstruktiven pulmonalen Dysfunktion litten. Zum anderen zeigt der Teil b. der Abbildung die Gegenüberstellung der Überlebenskurven der Patienten mit und ohne einen vorbekannten Diabetes mellitus. Der Diabetes mellitus zeigt dabei einen signifikanten ( $p=0,023$ ), die COPD sogar einen hochsignifikanten ( $p=0,001$ ) Zusammenhang zwischen Vorerkrankung und verringertem Überleben der Patienten nach einer TAVI.

Die beiden Abbildungen, Abbildung 7 (Kaplan-Meier-Kurve Kreatinin Kategorie (a.) und Systolischer pulmonalarterieller Druck (b.)) und Abbildung 8 (Kaplan-Meier-Kurven Vorhofflimmern (a.) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (b.)) auf der Seite 50 beschäftigen sich mit 4 weiteren relevanten Vorerkrankungen, die einen Einfluss auf das

Überleben nach einer TAVI hatten. Die Abbildung 7 zeigt in einem ersten Teil a., dass die Nierenfunktion, hier durch den Kreatinin-Wert repräsentiert, das Überleben beeinflusste. Die Abbildung zeigt die Gegenüberstellung der unteren drei Quartile der Kreatinin Werte dem oberen Quartil gegenübergestellt, wobei mit einem p-Wert von 0,037 die Patienten mit niedrigeren Kreatinin Werten ein längeres Überleben zeigten. Der zweite Teil der Abbildung zielt darauf ab, den Einfluss des pulmonal arteriellen Hypertonus auf das Überleben zu zeigen. Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe ohne pulmonalen Hypertonus mit Werten bis 35 mmHg, eine zweite Gruppe mit leichtem Hypertonus, der einen Wert von 60 mmHg nicht überschritten hat, und eine dritte Gruppe, in der die Patienten zusammengefasst wurden, die einen Wert größer 60 mmHg aufwiesen. Hier zeigt sich ebenfalls signifikant ( $p=0,016$ ) die Bestätigung, dass auch in der Kaplan-Meier-Analyse ein hoher systolischer pulmonaler Hypertonus das Überleben der Patienten verringerte. Für das Vorhofflimmern und die periphere arterielle Verschlusskrankheit zeigt die Abbildung 8 den Einfluss auf das Überleben. Hier wurde jeweils die Dichotomisierung in eine Gruppe mit und eine Gruppe ohne die jeweilige Vorerkrankung vorgenommen. Das Vorhofflimmern zeigt bei der Kaplan-Meier-Analyse einen p-Wert von 0,024 und die periphere arterielle Verschlusskrankheit einen von 0,003.

Die Abbildung 9 (Kaplan-Meier-Kurven EuroSCORE (a.) und EuroSCORE II (b.)) und die Abbildung 10 (Kaplan-Meier-Kurven STS-Score (a.) und NYHA Klassifikation (b.)) auf der Seite 51 beschäftigen sich mit den prädiktiven Scores und Kategorien, die als hilfreiches Instrument für die Risikostratifizierung genutzt wurden. In der Abbildung 9 sind in den beiden Teilen a. und b. die EuroSCOREs nebeneinander dargestellt. Für den EuroSCORE in Teil a. wurde die auch für die Indikation gängige Grenze von 20 für die Dichotomisierung in die zwei dargestellten Gruppen gewählt. Im Teil b. wurden für den EuroSCORE II die drei unteren mit dem oberen Quartil einander gegenübergestellt. Für beide Analysen kann ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen einem höheren Wert und der Wahrscheinlichkeit, früher zu versterben, gefunden werden. Für den STS-Score in Abbildung 10 Teil a. wurde der bereits im Kapitel Risikoscores auf Seite 15 genannte Wert von  $\geq 10$  als Grenzwert gewählt, da auch dieser ein gängiges Indikationskriterium für eine TAVI darstellte. Auch für den STS-Score gelang der Nachweis einer hochsignifikanten Assoziation mit dem Überleben der Patienten. Der Teil b. der Abbildung legt das Überleben in Abhängigkeit der 4 NYHA Stadien dar. Die Abbildung zeigt ein wesentlich besseres Überleben der Patienten mit einem NYHA Stadium 1 im Verhältnis zu den übrigen NYHA Stadien. Der Vergleich aller Stadien zeigt einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem NYHA Stadium und dem Überleben des Patienten mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,4%.

Der Zusammenhang zwischen Devicestabilität und Genauigkeit der Implantation wurde ja bereits in der Einleitung genannt. Auch sind die drei Implantationswege sehr verschieden, sowohl seitens ihrer technischen Herausforderungen, als auch vom Maß der Invasivität. Daraus und aus dem signifikanten Ergebnis der Voruntersuchung abgeleitet, wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Zugangsweg und dem Überleben der Patienten analysiert und in Abbildung 11 (Kaplan-Meier-Kurve Zugangsweg) auf Seite 52 dargestellt. Es zeigt sich eine Überlegenheit für den transfemorale Zugang, während sich das Überleben der Patienten mit transaortalem und transapikalem Zugang nicht deutlich voneinander unterscheidet. Statistisch ist der Unterschied der drei Zugangswege mit einem p-Wert von  $<0,001$  hoch signifikant.

Zusammenfassend kann durch die Kaplan-Meier-Analysen der Zusammenhang zwischen dem Überleben der Patienten und den Variablen postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz, pulmonaler Hypertonus, Zugangsweg, NYHA Klassifikation, COPD, behandlungsbedürftige Blutung, pAVK, Nierenfunktion (Kreatinin) sowie für den EuroSCORE, den EuroSCORE II und den STS-Score der Voranalyse bestätigt werden. Für die Prothesengröße kann der signifikante Zusammenhang zum Langzeitüberleben nicht bestätigt werden. Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 24,4%. Zusätzlich zu den Voranalysen zeigt sich noch ein signifikanter Einfluss auf das Überleben der Patienten durch einen Diabetes mellitus. Die Kaplan-Meier-Analysen für die koronare Herzkrankheit ( $p=0,062$ ) und das Nachdehnen ( $p=0,259$ ) zeigt, wie auch schon die Voruntersuchung, keinen signifikanten Einfluss auf das Patientenüberleben.

#### 3.7.5. Cox Regressionsanalysen

Die durch die Kaplan-Meier-Analysen identifizierten signifikanten Variablen für das Patientenüberleben wurden im Anschluss durch eine univariate Cox Regressionsanalyse überprüft. Im Rahmen der Analyse zeigte sich, dass durch diese Methode alle Variablen bestätigt werden konnten. Über diese Information hinaus, wurde die Bedeutung der einzelnen Variablen durch Hazard Ratios für das Überleben ermittelt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 (Übersicht Hazard ratios und Signifikanzniveaus) auf Seite 55 dargestellt. Der univariaten Analyse wurde dann eine multivariate Cox Regressionsanalyse angeschlossen, deren Ergebnisse ebenfalls in der Tabelle 6 dargestellt sind. Es zeigte sich, dass sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse die finale AI mit einer Hazard Ratio von 2,673 (1,701 - 4,199) univariat und 2,153 (1,337-3,468) multivariat der bedeutendste Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten ist.

3.7.6. Tabelle 6 (Übersicht Hazard ratios und Signifikanzniveaus)

Variablen	log rank	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	p.	Hazard ratio	p.	Hazard ratio	p.
AI final	<0,001	2,673 (1,701-4,199)	<0,001	2,153 (1,337-3,468)	0,002
COPD	0,001	1,73 (1,227-2,439)	0,002	1,505 (1,058-2,141)	0,023
Diabetes mellitus	0,023	1,433 (1,009-2,035)	0,044		
Krea Kat	0,037	1,482 (1,036-2,119)	0,031		
Systolischer PA Kat	0,016	1,438 (1,115-1,855)	0,005	1,361 (1,044-1,774)	0,023
Vorhofflimmern/- flattern	0,024	1,433 (1,022-2,010)	0,037		
pAVK	0,003	1,691 (1,191-2,400)	0,003	1,455 (1,015-2,084)	0,041
Euro Kat	<0,001	1,789 (1,250-2,562)	0,001		
Euro II Kat	<0,001	1,705 (1,193-2,437)	0,003		
STS Kat	<0,001	1,859 (1,295-2,667)	0,001		
NYHA	0,004	1,460 (1,158-1,841)	0,001	1,322 (1,030-1,697)	0,028
Type of procedure	<0,001	0,722 (0,608-0,858)	<0,001	0,748 (0,627-0,893)	0,001

Die Hazard Ratio ist als Wert und das dazugehörige Konfidenzintervall dahinter in Klammern angegeben.

## 4 Diskussion

### 4.1. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, die Frage zu klären, ob ein Nachdehnen der Klappenprothese bei bestehender postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz sinnvoll ist. Dazu sollte zu allererst die Bedeutung einer postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz für das Langzeitüberleben der Patienten des hier untersuchten Kollektivs von Patienten gezeigt werden. Auch war es Ziel dieser Arbeit, für dieses Patientenkollektiv die Risikofaktoren, eine Aortenklappeninsuffizienz durch die Implantation zu bekommen, zu untersuchen. Auf dieser Grundlage aufbauend, sollten dann der Erfolg und die Sicherheit des Verfahrens gezeigt werden. Die Zusammenschau aller Ergebnisse dieser Arbeit war darauf ausgerichtet, eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung zu geben, welche Patienten von einem Nachdehnen ohne großes Risiko profitieren können.

### 4.2. Fazit

Diese Arbeit zeigt, dass die Aortenklappenstenose auch für das Kieler Kollektiv ein bedeutender Faktor für das Langzeitüberleben ist. Darüber hinaus kann die Arbeit zeigen, dass ein transapikaler oder transaortaler Zugangsweg, sowie ein männliches Geschlecht und eine COPD wichtige Risikofaktoren sind, eine mindestens moderate Aortenklappeninsuffizienz nach einer TAVI zurückzubehalten. Im Laufe der Behandlung erwies sich das Nachdehnen einer insuffizienten TAVI als erfolgreiche Therapieoption zur Reduktion der Aortenklappeninsuffizienz. Besonders häufig musste bei Patienten die Klappe nachgedehnt werden, wenn sie transaortal implantiert wurden, der Patient männlich war, keine Dyslipidämie vorlag oder der Patient keine COPD hatte. Die Patienten mit nachgedehnter Klappenprothese zeigten aber keinen Nachteil in den für das Outcome wichtigen Variablen, wie Schlaganfällen, neuen Schrittmachern, behandlungsbedürftigen Blutungen oder der 30-Tages-Mortalität. Es konnte also gezeigt werden, dass in Bezug auf das befürchtete Risiko, ein Nachdehnen eine sichere Methode ist, die Aortenklappeninsuffizienz zu reduzieren. In deutlich über der Hälfte der nachgedehnten Patienten konnte eine signifikante Reduktion der Insuffizienz erreicht werden. Die Suche nach Faktoren, die eben diesen Erfolg oder einen möglichen Misserfolg vorhersagbar machen, ergab, dass ein Vorhofflimmern und eine zerebrovaskuläre Erkrankung die Erfolgsaussichten schmälern. Besonders der Grad der Atherosklerose mit Kalkablagerungen in Gefäßwänden und Klappen könnte der bestimmende Pathomechanismus sein der ein paralleles Auftreten von zerebrovaskulären Erkrankungen und den frustranen Verlauf eines Nachdehnens bestimmt.



#### 4.3. Bedeutung der Aortenklappeninsuffizienz:

Es gelang für das Kollektiv von 406 Patienten, die seit dem Beginn des TAVI Programms in Kiel bis Ende 2013 mit einer TAVI versorgt wurden, mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse zu zeigen, dass die Aortenklappeninsuffizienz ein hoch signifikanter Faktor für das Überleben ist. Dieses Erkenntnis folgt den Ergebnissen früherer Studien (38, 40-45, 85). Der Vergleich der Patienten mit keiner, leichter, moderater und schwerer Aortenklappeninsuffizienz zeigte, dass das Überleben der Patienten ohne und mit leichter Aortenklappeninsuffizienz annähernd gleich war. Darüber hinaus zeigte sich, dass das Überleben der Patienten mit moderater und schwerer AI ebenfalls einen ähnlichen Verlauf aufwies. Diese Beobachtung legt die Annahme nahe, dass der Grenzwert für eine Verschlechterung des Langzeitüberlebens zwischen einer leichten bis moderaten Aortenklappeninsuffizienz liegt. Diese Feststellung hat dazu geführt, dass weitere Analysen, in diese Gruppen aufgeteilt, durchgeführt wurden. Die Aortenklappeninsuffizienz stellte sich mit einer Hazard Ratio von 2,673 (1,701 - 4,199) in der univariaten und 2,153 (1,337-3,468) in der multivariaten Analyse als der bedeutendste Faktor für das Langzeitüberleben der Patienten dar. Die Bedeutung der übrigen Faktoren ist auf Grund der Analysen als weit geringer einzuschätzen.

#### 4.4. Risikofaktoren für eine Aortenklappeninsuffizienz

Bei der erheblichen Bedeutung für das Überleben der Patienten ist eine der entscheidenden Fragen weiterhin, ob es Faktoren gibt, die mit dem Auftreten einer postprozeduralen AI assoziiert sind. Der in der Literatur maßgeblich genannte Faktor ist der Kalzifizierungsgrad der Klappe. In Ermangelung einer genauen und objektiven Einschätzung (nicht bei allen Patienten lagen verblindet einsehbare CTs vor) konnte dieser Faktor für die hier untersuchte Patientengruppe nicht überprüft werden. Darüber hinaus ist der Kalzifizierungsgrad in der Literatur so übereinstimmend als wichtiger Prädiktor für eine Aortenklappeninsuffizienz beschrieben, dass dieser als weitestgehend belegt angesehen wurde. Darüber hinaus zeigten sich für dieses Patientenkollektiv spezifische Faktoren, die einen Einfluss auf die postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz haben. So wiesen beispielsweise die thorakalen Zugangswege, also der transapikale und der transaortale Zugang, trotz der höheren Devicestabilität einen höheren Anteil an Patienten mit moderater bis schwerer postprozeduraler Aortenklappeninsuffizienz auf. Verglichen mit der Studie von Van Bellen et al. verwundert dieses Ergebnis ein wenig, da dort mehr Insuffizienzen in der Gruppe des transfemorale Zugangswegs aufgetreten sind (62).

#### 4.5. Ergebnisse des Nachdehnens

Es konnte gezeigt werden, dass sich bei 62,6% der Patienten, bei denen ein Nachdehnen durchgeführt wurde, eine angiographische Verbesserung der AI um mindestens ein Grad

eingestellt hat. Die Ergebnisse der Vergleichsarbeiten sind höher, da nur Patienten mit einer Ausgangs-Aortenklappeninsuffizienz von  $\geq 2$  nachgedehnt wurden. Für diese Subgruppe der Patienten lag der Erfolgsanteil in dieser Arbeit bei 77%. Dies ist ein vergleichbares Ergebnis zu den Arbeiten von Lasa G. et al. mit einem Anteil von 82% erfolgreich nachgedehnter Klappenprothesen und Nombela-Franco et al. mit einem Anteil von 71% erfolgreich nachgedehnter Klappenprothesen (67, 68). Eine Verschlechterung der Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich in dieser Arbeit nur in einem Fall. Bei diesem Einzelfall handelt es sich um einen Patienten, bei dem der Stent auf Grund der nicht optimalen Implantationshöhe bei Abwesenheit einer Insuffizienz zur verbesserten Verankerung nachgedehnt wurde. Besonders häufig wurden männliche und transaortal versorgte Patienten nachgedehnt. In der Arbeit von Nombela-Franco et al. finden sich ebenfalls nicht signifikante Hinweise ( $p=0,086$ ), dass männliche Patienten häufiger nachgedehnt werden müssen (68). Für diesen Zusammenhang gibt es bis jetzt aber keine kausale Erklärung. Möglicherweise könnte der bei Männern typischerweise größere Aortenklappenannulus in diesem Kontext eine Rolle spielen. Da der transaortale Zugang zudem in der Literatur bisher wenig untersucht ist, liegen praktisch kaum Vergleichsdaten vor.

Im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit steht allerdings die Einschätzung der Bedeutung des Zugangswegs auf die Häufigkeit, die implantierte Prothese nachdehnen zu müssen. Während Nombela-Franco et al. einen signifikanten Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von nachgedehnten Klappenstents und einem transfemoralem Zugang gefunden haben, fällt in dieser Arbeit ein signifikanter Zusammenhang zu einem transaortalen Zugangsweg auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass in der Arbeit von Nombela-Franco et al. nur der transfemorale und der transapikale Zugangsweg verwendet wurden, während in dieser Arbeit Patienten auch transaortal TAVIs implantiert wurden. Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz ist die individuell unterschiedliche Einschätzung der Untersucher, die je nach Zugangsweg auch aus anderen Fachdisziplinen kommen können. Ein klarer Hinweis auf eine Verbesserung der AI oder die Häufigkeit eines Nachdehnens durch eine Erhöhung der Devicestabilität bei thorakalen Zugangswegen, lässt sich in dieser Arbeit nicht finden. Dieser Zusammenhang war von van Belle et al. beschrieben worden (62). Der signifikante Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eines Nachdehnens und der Trikuspidalklappeninsuffizienz der Patienten folgt keinem proportionalen Zusammenhang und ist daher besonders schwer zu erklären und in seiner Bedeutung einzuordnen. Es konnten aber auch zwei Variablen identifiziert werden, die signifikant mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit, dass ein Nachdehnen durchgeführt werden muss, verknüpft sind. So hatten die nicht nachgedehnten Patienten deutlich häufiger eine COPD oder eine Dyslipidämie. Während das Verhältnis der an einer COPD leidenden Patienten in der Arbeit von Nombela-Franco et al. ausgeglichen ist, zeigten sich im Gegensatz zu dieser Arbeit eher

ein höherer Anteil von Patienten mit einer Dyslipidämie in der Gruppe der Patienten deren Prothesen nachgedehnt wurden (68). Der kausale Zusammenhang blieb auch für diese Variablen offen. Die Daten zeigten in unerwarteter Weise, dass die Prozedurzeit durch ein Nachdehnen nicht nur nicht verlängert wird, sondern im Gegenteil die Prozedurzeit bei den Patienten, die sich einem Nachdehnen unterzogen haben, signifikant kürzer war. Zu dieser Beobachtung gibt es bis jetzt keine aussagekräftige Literatur. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass besonders in Grenzfällen die Zeit der Entscheidungsfindung lange dauert und die Entscheidung dann auf Grund der bereits langen Untersuchungszeit eher hin zu einem Nichtdurchführen des Nachdehnens getroffen wurde. Oder, alternativ, könnte eine längere Prozedurzeit vor Implantation der Klappe mit einer besseren primären Adjustierung der Klappe und einer geringeren Rate an paravalulären Lecks einhergehen. In Zusammenschau der Literatur und dieser Arbeit verdichten sich die Hinweise, dass ein männliches Geschlecht ein Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Nachdehnen notwendig wird. Für die übrigen Variablen bleibt der Zusammenhang weiter unklar. Daraus ergibt sich, dass nur der in der Literatur einheitlich als wichtiger Faktor beschriebene Kalzifizierungsgrad der nativen Klappe und eben das durch diese Arbeit ermittelte männliche Geschlecht die Wahrscheinlichkeit für ein Nachdehnen vorhersagen (68). Beide Faktoren sind allerdings recht unspezifisch und treffen auf eine große Zahl der Patienten zu. Die Vorhersage, welche Patienten nachgedehnt werden müssen, bleibt daher weiter unklar.

#### 4.5.1. Erfolg der Prozedur

Das Teilkollektiv der nachgedehnten Patienten ist unterteilt worden in die Patienten, bei denen eine Verbesserung der AI durch ein Nachdehnen erreicht wurde und die, bei denen kein Grad Verbesserung der AI erreicht werden konnte. Die Auswertung ergibt, dass es keinen statistisch signifikanten Faktor gibt, der mit einem erfolgreichen Nachdehnen verbunden ist. Es zeigt sich allerdings mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 10 % der Hinweis auf einen Trend, dass Patienten die während einer transfemorale Implantation nachgedehnt wurden im Verhältnis zu den anderen Zugangswegen eine höhere Erfolgsaussicht haben. (siehe Tab.4  $p=0,072$ ). Ein solcher Zusammenhang ist bis jetzt in der Literatur nicht beschrieben. Die übrigen statistisch signifikant assoziierten Variablen sind mit einer größeren Wahrscheinlichkeit verbunden, dass ein Nachdehnen erfolglos bleibt. Dies zeigt sich für Patienten mit einem chronischen Vorhofflimmern oder -flattern ( $p=0,012$ ) und Patienten mit einer vorbekannten cerebrovaskulären Erkrankung ( $p=0,037$ ). Beide Parameter haben in der Arbeit von Nombela-Franco et al. keinen signifikanten Einfluss auf den Erfolg des Nachdehnens. Da der arterielle Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe aber ein wichtiger Faktor für den Erfolg des Nachdehnens ist und dieser einen vergleichbaren Pathomechanismus wie die koronare Herzkrankheit und die pAVK hat, die wiederum einen Risikofaktor für eine cerebrovaskuläre Erkrankung sind, liegt die Vermutung nahe, dass die Kalzifizierung der Gefäße und Klappen

bei den Patienten in der nicht erfolgreichen Gruppe besonders hoch ist (68). Eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre eine zurückhaltende Indikationsstellung für ein Nachdehnen oder ein mehrfaches Nachdehnen vor dem Hintergrund des subjektiv erhöhten Risikos für ein erneutes cerebrovaskuläres Ereignis. Darüber hinaus zeigt sich bei der Analyse des Nachdehnerfolgs ein statistisch signifikanter, aber nicht proportionaler Zusammenhang zur Trikuspidalinsuffizienz, für den es bis jetzt weder durch die Literatur noch durch diese Arbeit eine kausale Erklärung gibt. Dem gegenüber ist nur logisch, dass die Patienten, die nicht erfolgreich nachgedehnt werden konnten, häufiger eine höhere AI am Ende der Prozedur hatten ( $p < 0,001$ ) und auch häufiger mit einer TAVinTAV-Prozedur versorgt wurden ( $p = 0,004$ ). Offen bleibt, ob die großzügige Indikation zu einem Nachdehnen in dieser Arbeit, nämlich auch bei einer Reihe Patienten mit einer Ausgangs-AI von 1 oder sogar 0 dazu geführt hat, dass die Parameter, die einen Misserfolg prognostizieren, überbewertet werden. Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass diese Arbeit keine Faktoren gefunden hat, die eine oder sogar mehrere Subgruppen feststellen konnte, die einen so starken Einfluss auf den Erfolg der Prozedur des Nachdehnens hatten, dass es gerechtfertigt wäre, diesen einen Nachdehnversuch vorzuenthalten.

#### 4.6. Relevanz von Komplikationen

Die Indikation zum Nachdehnen basiert immer auf der Gegenüberstellung des Nutzens gegen die Risiken der Prozedur. Der Nutzen ist ja bereits als sehr hoch definiert. Die durch die Art der Prozedur erwarteten Komplikationen wurden ausführlich in der Einleitung vorgestellt. Die tatsächliche Relevanz ist aber in der Studienlage uneinheitlich. Während Lasa G. et al. das Nachdehnen als sichere Methode zur Reduktion einer Aortenklappeninsuffizienz vorschlagen, hatten die Patienten in der nachgedehnten Subgruppe in der Studie von Nombela-Franco et al. signifikant häufiger ein cerebrovaskuläres Ereignis ( $p = 0,006$ ) (67, 68). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen keine Häufung von cerebrovaskulären Ereignissen durch ein Nachdehnen der Klappe. Auch für die übrigen Komplikationen zeigte sich kein Zusammenhang mit dem Nachdehnen der Klappenprothese. Auch für die Aufteilung der Patienten mit nachgedehnten TAVIs in die Gruppen der erfolgreich und erfolglos nachgedehnten Klappenstents, zeigte sich kein Hinweis auf eine Assoziation mit Komplikationen. Die 30-Tages-Mortalität war hingegen erhöht bei den Patienten, die eine hohe AI nach der Prozedur hatten oder über einen transapikalen Zugang versorgt wurden. Eine Studie, von Schymik et al., die die Unterschiede in den Zugangswegen untersucht hat, zeigt diesen Unterschied nicht (87). Die einzige mit dem Tod assoziierte Komplikation in dieser Arbeit war eine behandlungsbedürftige Blutung ( $p = 0,045$ ), die mit 5,9% im Verhältnis zu den Arbeiten von Leon MB et al. mit 22,3% und von Smith CR et al. mit 14,7% in dieser Arbeit sehr selten vorkam (16, 27). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Zahl der behandlungsbedürftigen Blutungen unterschätzt wurde

und nur die schwersten Fälle als solche identifiziert wurden. Dies würde auch das schlechte Outcome dieser Subgruppe erklären. Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass es kein erhöhtes Risiko durch ein Nachdehnen der Klappenprothese gibt.

#### 4.7. Limitationen dieser Arbeit

Die Befundung der Aortenklappeninsuffizienz auf den Katheterfilmen war zum Teil erschwert, da sich zum Zeitpunkt der Befundung insbesondere der postprozeduralen Aortenklappeninsuffizienz der Führungsdraht in den meisten Fällen noch in der Klappe befand, um dem Untersucher die Möglichkeit eines Nachdehnens offen zu halten. Der Draht wurde zwar so zentral wie möglich gehalten, dennoch kann ein Einfluss besonders auf die zentrale Aortenklappeninsuffizienz nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere denkbare Limitation der Arbeit ist, dass die Indikation zum Nachdehnen durch eine individuelle Teamentscheidung gestellt wurde und es keine standardisierten Kriterien gab. So besteht die Möglichkeit, dass bestimmte Patientengruppen auf Grund der persönlichen Erfahrung des Untersuchers häufiger oder seltener nachgedehnt wurden. Ein Beispiel hierfür könnte sein, dass Patienten mit einem NYHA Stadium 4 seltener nachgedehnt wurden, da man ihnen auf Grund ihres schlechteren klinischen Zustandes möglicherweise eine subjektive Verzögerung der Prozedur und die mit dem Nachdehnen verbundene Mehrbelastung nicht zumuten wollte.

Die Zusammenarbeit in der Kieler TAVI-Arbeitsgruppe birgt sicherlich viele Möglichkeiten der gegenseitigen Unterstützung. Auch half der Austausch untereinander, die Datenqualität zu verbessern. Genauso kann es aber auch durch das Mitwirken unterschiedlicher Personen an verschiedenen Themen dazu gekommen sein, dass die Bewertung erhobener Daten nicht einheitlich war. Durch eine Standardisierung wurde versucht diese Fehlerquelle zu minimieren, sie kann aber nicht ausgeschlossen werden.

#### 4.8. Ausblick

Es zeigt sich, dass starke Verkalkung ein Risikofaktor ist, ein Nachdehnen durchführen zu müssen. Die Studie von Nombela-Franco et al. geht davon aus, dass ein Nachdehnen mit einem höheren Risiko verbunden ist, ein cerebrovaskuläres Ereignis zu bekommen (68). Eine weitere Möglichkeit wäre aber, dass das Maß der subendothelialen Verkalkung unabhängig voneinander sowohl das Risiko für die Notwendigkeit eines Nachdehnens als auch für das Auftreten eines cerebrovaskulären Ereignisses erhöht. In weiteren Arbeiten könnte untersucht werden, ob das Risiko direkt mit der Prozedur des Nachdehnens oder indirekt mit dem Grad der Kalzifizierung assoziiert ist.

Diese Arbeit zeigt keinen Zusammenhang zwischen der finalen Aortenklappeninsuffizienz und den gängigen zur Indikation herangezogenen Risikoscores. Dennoch ist die Aortenklappeninsuffizienz, die der Patient am Ende der Prozedur hat, ein wesentlicher Prädiktor für sein Langzeitüberleben. Folgende Studien könnten versuchen, weitere prädiktive Marker für eine hohe Aortenklappeninsuffizienz zu finden und diese mit den bereits gefunden Variablen zur Verbesserung der Vorhersagekraft in die Berechnung eines neuen Risikoscores einfließen lassen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit legen die Vermutung nahe, dass besonders schwer erkrankte und klinisch instabile Patienten seltener nachgedehnt wurden. So zeigt sich, dass der Anteil an Patienten, deren Klappenprothesen nachgedehnt wurden, in der Subgruppe mit einem NYHA-Stadium von vier deutlich kleiner ist als in den übrigen Stadien. In weiteren Arbeiten könnte gezielt der Frage nachgegangen werden, ob diese Patienten nicht trotz ihrer schlechten Ausgangssituation von einem Nachdehnen profitieren könnten, da nach derzeitiger Lage, nicht mit vermehrten Komplikationen zu rechnen ist und die Prozedurzeit nicht verlängert wird.

Künftig sollte ein weiteres Augenmerk darauf gelegt werden, welchen Einfluss ein Nachdehnen auf die Langzeithaltbarkeit der implantierten Klappenprothese hat. Durch die wiederholte mechanische Belastung ist immerhin eine Verkürzung der Haltbarkeit denkbar.

## 5 Zusammenfassung:

Die Aortenklappenstenose ist eine besonders unter älteren Patienten verbreitete Erkrankung. Die schlechte Prognose bei alleiniger medikamentöser Therapie macht für gewöhnlich eine Intervention nötig. Die Möglichkeit eines konventionell-chirurgischen Ersatzes ist nicht für alle Patienten sinnvoll, da bei einem immer größer werdenden Teil der Patienten das Risiko für eine solche Operation hoch ist. Eine TAVI bietet diesen Patienten eine gute und sichere Alternative zur Operation. Die häufig aus Rinderperikard nachgebildete Klappe ist in einem Stent montiert und wird bei diesem Verfahren über einen Katheter durch ein Gefäß oder die Herzspitze implantiert. Besonders durch die geringere Invasivität und die fehlende Notwendigkeit, eine Herzlungenmaschine einsetzen zu müssen, sinkt das operative Risiko bei diesem Verfahren. Neben den auch für den chirurgischen Klappenersatz bekannten Komplikationen wie beispielweise Schlaganfall, Blutung oder der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation ist es besonders die paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz nach der Implantation, die die Prognose der TAVI-Patienten beeinflusst. Besonders der Grad der Kalzifikation konnte einheitlich als Risikofaktor ermittelt werden, eine relevante AI zu entwickeln. Die Studienlage zu den Erfolgsaussichten und insbesondere zum Risiko des Nachdehnens der implantierten Klappe hat demgegenüber eine deutlich geringere Aussagekraft und ist zudem nicht einheitlich. Diese Arbeit beschäftigt sich daher mit den Fragen, wie erfolgreich ein Nachdehnen der Klappe im Hinblick auf die Reduktion der AI ist und welches Risiko damit für den Patienten verbunden ist.

Für diese Arbeit wurden die Daten von 406 Patienten teils prospektiv, teils retrospektiv ausgewertet. Die Patienten wurden transapikal, transaortal oder transfemoral mit einer ballonexpandierbaren Klappe der Sapien-Familie (Fa. Edwards) versorgt. Es wurden Basisparameter, Blutwerte, hämodynamische Werte, Risikoscores, prozedurale Variablen und postprozedurale Variablen untersucht. Es wurde nach Einflussgrößen auf die Häufigkeit gesucht, mit der zum einen die Klappen nachgedehnt werden mussten und zum anderen dies erfolgreich verlaufen ist. Darüber hinaus wurden Einflussgrößen gesucht, die mit einer hohen postprozeduralen AI oder dem Tod des Patienten assoziiert sind. Die Überlebensanalysen wurden dabei mit Hilfe von Kaplan-Meier-Analysen untersucht.

Diese Arbeit zeigt, dass auch für dieses Kollektiv die postprozedurale AI neben einer COPD, einem Diabetes mellitus, einer Niereninsuffizienz, einem pulmonalen Hypertonus, einem Vorhofflimmern oder einer pAVK, der wichtigste Prädiktor für das Langzeitüberleben ist. Darüber hinaus wird gezeigt, dass ein transapikaler oder transaortaler Zugangsweg, sowie ein männliches Geschlecht und eine COPD wichtige Risikofaktoren sind, eine mindestens moderate Aortenklappeninsuffizienz nach einer TAVI zurückzubehalten. Auch wird gezeigt, dass bei 62,6% der nachgedehnten Patientenpopulation eine Verbesserung der Insuffizienz

um mindestens ein Grad erreicht werden konnte. Aus der Gruppe der Patienten mit moderater bis hoher AI konnten 42,2 % in die Gruppe mit keiner bis leichter AI überführt werden, was einen deutlichen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben könnte. Besonders häufig musste bei Patienten die Klappe nachgedehnt werden, wenn sie transaortal implantiert wurde oder der Patient männlich war. Bei Patienten mit COPD oder Dyslipidämie wurde hingegen signifikant seltener ein Nachdehnen durchgeführt. Diese Arbeit konnte darüber hinaus aber auch zeigen, dass es keine bedeutende Steigerung von Komplikationen wie Schlaganfälle, neu implantierte Schrittmacher oder Blutungen in der Gruppe der Patienten mit nachgedehnter Prothese gibt. Das Nachdehnen einer insuffizienten TAVI ist also zum einen hoch effektiv und zum anderen sicher, sodass es besonders in der Patientengruppe mit einer moderaten bis hohen Aortenklappeninsuffizienz indiziert ist.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Coffey S, Cairns BJ, lung B. The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart*. 2016;102(1):75-85. Epub 2015/11/07.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11. Epub 2006/09/19.
3. Tandon R, Sharma M, Chandrashekhar Y, Kotb M, Yacoub MH, Narula J. Revisiting the pathogenesis of rheumatic fever and carditis. *Nature reviews Cardiology*. 2013;10(3):171-7. Epub 2013/01/16.
4. Shulman ST, Stollerman G, Beall B, Dale JB, Tanz RR. Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(4):441-7. Epub 2006/01/20.
5. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53. Epub 1994/08/01.
6. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *American Journal of Cardiology*. 2001;88(6):693-5.
7. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5. Epub 2005/02/16.
8. Sawaya F, Liff D, Stewart J, Lerakis S, Babaliaros V. Aortic stenosis: a contemporary review. *The American journal of the medical sciences*. 2012;343(6):490-6. Epub 2012/06/12.
9. Cheitlin MD, Gertz EW, Brundage BH, Carlson CJ, Quash JA, Bode RS, Jr. Rate of progression of severity of valvular aortic stenosis in the adult. *American heart journal*. 1979;98(6):689-700. Epub 1979/12/01.
10. Keshavarz-Motamed Z, Motamed PK, Maftoon N. Non-invasive determination of transcatheter pressure gradient in stenotic aortic valves: An analytical model. *Med Eng Phys*. 2015;37(3):321-7.

11. Feldman T, Guerrero M. Invasive hemodynamic versus Doppler echocardiographic assessment of aortic stenosis severity. *Catheter Cardio Inte.* 2016;87(3):498-9.
12. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *European heart journal.* 2016. Epub 2016/05/18.
13. Virk SA, Tian DH, Liou K, Pathan F, Villanueva C, Akhunji Z, et al. Systematic review of percutaneous coronary intervention and transcatheter aortic valve implantation for concomitant aortic stenosis and coronary artery disease. *International journal of cardiology.* 2015;187:453-5.
14. Wenaweser P, Pilgrim T, Guerios E, Stortecky S, Huber C, Khattab AA, et al. Impact of coronary artery disease and percutaneous coronary intervention on outcomes in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2011;7(5):541-8. Epub 2011/09/21.
15. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, et al. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Anaesthetist.* 2012;61(10):846-56.
16. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine.* 2010;363(17):1597-607. Epub 2010/10/22.
17. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet.* 1986;1(8472):63-7. Epub 1986/01/11.
18. Pendyala LK, Ben-Dor I, Waksman R. Evolution of percutaneous balloon aortic valvuloplasty in the treatment of patients with aortic stenosis. *Minerva medica.* 2012;103(6):415-29. Epub 2012/12/12.
19. Khawaja MZ, Sohal M, Valli H, Dworakowski R, Pettit SJ, Roy D, et al. Standalone balloon aortic valvuloplasty: indications and outcomes from the UK in the transcatheter valve era. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2013;81(2):366-73. Epub 2012/06/26.
20. Lieberman EB, Bashore TM, Hermiller JB, Wilson JS, Pieper KS, Keeler GP, et al. Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival. *Journal of the American College of Cardiology.* 1995;26(6):1522-8. Epub 1995/11/15.

21. Mouloupoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, Stefadouros M. Catheter-mounted aortic valves. *The Annals of thoracic surgery*. 1971;11(5):423-30. Epub 1971/05/01.
22. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Archives of cardiovascular diseases*. 2012;105(3):146-52. Epub 2012/04/24.
23. Davies H. Catheter-Mounted Valve for Temporary Relief of Aortic Insufficiency. *Lancet*. 1965;1(7379):250-ff.
24. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356(9239):1403-5.
25. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8. Epub 2002/12/11.
26. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1214-23. Epub 2006/03/21.
27. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2011;364(23):2187-98. Epub 2011/06/07.
28. Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, et al. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz*. 2009;34(5):398-408. Epub 2009/08/28.
29. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(9):811-20. Epub 2009/09/26.
30. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(17):1552-62. Epub 2013/08/21.

31. Petzina R, Niemann M, Frey N, Hoffmann G, Cremer J, Lutter G, et al. Coronary Obstruction during TAVI Procedure. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. 2015;63(S 01):OP99.
32. Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, Wenaweser P, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(1):69-76. Epub 2007/07/03.
33. Biancari F, Rosato S, D'Errigo P, Ranucci M, Onorati F, Barbanti M, et al. Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *American Journal of Cardiology*. 2016;117(2):245-51.
34. Bates MG, Matthews IG, Fazal IA, Turley AJ. Postoperative permanent pacemaker implantation in patients undergoing trans-catheter aortic valve implantation: what is the incidence and are there any predicting factors? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2011;12(2):243-53. Epub 2010/11/26.
35. Erkapic D, Kim WK, Weber M, Mollmann H, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Electrocardiographic and further predictors for permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(8):1188-90. Epub 2010/04/01.
36. Bleiziffer S, Ruge H, Horer J, Hutter A, Geisbusch S, Brockmann G, et al. Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010;3(5):524-30. Epub 2010/05/22.
37. Rallidis LS, Moyssakis IE, Ikonomidis I, Nihoyannopoulos P. Natural history of early aortic paraprosthetic regurgitation: a five-year follow-up. *American heart journal*. 1999;138(2 Pt 1):351-7. Epub 1999/07/30.
38. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1686-95. Epub 2012/03/27.
39. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tolg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic

valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(15):1503-14. Epub 2014/04/01.

40. Hayashida K, Lefevre T. Treatment and prevention of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8 Suppl Q:Q34-40. Epub 2013/08/02.

41. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart*. 2011;97(11):899-906. Epub 2011/03/15.

42. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Schuler G, Neumann FJ, Hambrecht R, et al. Impact of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on thirty-day mortality, morbidity and quality of life: an analysis from the German TAVI registry. *European heart journal*. 2011;32:168-.

43. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *The New England journal of medicine*. 2012;366(18):1705-15. Epub 2012/05/04.

44. Genereux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(11):1125-36. Epub 2013/02/05.

45. Gotzmann M, Korten M, Bojara W, Lindstaedt M, Rahlmann P, Mugge A, et al. Long-term outcome of patients with moderate and severe prosthetic aortic valve regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2012;110(10):1500-6. Epub 2012/08/07.

46. Koh EY, Lam KY, Bindraban NR, Cocchieri R, Planken RN, Koch KT, et al. Aortic valve calcification as a predictor of location and severity of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2015;20(3):345-50.

47. Colli A, D'Amico R, Kempfert J, Borger MA, Mohr FW, Walther T. Transesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp

calcification on postoperative aortic regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2011;142(5):1229-35. Epub 2011/10/22.

48. Wendt D, Plicht B, Kahlert P, Hartmann K, Al-Rashid F, Price V, et al. A novel calcium scoring system accurately predicts likelihood and location of post-TAVI paravalvular leak. *The Journal of cardiovascular surgery*. 2014;55(3):423-33. Epub 2013/11/06.

49. Morganti S, Brambilla N, Petronio AS, Reali A, Bedogni F, Auricchio F. Prediction of patient-specific post-operative outcomes of TAVI procedure: The impact of the positioning strategy on valve performance. *Journal of biomechanics*. 2016;49(12):2513-9. Epub 2016/01/11.

50. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmén M, et al. Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2011;108(10):1470-7. Epub 2011/08/23.

51. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, et al. Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardio-Thorac*. 2012;41(6):1234-41.

52. Haensig M, Lehmkuhl L, Holzhey DM, Mukherjee C, Kempfert J, Walther T, et al. Aortic valve calcium scoring (AVCS) is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(20):B203-B.

53. Haensig M, Lehmkuhl L, Linke A, Kiefer P, Mukherjee C, Schuler G, et al. Aortic valve calcium score for paravalvular aortic insufficiency (AVCS II) study in transapical aortic valve implantation. *The heart surgery forum*. 2016;19(1):E36-42. Epub 2016/02/26.

54. Mihara H, Shibayama K, Berdejo J, Harada K, Itabashi Y, Siegel RJ, et al. Impact of device landing zone calcification on paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a real-time three-dimensional transesophageal echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(4):404-14. Epub 2015/01/07.

55. Buzzatti N, Maisano F, Latib A, Cioni M, Taramasso M, Mussardo M, et al. Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *European journal of cardio-*

thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;43(1):43-50; discussion -1. Epub 2012/05/04.

56. Hayashida K, Bouvier E, Lefevre T, Hovasse T, Morice MC, Chevalier B, et al. Impact of CT-guided valve sizing on post-procedural aortic regurgitation in transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8(5):546-55. Epub 2012/09/22.

57. Jilaihawi H, Kashif M, Fontana G, Furugen A, Shiota T, Friede G, et al. Cross-sectional computed tomographic assessment improves accuracy of aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement and reduces the incidence of paravalvular aortic regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(14):1275-86. Epub 2012/03/01.

58. Messika-Zeitoun D, Serfaty JM, Brochet E, Ducrocq G, Lepage L, Detaint D, et al. Multimodal assessment of the aortic annulus diameter: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(3):186-94. Epub 2010/02/02.

59. Pontone G, Andreini D, Bartorelli AL, Bertella E, Cortinovis S, Mushtaq S, et al. Aortic annulus area assessment by multidetector computed tomography for predicting paravalvular regurgitation in patients undergoing balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation: a comparison with transthoracic and transesophageal echocardiography. *American heart journal*. 2012;164(4):576-84. Epub 2012/10/17.

60. Willson AB, Webb JG, Freeman M, Wood DA, Gurvitch R, Thompson CR, et al. Computed tomography-based sizing recommendations for transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valves: Comparison with transesophageal echocardiography and rationale for implementation in a prospective trial. *J Cardiovasc Comput*. 2012;6(6):406-14.

61. Samim M, Stella PR, Agostoni P, Kluin J, Ramjankhan F, Sieswerda G, et al. A prospective "oversizing" strategy of the Edwards SAPIEN bioprosthesis: results and impact on aortic regurgitation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(2):398-405. Epub 2012/03/02.

62. van Belle E, Juthier F, Litzler PY, Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, et al. Abstract 12443: Perivalvular Aortic Regurgitation and Clinical Outcome after TAVI : Role of the

Delivery Approach - Insights from the France 2 Registry. *Circulation*. 2012;126(Suppl 21):A12443.

63. Bandali A, Parry-Williams G, Kassam A, Palmer S, Williams PD, de Belder MA, et al. Direct transfemoral transcatheter aortic valve implantation without balloon pre-dilatation using the Edwards Sapien XT valve. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2016;18(10):26564.

64. Aggarwal SK, Delahunty N, Wong B, Tamimi AN, Reinthaler M, Cheang MH, et al. Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valves Can Be Successfully and Safely Implanted Transfemorally Without Balloon Valvuloplasty. *J Interv Cardiol*. 2016;29(3):319-24.

65. Garcia E, Martin P, Hernandez RA, Rodas CR, Berrocal JES, Cuadrado A, et al. TCT-821 Initial Experience With Transfemoral Implantation of the Prosthesis Edwards Sapien XT Without Previous Valvuloplasty in Patients with Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(17\_S).

66. Mollmann H, Kim WK, Kempfert J, Blumenstein J, Liebetrau C, Nef H, et al. Transfemoral Aortic Valve Implantation of Edwards SAPIEN XT Without Predilatation Is Feasible. *Clinical cardiology*. 2014;37(11):667-71.

67. Lasa G, Gaviria K, Sanmartin JC, Telleria M, Larman M. Postdilatation for treatment of perivalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2014;83(1):E112-8. Epub 2013/09/17.

68. Nombela-Franco L, Rodes-Cabau J, DeLarochelliere R, Larose E, Doyle D, Villeneuve J, et al. Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilatation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(5):499-512. Epub 2012/05/26.

69. Seiffert M, Conradi L, Gutwein A, Schon G, Deuschl F, Schofer N, et al. Baseline anemia and its impact on midterm outcome after transcatheter aortic valve implantation. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2016. Epub 2016/05/05.

70. Krumdorf U, Chorianopoulos E, Pleger ST, Kallenbach K, Karck M, Katus HA, et al. C-reactive protein kinetics and its prognostic value after transfemoral aortic valve implantation. *The Journal of invasive cardiology*. 2012;24(6):282-6. Epub 2012/06/12.



71. Chen C, Zhao ZG, Liao YB, Peng Y, Meng QT, Chai H, et al. Impact of renal dysfunction on mid-term outcome after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(3):e0119817. Epub 2015/03/21.
72. Frank D, Stark S, Lutz M, Weissbrodt A, Freitag-Wolf S, Petzina R, et al. Preprocedural high-sensitive troponin predicts survival after transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *International journal of cardiology*. 2013;169(3):e38-9. Epub 2013/09/26.
73. Koskinas KC, O'Sullivan CJ, Heg D, Praz F, Stortecky S, Pilgrim T, et al. Effect of B-type natriuretic peptides on long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2015;116(10):1560-5. Epub 2015/10/03.
74. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-8.
75. Kohler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T (hsTNT) levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Cardiovascular therapeutics*. 2016. Epub 2016/07/07.
76. Hemmann K, Sirotina M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17(2):359-64. Epub 2013/05/07.
77. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *European heart journal*. 2003;24(9):881-2. Epub 2003/05/03.
78. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999;15(6):816-22; discussion 22-3. Epub 1999/08/04.
79. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of

patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(3):e1-148. Epub 2006/08/01.

80. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8(7):782-95. Epub 2012/10/02.

81. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *European heart journal*. 2011;32(2):205-17. Epub 2011/01/11.

82. Treede H, Mohr FW, Baldus S, Rastan A, Ensminger S, Arnold M, et al. Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;41(6):16.

83. Konigstein M, Havakuk O, Arbel Y, Finkelstein A, Ben-Assa E, Aviram G, et al. Impact of Hemoglobin Drop, Bleeding Events, and Red Blood Cell Transfusions on Long-term Mortality in Patients Undergoing Transaortic Valve Implantation. *The Canadian journal of cardiology*. 2015. Epub 2016/03/02.

84. Sari C, Ayhan H, Aslan AN, Durmaz T, Keles T, Bastug S, et al. Predictors and incidence of access site complications in transcatheter aortic valve implantation with the use of new delivery systems. *Perfusion*. 2015;30(8):666-74.

85. Hayashida K, Lefevre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, et al. Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(12):1247-56. Epub 2012/12/22.

86. Abdel-Wahab M, Comberg T, Buttner HJ, El-Mawardy M, Chatani K, Gick M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with balloon- and self-expandable prostheses: a pooled analysis from a 2-center experience. *JACC Cardiovascular interventions*. 2014;7(3):284-92. Epub 2014/03/22.

87. Schymik G, Wurth A, Bramlage P, Herbinger T, Heimeshoff M, Pilz L, et al. Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2015;8(1). Epub 2015/01/02.

## 7 Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 (Transapikale TAVI Prozedur).....	20
Abbildung 2 (Transfemorale TAVI Prozedur).....	21
Abbildung 3 (TAVI Zugangswege).....	22
Abbildung 4 (Effekt des Nachdehnens auf die Aortenklappeninsuffizienz).....	39
Abbildung 5 (Kaplan-Meier-Kurven Postprozedurale Aortenklappeninsuffizienz absolut (a.) und Kategorisiert (b.)).....	49
Abbildung 6 (Kaplan-Meier-Kurven COPD (a.) und Diabetes mellitus (b.)).....	49
Abbildung 7 (Kaplan-Meier-Kurve Kreatinin Kategorie (a.) und Systolischer pulmonalarterieller Druck (b.)).....	50
Abbildung 8 (Kaplan-Meier-Kurven Vorhofflimmern (a.) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (b.)).....	50
Abbildung 9 (Kaplan-Meier-Kurven EuroSCORE (a.) und EuroSCORE II (b.)).....	51
Abbildung 10 (Kaplan-Meier-Kurven STS-Score (a.) und NYHA Klassifikation (b.)).....	51
Abbildung 11 (Kaplan-Meier-Kurve Zugangsweg).....	52

## 8 Eigene Publikationen:

Publikation (peer-reviewed): Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T (hsTNT) levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). Köhler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, **Niemann PM**, Petzina R, Lutter G, Bramlage P, Frey N, Frank D. *Cardiovasc Ther.* 2016.

### Abstracts:

TCT-735 Postdilatation Of Ballon-expandable Transcatheter Aortic Valves Is Safe And Efficiently Reduces Postprocedural Aortic Regurgitation. **Niemann PM**, Ranosch P, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G, Frey N, Frank D. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64(11):B215

Coronary Obstruction during TAVI Procedure. Petzina R, **Niemann PM**, Frey N, Hoffmann G, Cremer J, Lutter G, Frank D. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 2015; 63(S 01)

## Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich auf dem Weg zur erfolgreichen Abgabe dieser Arbeit unterstützt haben.

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Norbert Frey bedanken, der es als Direktor der Klinik für Innere Medizin III (Schwerpunkte Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin) möglich gemacht hat, dass ich dieses Thema bearbeiten konnte.

Ganz besonders möchte ich natürlich meinen Doktorvater und Betreuer Herrn Dr. Derk Frank hervorheben, der für mich zu jeder Zeit ansprechbar war und mich über die gesamte Dauer des Promotionsverfahrens gefordert und gefördert hat. Nicht zuletzt durch diese sehr persönliche und intensive Betreuung ist es zu erklären, dass fachliche Gespräche im Verlauf auch während gemeinsamer Angeltreffen fortgeführt wurden.

Eine weitere bedeutende Person für den Erfolg dieser Arbeit war Doreen Brehm, die neben ihrem Engagement für die Arbeitsgruppe auch immer wieder für mich mit aufbauenden Gesprächen da war.

Auch möchte ich mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für das produktive und nette Miteinander bedanken. Der rege Austausch im Team hat Vieles einfacher oder gar erst möglich gemacht.

Ich möchte mich auch beim Institut für medizinische Informatik und Statistik des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins Campus Kiel und hier stellvertretend bei Frau Dr. Sandra Freitag-Wolf für ihre Unterstützung bedanken.

Ein ganz besonderer Dank und eine große Bedeutung gelten aber mit Sicherheit meiner Familie, meinen Eltern, meinen Geschwistern, meinen Großeltern und ganz besonders meiner Freundin. In jeder anstrengenden Phase der Erarbeitung konnte ich mir sicher sein, bei allen auf ein offenes Ohr und aufbauende Worte zu treffen.

Vielen Dank!

# Curriculum Vitae

---

## Persönliche Informationen

---

**Name:** Philip Maximilian Niemann  
**Geburtstag:** 30. 06. 1989  
**Geburtsort:** Kiel  
**Nationalität:** Deutsch  
**E-Mail:** p.m.niemann@web.de  
**Adresse:** Hardenbergstraße 23  
24118 Kiel  
**Telefon:** +49 151 16731006

## Akademische Ausbildung

---

01/2012 - heute **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland**  
Promotion in der 3. Medizin (Kardiologie)  
Paravalvuläre Lecks nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) – Möglicher Nutzen einer Nachdilatation  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Derk Frank

11/2015 **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland**  
3. Ärztliche Prüfung, Note 2,0

11/2014 - 10/2015 **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland**  
Praktisches Jahr  
Chirurgie: Imland Klink Eckernförde  
Innere: Segeberger Kliniken GmbH  
Wahl: Neurologie UKSH Kiel

10/2011 - 10/2014 **Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Deutschland**  
2. Ärztliche Prüfung, Note 2,0

10/2009 - 09/2011 **Universität Ulm, Deutschland**  
1. Ärztliche Prüfung, Note 3,0

08/2000 - 06/2009 **Gymnasium Kronshagen, Deutschland**  
Abitur, Note 2,1

## Sprachen

---

**Deutsch** Muttersprache  
**Englisch** Fließend

## Extra-curriculares (Auszug)

---

2005 - heute **Ehrenamtliche Tätigkeit im Sanitätsdienst und der Krisenintervention der Johanniter-Unfall-Hilfe e.V.**  
seit Januar 2013 als Leiter der Krisenintervention/ Notfallseelsorge Kiel  
Ausbildung zum Kriseninterventionshelfer (PSNV-B)  
Ausbildung zum CISM Peer (PSNV-E)  
Ausbildung zum PSNV- Führungsassistenten  
Ausbildung zum PSNV- Fachberater TEL/Stab

2015 - 2016 **Ehrenamtliche Tätigkeit im Rettungsdienst bei den Maltesern Kiel**