

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie
und internistische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Derk Frank

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Transfemoraler minimalinvasiver Aortenklappenersatz (TAVI) bei degenerativer
kalzifizierender Aortenklappenstenose – in Vollnarkose oder Analgosedierung
mit lokaler Anästhesie?
Ein Vergleich.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Anna Katharina Tesdorpf
aus Gelsenkirchen

Kiel 2022

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Grünewald, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.03.2022

gez.:

Inhaltsverzeichnis

Glossarium	V
1 Einleitung	1
1.1 Einführung und Forschungsansatz.....	1
1.2 Aortenklappenstenose – eine der häufigsten kardialen Erkrankungen	2
1.3 Die invasive Therapie der Aortenklappenstenose	5
1.3.1 Operativer Aortenklappenersatz.....	6
1.3.2 Ballonvalvuloplastie.....	7
1.3.3 TAVI	7
1.3.4. Komplikationen und Mortalität.....	11
1.4 Anästhesie	13
1.4.1. Vollnarkose.....	13
1.4.2 Lokale Anästhesie und leichte Analgosedierung.....	14
1.4.3 Komplikationen	14
1.4.4 Rapid Pacing	15
1.5 Ziel der Arbeit	15
2 Material und Methoden	16
2.1 Datengewinnung.....	16
2.1.1 Patientenauswahl.....	16
2.1.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs	16
2.1.3 Datenverarbeitung	17
2.1.4 Struktur der Daten.....	17
2.1.4.1 Einteilungen und Gruppenbildung	18
2.2 Präoperative Datenerhebung	20
2.3 TAVI und perioperative Datenerhebung	22
2.3.1 Indikation.....	22
2.3.2 Klappensystem	22
2.3.3 Prozedur	23
2.3.4 Perioperative Datenerhebung.....	24
2.4 Postoperativer Verlauf.....	25
2.4.1 Nachuntersuchungen	26

2.5 Follow Up.....	26
2.6 Blutentnahmen.....	27
2.7 Statistische Auswertung und grafische Darstellung.....	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Demographische Daten.....	30
3.1.1 Vorerkrankungen.....	31
3.1.2 Scores	31
3.2.5 Präinterventionelle Befunde	32
3.2.5.1 Herzechokardiographie	32
3.2.5.2 Koronarangiographie.....	32
3.1.3 Präinterventionelle Laborwerte	32
3.1.46-Minuten-Gehtest.....	33
3.3 Zielkriterien	33
3.3.1 Perioperative Zielkriterien.....	33
3.3.1.1 Allgemeine prozedurale Kriterien	33
3.3.1.2 Beatmung	34
3.3.1.3 Arzneimittelverbrauch.....	34
3.3.1.4 Perioperative Vitalparameter.....	35
3.3.1.5 Konversionen zur Vollnarkose.....	36
3.3.2 Postoperative Zielkriterien	37
3.3.2.1 Krankenhausaufenthalt	37
3.3.2.2 Postoperative Laborwerte.....	38
3.3.4 Ökonomische Zielkriterien	40
3.4 Erweiterte Analysen	40
3.4.1 Lernkurve.....	40
3.4.1.1 Hochrisikopatientenanalyse mit Euroscore ≥ 22 % bei n = 200	42
3.4.1.2 Cox-Regressions-Analyse Hochrisikopatientenanalyse mit Euroscore ≥ 22 % bei n = 200	42
3.4.2. Bivariate Korrelation	43
3.4.2.1 Signifikanz der in der deskriptiven Analyse signifikant unterschiedlichen operativen Parameter.....	43

3.4.3 Univariate Varianzanalyse	43
3.4.4 Lineare Regression	44
3.4.5 Überlebenszeitanalysen	45
3.4.5.1 Kaplan-Meier-Schätzung	45
3.5 Ökonomische Berechnungen	48
4 Diskussion	50
4.1 Vergleich mit anderen relevanten Studien.....	50
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	51
4.2.1 Präoperativer Datenvergleich	51
4.2.2 Perioperative Daten	53
4.2.2.1 Perioperative Zeiten	53
4.2.2.2 Kontrastmittelverbrauch	54
4.2.2.3 Arzneimittelverbrauch.....	55
4.2.2.4 Vitalparameter	56
4.2.3 Postoperative Zielkriterien	57
4.2.3.1 Krankenhausaufenthalt	57
4.2.3.2 Postoperative Laborwerte.....	58
4.2.3.3 Postoperative Herzechokardiographie.....	59
4.2.3.4 Postoperative Komplikationen und VARC 2-Kriterien.....	59
4.2.4 Erweiterte Analysen	60
4.2.4.1 n = 200-Analyse	60
4.2.4.2 Korrelationsanalysen.....	61
4.2.4.1 Lineare Regression	63
4.2.4.4 Überlebenszeitanalysen	63
4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen der Arbeit	65
4.2.1 Patientenkollektiv.....	65
4.2.2 Struktur der Daten.....	66
4.2.3 TAVI am UKSH Kiel.....	67
4.2.4 Statistik.....	67
4.2.3 Limitationen der Arbeit	68
4.3 Kritik und Aussichten	68

5 Zusammenfassung	70
6 Literaturverzeichnis	72
7 Anhang	84
7.1 Tabellen.....	84
7.2 Liste der Tabellen	99
7.3 Liste der Abbildungen	100
7.4 Danksagung.....	101
7.5 Veröffentlichungen	1022

Glossarium

AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANV	Akutes Nierenversagen
AKS	Aortenklappenstenose
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AVG	Atrioventrikulärer Gradient
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BP	Blood Pressure
Kat	Kategorie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CS	Continuous Sedation = Analgosedierung
DRG	Diagnostic Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
DSA	Digitale Substraktionsangiographie
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC/EACTS	European Society of Cardiology/European Association for Cardio-Thoracic Surgery
F	French (1 F = $\frac{1}{3}$ mm)
FFP	Fresh Frozen Plasma - Blutplasmapräparat
GA	General Anesthesia = Vollnarkose

GDF 15	Growth and Differentiation Factor 15
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
g	Gramm
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
Hs TNT	High sensitive Troponin
ICU	Intensive Care Unit
IMCU	Intermediate Care Unit
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzerkrankung
Kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
L	Liter
MAD	Mittlerer Arterieller Druck
ml	Milliliter
MI	Mitralklappeninsuffizienz
mmHg	millimeter Wassersäuledruck
MPG	Mean Pressure gradient
n	Anzahl
Ng	Nanogramm
NT-proBNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAD	Pulmonal arterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPG	Peak Pressure Gradient
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SPA	Systolischer Pulmonal arterieller Druck
TAVI	Transkatheter Aortenklappen Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
µg	Mikrogramm
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
RR	Blutdruck
SpCO ₂	Partialdruck Kohlenstoffdioxid in mmHg/%
SpO ₂	Partialdruck Sauerstoff in mmHg/%
VARC-2	Valve Academic Research Consortium-2
VHF	Vorhofflimmern
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit

1 Einleitung

1.1 Einführung und Forschungsansatz

Die primär-degenerative kalzifizierende Aortenklappenstenose, der häufigste erworbene Herzfehler des höheren Alters, ist mit einer hohen Morbidität verbunden. Die konventionelle Therapie bei nicht Hochrisikopatienten ist die des offenen Aortenklappenersatzes. Doch nicht alle Patienten sind für eine Operation am offenen Herzen geeignet. Gerade die multimorbiden, meist älteren Patienten konnten früher kaum von einer Operation profitieren (1). Seit 2002 gibt es jedoch die Möglichkeit eines minimalinvasiven Ansatzes: TAVI/R – die transcatheter aortic valve implantation/replacement, Transkatheter Aortenklappen Implantation (2). Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Zugang der TAVI über einen Herzkatheter über die Leiste, transfemorale TAVI genannt. Hierbei wird eine über einem Ballon gefaltete Herzklappe über einen Herzkatheter in den Aortenannulus (Aortenklappenring) eingeführt und unter Erhalt und Verdrängung der natürlichen Aortenklappe die Prothese eingebracht. Seit dem ersten Einsatz wurden die Klappen und das Implantationsverfahren stets verbessert. TAVI wurde seit der ersten Durchführung im Jahr 2008 über 1000 Mal am UKSH in Kiel durchgeführt.

Um den minimalinvasiven Ansatz der TAVI-Methode zu ergänzen liegt es nahe, auch ein dementsprechendes Anästhesieverfahren anzuwenden. Dies wird seit September 2009 am UKSH praktiziert. Die Methode nennt sich TAVI in Analgosedierung. Hierbei wird der Patient lediglich mit einer geringen Menge an Propofol (Sedativum/Narkosemittel) und Remifentanyl (Analgetikum/Schmerzmittel) analgosediert (Schmerzausschaltung bei gleichzeitiger Beruhigung). Die Zugangswege über die Leiste werden mit Lokalanästhetikum betäubt. Die Patienten erhalten somit nicht mehr die früher übliche Vollnarkose und sind während der gesamten Prozedur wach und bedingt ansprechbar. Mittlerweile wird sogar bei den meisten Patienten auf eine Analgosedierung verzichtet. Lediglich bei sehr kranken Patienten oder Gründen, die gegen eine Analgosedierung sprechen, wird auf die Vollnarkose zurückgegriffen (siehe Kapitel 1.4.2).

Ziel dieser Dissertation ist es, mit verschiedenen statistischen Tests und der Betrachtung des Todes als primären Endpunkt sowie Beobachtung der Komplikationen unter und nach TAVI, die Sicherheit der lokalen Anästhesie und leichter Sedation für TAVI mit der Vollnarkose zu vergleichen. Ökonomische

Parameter, wie beispielweise die Dauer des Intensivaufenthalts, werden ebenfalls betrachtet. Dazu wurde das bisher größte Patientenkontingent einer Klinik unter Betrachtung der klinischen sowie ausführlichen anästhesiologischen Parameter.

1.2 Aortenklappenstenose – eine der häufigsten kardialen Erkrankungen

Die degenerative Aortenklappenstenose (AS) ist der in Mitteleuropa und Nordamerika am häufigsten vorkommende Herzklappenfehler bei Erwachsenen über 65 Jahren und hat eine Prävalenz von 0,4 % in allen Bevölkerungsgruppen sowie eine Prävalenz von 1,7 % bei über 65-Jährigen (1, 2). Die Prävalenz wird durch die demographische Entwicklung und dem damit höheren Alter der Bevölkerung weiterhin ansteigen und relevanter werden. Es gibt drei verschiedene Ätiologien der degenerativen Aortenklappenstenose: Die seltene, angeborene Form, die rheumatische Form und die kalzifizierende Form. Eine rheumatische Genese der Aortenklappenstenose, die durch ein molekulares Mimikry des Aortenklappenendothels im Rahmen einer Streptokokkeninfektion entsteht, ist aufgrund der konsequenten und angepassten Antibiotikatherapie in der westlichen Welt seltener geworden (4, 5, 6, 8). Von der kalzifizierenden AS ist zudem die kalzifizierte bikuspidale AS zu unterscheiden, bei der zwei der drei Segel kongenital (angeboren) miteinander verwachsen sind und die daraus resultierenden Strömungsturbulenzen zu chronischer Traumatisierung der Klappe führen können. Diese Art der Stenose spielt vor allem vor dem 65. Lebensjahr eine führende Rolle (7). Des Weiteren wird diskutiert, ob es sich bei der bikuspidalen Aortenklappenstenose um eine eigene Genese handelt (10). Bei bikuspidalen Klappen entwickelt sich die Stenose deutlich früher, sodass die Patienten schon zwischen dem 50.–70. Lebensjahr operationspflichtig werden. Bei trikuspidalen Klappen ist dies etwa 20 Jahre später der Fall (10). Die häufigste Unterform ist die oben genannte primär-degenerative kalzifizierende Aortenklappenstenose. Die Verkalkung der Klappe schreitet im höheren Alter von der Basis der Klappensegel an bis zu den Segelspitzen fort (9). Durch die ursächlichen Lipidablagerungen und chronischen Entzündungsprozesse, Oxydation, Veränderung von kardialen Bindegewebszellen sowie genetische Einflüsse hat der degenerative Prozess Ähnlichkeit mit der Genese der Atherosklerose und es kommt zu einer aktiven Kalkablagerung (1, 9, 10). Der

einzig gesicherte Risikofaktor für die Entwicklung der primär-degenerativen kalzifizierenden Aortenklappenstenose ist eine Hyperkalzämie, beispielsweise durch Niereninsuffizienz bedingt. Fragliche Risikofaktoren sind Rauchen, das metabolische Syndrom, Bluthochdruck, Lipoproteinämie und Diabetes (11). Risikofaktoren, die für eine KHK ursächlich sein können, wie männliches Geschlecht, Hyperlipidämie und eine chronische Inflammation der Intima (Gefäßinnenwand), korrelieren ebenfalls mit der Häufigkeit der Aortenklappenstenose (12). Ein weiterer Risikofaktor für die Entstehung der AS ist ein erhöhter Lipoprotein-a-Spiegel (4).

Eine normale Aortenklappe hat eine Öffnungsfläche zwischen 2,6 und 4 cm². Symptomatisch wird die Aortenklappenstenose meist erst bei einer Öffnungsfläche unter 1 cm² und einem Druckgradienten von > 40–50 mmHg. (1). Die Schwere einer Aortenklappenstenose wird über die Druckgradienten, die echokardiographisch bestimmt werden können, definiert, die verschiedenen Schweregrade sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einteilung der Echokardiographischen Schweregrade der Aortenklappenstenose (3)

Klassifikation	Klappenöffnungsfläche (cm ²)	MAD (mmHg)	Vmax (m/s)
leichtgradig	> 1,5	< 25	< 3,0
mittelgradig	1,0–1,5	25–40	3,0–4,0
schwergradig	< 1,0	> 40	> 4,0

(Nach ESC-Leitlinien (3), MAD – mittlerer arterieller Druck, Vmax – maximale Flussgeschwindigkeit über der Herzklappe)

Der Goldstandard zur Bestimmung der Druckgradienten ist die transthorakale Echokardiographie (TTE), wobei zur Evaluation einer TAVI-Operation am UKSH Kiel ergänzend eine transösophageale Echokardiographie gefordert wird. In der Echokardiographie werden zudem die Beschaffenheit, Beweglichkeit und Form der Klappe sowie der eventuelle Thrombosierungsgrad beurteilt. Bei der AS ist die Klappenseparation meist vermindert, die Klappe ist weniger beweglich und die Klappentaschen sind fibrotisch, verdickt oder verkalkt (4). Durch das Continuous-Wave-Dopplerverfahren (kontinuierliche Wellenmessung) können außerdem die Blutflüsse sowie eine eventuell vorhandene begleitende Insuffizienz der Klappe und der Klappenschluss beurteilt werden.

Auskultatorisch findet sich bei der Aortenklappenstenose meist ein spindelförmiges, raues Systolikum mit punctum maximum (lautestem Auskultationsort des Herzgeräusches) suprasternal (über dem Brustbein) oder im 2. oder 3. Interkostalraum (Zwischenrippenraum) rechts parasternal (neben dem Brustbein), welches in die Halsschlagadern und die Aorta fortgeleitet wird. Bei begleitender Klappeninsuffizienz kann zudem ein Diastolikum, d.h. Herzgeräusch in der Füllungsphase des Herzens, vorhanden sein. Ein „pulsus parvus et tardus“, also ein Puls mit geringer Amplitude und geringem Anstieg, werden ebenfalls beschrieben. Ein sichtbarer, hebender Spitzenstoß kann ebenfalls zu beobachten sein. Im EKG finden sich, wenn überhaupt, erst ab höhergradigen Stenosen unspezifische Zeichen, wie ein Linkstyp und Linksherzhypertrophiezeichen. Durch die druckabhängige Hypertrophie des Herzmuskels kann es zu T-Negativierungen in den Brustwandableitungen des EKGs über V 4–6 kommen.

Zudem können klinische Zeichen einer Links- und Rechtsherzinsuffizienz in Abhängigkeit von der Schwere der Stenose auftreten. Die Aortenklappenstenose wird erst bei höhergradigen Stenosen und damit in sehr späten Stadien symptomatisch (7). Zunächst kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, da das Myokard vermehrt gegen die Stenose anarbeiten muss. Dadurch entsteht eine konzentrische (symmetrisch von der Innenwand ausgehende) Hypertrophie, welche zunächst gewährt, dass die Herzarbeit gegen den erhöhten Druck weiterhin geleistet werden kann. Die diastolische Funktion (Entspannung und Füllung des Herzens) hingegen schwächt bei lange erhaltener systolischer Funktion (Auswurfphase des Herzens) schneller ab. Dadurch kommt es zu einem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf und infolgedessen zu Dyspnoe (Kurzatmigkeit) und einer Leistungsminderung. Durch die Linksherzinsuffizienz kann es anfallsweise zu einer Minderperfusion des Gehirns kommen. Dies kann sich durch Synkopen (kurz andauernde Bewusstlosigkeit) und Schwindel äußern. Dazu kommt es neben oben genannten Symptomen auch zu einer eingeschränkten Belastbarkeit und Angina Pectoris Symptomatik (Engegefühl über der Brust) bei Belastung. Häufig bleiben bis zu 50 % der Patienten über einen langen Zeitraum asymptomatisch und entwickeln erst spät, dann aber rapide, Symptome. Asymptomatische Patienten haben trotz vorhandener Stenose eine gute Prognose mit einer geringen Wahrscheinlichkeit eines plötzlichen Herztodes unter 1 %/Jahr (3). Symptomatische Patienten haben hingegen eine deutlich schlechtere Prognose mit einer 3-Jahres

Mortalitätsrate von 70 %. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod steigt an (13), bis zu 34 % der Patienten versterben plötzlich (5, 14). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt bei konservativer Behandlung der symptomatischen Aortenklappenstenose 15-50 % (4, 15).

Eine kausale Therapie der Aortenklappenstenose kann lediglich durch einen Klappenersatz (offen operativ oder minimalinvasiv) erfolgen. Ein konservativer Ansatz entspricht der Therapie der symptomatischen Herzinsuffizienz und Herzfrequenzkontrolle (7). Statine können den Krankheitsverlauf verlangsamen, jedoch nicht aufhalten und sollten nur bei atherosklerotischen Begleiterkrankungen angewendet werden (16-19).

Die Aortenklappenstenose steht in westlichen Ländern hinter der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit an dritter Stelle der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen und ist dadurch mit hohen Kosten verbunden. Da die konservative Therapie nicht erfolgversprechend ist, muss meist ein Klappenersatz durchgeführt werden (20). Eine TAVI scheint hierbei auch ökonomisch gesehen einen Vorteil gegenüber der konservativen Therapie zu haben (21, 22). Die Rehospitalisierungsrate ist nach TAVI signifikant geringer, als unter der medikamentösen Therapie (23).

1.3 Die invasive Therapie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist der häufigste Grund für einen operativen Klappenersatz (21). Eine Klappenöffnungsfläche von $< 1,0 \text{ cm}^2$ und/oder ein mittlerer transvalvulärer Druckgradient von $> 40 \text{ mmHg}$ gelten als Indikation für einen operativen Aortenklappenersatz (9, 18). Da dieser Druckgradient stark von der systolischen Pumpfunktion (gemessen in Ejektionsfraktion, EF) abhängt, ist hierbei stets die EF in Relation zu sehen. Auch bei einem Druckgradienten unter 40 mmHg und einer Aortenklappenstenose bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz mit einer Auswurfleistung des linken Ventrikel unter $< 40 \%$ besteht eine Indikation, eine Intervention durchzuführen (Low flow gradient AKS) (24). Die Operationsindikation bei bereits symptomatischer Aortenklappenstenose ist dabei möglichst früh zu stellen (6). Ein Klappenersatz bei asymptomatischer Aortenklappenstenose sollte, wenn

überhaupt, nur bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko durchgeführt werden (4, 23-27).

1.3.1 Operativer Aortenklappenersatz

Der operative Aortenklappenersatz ist trotz der fortgeschrittenen Katheterverfahren der Goldstandard. Der operative Zugang erfolgt mit einer medianen Sternotomie (Durchtrennung des Brustbeins) und unter Anschluss der Herz-Lungen-Maschine in Kardioplegie (stillstehendem Herzen). Die erkrankte Klappe wird dabei mit einem Zugang durch die Aorta entfernt und durch eine künstliche Herzklappe mechanischer oder biologischer Art ersetzt (11). Der Herzklappenring verbleibt dabei in situ und dient als Gerüst für die künstliche Klappe. Das Verfahren kann mit anderen Eingriffen am Herzen, wie einer Bypass-Operation kombiniert werden. In einigen Fällen kann die native Herzklappe auch operativ rekonstruiert werden, was in ca. 1 % der Fälle möglich ist (11, 25). Die 30-Tages-Überlebensrate ist bei Patienten mit niedrigem operativen Risiko mit 97,4 % sehr gut. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 83,4 % und ist in dieser Patientengruppe damit zum Zeitpunkt der Datenerhebung besser als bei TAVI (97,1 % bzw. 72,0 %) (26-29). Das operative Mortalitätsrisiko steigt dabei mit dem Alter und der Anzahl an Begleiterkrankungen an (30, 31). Patienten, die als inoperabel gelten oder ein sehr hohes Mortalitätsrisiko haben, können von TAVI profitieren. Die Euro Heart Survey von 2003 zeigte, dass bis zu 31,8 % der Patienten aufgrund von Komorbiditäten keinen Aortenklappenersatz erhielten (22). Komplikationen des operativen Aortenklappenersatzes sind neben den Komplikationen, die auch bei TAVI auftreten können, vor allem Blutungen und Infektionen. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine kann durch eine Aktivierung von Immunreaktionen zu weiteren Komplikationen wie dem Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) und Gerinnungsstörungen führen (32). Die Rehabilitation bis zur vollständigen körperlichen Belastbarkeit nach Sternotomie dauert zudem länger als nach einem minimalinvasiven Zugang (25, 33).

1.3.2 Ballonvalvuloplastie

Die Ballonvalvuloplastie ist die sogenannte „Sprengung“ der stenosierten Aortenklappe mit Hilfe eines Ballons, der über einen Katheter eingeführt wird. Dieser wird ähnlich wie beim TAVI-Verfahren aufgeblasen, ohne dass eine künstliche Klappe implantiert wird. Der erste Eingriff dieser Art wurde 1986 durchgeführt, konnte jedoch nicht die Erfolgsversprechen halten (34). Durch diese Intervention soll die Aortenklappenöffnungsfläche vergrößert werden. Heutzutage sollte diese Intervention nur bei hoher hämodynamischer Instabilität zur Überbrückung bis zu einer definitiven Versorgung oder zur Überbrückung vor einer anderen notwendigen Operation erfolgen (17, 35, 36). Als definitives Verfahren ist die Ballonvalvuloplastie jedoch nicht geeignet, da die Komplikationsrate mit über 10 % nicht zu unterschätzen ist. Des Weiteren kommt es schnell zu Restenosen und damit zu erneutem Auftreten hämodynamischer und klinischer Verschlechterung (37).

1.3.3 TAVI

Das erste Modell einer minimalinvasiven Herzklappe wurde 1992 entwickelt. Dies bestand aus Schweineherzklappen, die auf einem Stent aufgespannt waren. Mit Hilfe eines Ballons konnte eine solche Klappe in neun Fällen in Schweine implantiert werden (38). Im Jahr 2000 wurden die Jugularvenenklappe von Rindern ebenfalls mit einem Stent in fünf Fällen in Lämmer implantiert (39).

Die erste TAVI-Prozedur am Menschen wurde 2002 durchgeführt (40), womit die TAVI ein relativ junges Verfahren ist. Seit 2007 ist das Verfahren in Europa zur Therapie von Aortenklappenvitien zugelassen. Die erste TAVI am UKSH Kiel wurde im November 2008 durchgeführt. Anfangs war der interventionelle Aortenklappenersatz eine eher selten durchgeführte Prozedur, heute gehört diese zur klinischen Routine (40).

Abbildung 1: Edwards Sapien 3 Transkatheter Herzklappe



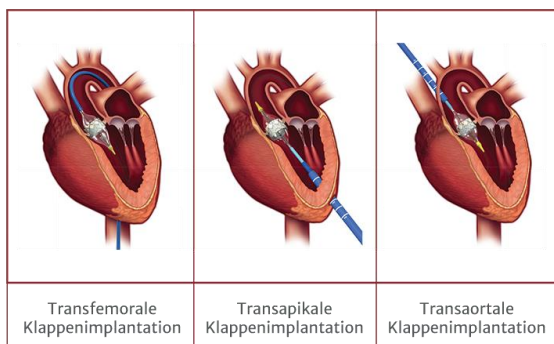
(Copyright Edwards 29.05.19)

Abbildung 2: Zugangswege TAVI



1-transfemorale
2-transapikale, 3-transaortale
(Copyright swiss-heart-clinic
29.05.19)

Abbildung 3: Zugangswege TAVI am Herzen



(Copyright Edwards 29.05.19)

Diese Dissertation beschäftigt sich primär mit dem transfemoralem Zugang der TAVI (siehe Abbildung 2 und 3). Weitere am UKSH Kiel gängige Verfahren sind der transaortale Zugang (41), sowie der transapikale Zugang über eine Minithorakotomie an der Herzspitze (42) (siehe Abbildung 2 und 3). Weitere, am UKSH nicht durchgeführte Verfahren, sind der Zugang über die Arteria Subclavia (43-45) und die Arteria Carotis communis (46). In Abbildung 1 ist zum besseren Verständnis das Modell einer TAVI abgebildet.

Die transfemorale TAVI wird über einen Herzkatheter über die Leiste durchgeführt. Die Operation findet am UKSH Kiel in einem Hybrid-Operationssaal unter Standby

der Herz-Lungen-Maschine statt. Ein Team, bestehend aus einem interventionellem Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem erfahrenen Anästhesiologen sowie einer anästhesiologischen Pflegekraft, einer OP-Assistenz und einer Herzkatheterlaborassistentin, steht für den Eingriff als sogenanntes „Heart-Team“ zur Verfügung.

Heute hat sich die TAVI als etabliertes Verfahren bei Hochrisikopatienten, die für eine Operation am offenen Herzen nicht geeignet sind, durchgesetzt. Die Tendenz geht jedoch immer mehr zu einer breiteren Indikationsstellung für TAVI (24, 29, 47). Patienten die für eine TAVI geeignet sind, sollten eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr aufweisen und durch den Eingriff hinsichtlich ihrer Lebensqualität profitieren. Absolute Kontraindikationen für eine TAVI sind eine Lebenserwartung von unter einem Jahr und stark lebenslimitierende Erkrankungen. Weitere Kontraindikationen sind eine Aortenklappenanusgröße von über 29 mm, da für diese Größen keine Klappen in Deutschland zugelassen sind. Weiterhin stellen Befunde wie ein linksventrikulärer Thrombus, eine aktive Herzklappenentzündung, Kalkablagerungen mit beweglichen Thromben in der Aorta und ein erhöhtes Risiko für einen Verschluss der Abgänge der Koronararterien, beispielsweise durch Verkalkungen, Kontraindikationen dar (48).

Gegenüber der medikamentösen Standardtherapie konnte TAVI in der PARTNER I Studie einen deutlichen Überlebensvorteil liefern (18, 19, 23, 26, 27). In der PARTNER I Studie 2007-2009 wurden in der B-Kohorte Patienten, die eine TAVI erhielten, mit Patienten, die weiterhin medikamentös behandelt wurden, hinsichtlich der Mortalität verglichen. Dabei lag die 1-Jahres-Mortalität bei 30,7 % für TAVI und 50,7 % für die medikamentöse Therapie, was einer absoluten Risikoreduktion um 20 % ($p < 0,001$) entspricht (28).

Die TAVI zeigte sich mit der periprozeduralen Morbiditäts-/Mortalitätsrate und des 5-Jahres-Überlebens gegenüber dem operativem Ersatz nicht unterlegen (26, 49). Heutzutage liegt die Erfolgsrate von TAVI bei über 90 % (50). In der Kohorte A der PARTNER I Studie wurde TAVI mit dem konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) bei Patienten, die ein hohes perioperatives Risiko aufwiesen, verglichen. Dabei unterschied sich die Mortalität der Patienten nicht. Das Schlaganfallrisiko nach 30 Tagen war in der TAVI Gruppe mit 5,5 % vs. 2,4 % konventioneller AKE, signifikant höher, was sich in anderen Studien nicht reproduzieren lässt. In anderen Studien ist

die Schlaganfallrate nach TAVI sogar geringer als nach konventionellem AKE (22, 26, 27, 51). Die Lebensqualität verbesserte sich nach dem Eingriff und die Patienten waren laut PARTNER I Studie nach dem Eingriff weniger symptomatisch.

Die Evaluation eines Patienten für TAVI wird in jedem Haus unterschiedlich gehandhabt und sollte wie oben beschrieben durch ein Heart Team erfolgen. Für die Evaluation der Mortalität von herzchirurgischen und interventionellen Eingriffen haben sich der Logistische EuroScore, der Logistische EuroScore II und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons' Risk Score) etabliert (52-58). Diese Scores erheben vor Berechnung verschiedene Risikofaktoren und Patientendetails wie Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen und Messwerte aus den vorherigen Untersuchungen. Nach Berechnung geben die Scores eine Auskunft über die statistischen Wahrscheinlichkeiten der Mortalität und Morbidität in Prozentwerten an (55). Diese Scores können jedoch keine Auskunft über die Lebensqualität nach TAVI geben. Aus diesem Grund sind auch andere Patientenparameter sowie die aktuelle Symptomatik zur Entscheidung der Durchführung einer TAVI wichtig (59, 60). Der STS-Score sollte bei TAVI-Patienten über 75 Jahren bei $> 10\%$ und der Log. Euroscore ≥ 20 liegen (54, 55). Patienten über 85 Jahren sollten unabhängig von den Ergebnissen der Scores eher eine TAVI erhalten (48). Die Entscheidung für oder gegen TAVI ist nach wie vor ein nicht vollständig geklärtes Thema und ist stets eine individuelle Risikoabwägung (1). Zudem scheinen Biomarker wie das hoch-sensitive Troponin T (hs-TnT; Marker für Herzmuskelschädigung) und GDF 15 und NT-proBNP eine Rolle in der Prognose für das Outcome nach TAVI zu spielen (61-63). Der Growth Differentiation Factor 15 ist ein Protein, das bei Apoptose (Zelluntergang) und Entzündungen eine Rolle spielt (61). Das N-terminale pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) wird bei Volumenüberlastung des Herzens ausgeschüttet (64). Ein weiterer untersuchter Biomarker ist der soluble Suppression of Tumorigenicity-2 Rezeptor (sST2), der eine Rolle in der Prognose von Herztod und Herzinsuffizienz zu spielen scheint (66-68).

Jeder geplante Patient erhält vor der TAVI eine Linksherzkatheteruntersuchung, um den Gefäßstatus der Koronargefäße zu überprüfen. Dies entspricht einem Empfehlungsgrad I und einem Evidenzgrad C, bei Patienten vor Operation bei bestehendem Verdacht auf eine Myokardischämie (3). Eine perkutane Intervention der Koronargefäße sollte dabei spätestens sieben Tage vor TAVI erfolgen. In einer

Linksherzkatheteruntersuchung kann nicht nur die Gefäßversorgung, sondern auch die Herzklappe selbst beurteilt werden, da manometrisch Druckgradienten gemessen werden können. Der wichtigste Wert ist hierbei der Peak-to-Peak-Gradient (Spitzenmessung zu Spitzenmessung), also die Druckdifferenz zwischen maximalem systolischen linksventrikulärem Druck und maximalem systolischen Aortendruck. Zudem lässt sich der mittlere (mean) transvalvuläre Gradient messen, der dem Flächenintegral zwischen der linksventrikulären Druckkurve und der Aortendruckkurve entspricht. Der Druckgradient ist von der linksventrikulären Pumpfunktion abhängig (9, 20).

Die Materialkosten einer konventionelle Prothese liegen zwischen 600 € und 1200 €. Hinzu kommen Kosten für einen geplanten Intensivaufenthalt von einem Tag und ein Krankenhausaufenthalt von sieben Tagen. Die Materialkosten einer TAVI-Prothese lagen 2017 bei etwa 13000 €. Im Kostenvergleich schneiden TAVI und Operation bezüglich des Gesamtaufenthaltes ähnlich ab (25, 69, 70).

1.3.4. Komplikationen und Mortalität

Auch wenn die Indikation zur TAVI mittlerweile deutlich häufiger gestellt wird, als noch zu Beginn der TAVI-Zeit, darf das Risiko einer TAVI nicht unterschätzt werden (71). Typische Komplikationen nach und während TAVI sind in den VARC 2-Kriterien (Valve Academic Research Consortium) zusammengefasst (72-74). Dazu gehören grob zusammengefasst folgende Faktoren. Myokardinfarkt in den ersten 72h während und nach TAVI sowie nach über 72h. Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA). Häufige Komplikation sind Blutungen und Komplikationen des Gefäßzugangs (75). Eine weitere häufige Komplikation ist das akute Nierenversagen, meist aufgrund der Kontrastmittelgabe (76). Häufig kommen Herzrhythmusstörungen vor, wobei Vorhofflimmern, und atrioventrikuläre-Überleitungsstörungen am häufigsten auftreten (77). Die AV-Überleitungsstörungen können dabei im Verlauf rückläufig sein (78). Falls Rhythmusstörungen während TAVI auftreten, können sie mit Hilfe des während der Prozedur regelhaft eingeschwenkten Schrittmachers therapiert werden. Die Häufigkeit der nach TAVI permanent implantierten Schrittmacher liegt in bisherigen Untersuchungen bei 9,5 % (79). Seltener Komplikationen sind: Konversion zur offenen Herzoperation, Notwendigkeit des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine, Verschluss der

Koronararterien durch die Prothese (80), Gefäßdissektion (Einriss), Septumperforation (Verletzung der Herzscheidewand), Mitralklappenverletzung, Perikardtamponade, Endokarditis, Klappenthrombose sowie eine notwendige TAVI in TAVI-Implantation (81). Weiterhin wird auch die Dysfunktion der Klappe in Form von Druckgradienten und Aortenklappenprotheseninsuffizienz in den VARC 2-Kriterien nach Unterkriterien eingeteilt. Weitere Komplikationen nach TAVI sind Pleuraergüsse (Lungenfellergüsse), Perikardergüsse (Herzbeutelergüsse) und Delir. Intraoperative Komplikationen sind hämodynamische Instabilitäten und Sauerstoffsättigungsabfälle mit nachfolgender Katecholamingabe und/oder der Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation. Auch die 30-Tages-Mortalität sowie der kardiovaskuläre Tod, als auch Tod im Allgemeinen, werden in den Kriterien miterfasst. Die postoperative Mortalität und 30-Tages-Mortalität von TAVI unterscheidet sich nicht signifikant von dem operativen AKE (82), was auch die PARTNER I Studie bestätigte. Meist liegt die tatsächliche Mortalität niedriger (unter 10 %), als das in den Scores berechnete Mortalitätsrisiko (83, 84). Laut PARTNER I Studie und neueren Veröffentlichungen liegt die 30-Tages-Überlebensrate bei 98,4 %. Die 1-Jahres-Überlebensrate liegt bei 78,6 %, die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei 61,2 % bzw. 45,5 % (85-87). Einen Schrittmacher nach TAVI benötigen zwischen 5,9 % und 34,7 % (79). Die vaskuläre Komplikationsrate liegt etwa bei 6 % bis 11,6 %. Häufig ist auch das Auftreten eines akuten Nierenversagens mit 6,2 %. Die häufigsten Komplikationen nach TAVI wurden unter den VARC 2 Endpunkten zusammengefasst (72-74). Viele dieser Komplikationen treten insgesamt jedoch sehr selten auf (86-88). Ein wichtiger Parameter für die Lebensqualität nach TAVI ist die postoperativ auftretende Aortenklappeninsuffizienz, die meist paravalvulär, also durch Leckage neben der Klappe, bedingt ist. Bei höhergradiger Insuffizienz kann dies infolge der daraus resultierenden chronischen Volumenüberlastung zu einer Linksherzinsuffizienz führen. Nach TAVI kommt es bei den meisten Patienten jedoch trotz des hohen Risikos des Eingriffs zu einer Symptombesserung (23).

1.4 Anästhesie

Das periprozedurale Monitoring der Patienten am UKSH unter TAVI erfolgt mit 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie, peripherer Blutdruckmanschette, arterieller Druckmesssonde und Messung des zentral-venösen Drucks (angeschlossen an den ZVK). Um etwaige Herzrhythmusstörungen zu therapieren, werden externe Defibrillationspads auf den Thorax geklebt. Ein Blutgasmessgerät für BGAs steht ebenfalls zur Verfügung. Über die in der Leiste eingebrachten Schleusen werden im Verlauf Schrittmacherkabel für das Pacing (siehe 1.4.4) eingeschwenkt, welche auch zur Therapie von Herzrhythmusstörungen als passagerer Herzschrittmacher genutzt werden können.

1.4.1 Vollnarkose

Die Narkose wird von einem herzchirurgisch erfahrenen Anästhesisten und einer Anästhesiepflegekraft geführt. Zur Prämedikation erhalten die meisten Patienten präoperativ Midazolam oral, welches ein Benzodiazepin zur Sedierung ist. Die Vollnarkose wird in Form einer TIVA, einer total intravenösen Narkose durchgeführt. Diese wird mit dem Narkotikum Propofol und dem Opiat Remifentanyl eingeleitet. Im Falle einer Intubation wird zusätzlich ein Muskelrelaxans (Rocuronium) verwendet. Die Beatmung erfolgt über einen Tubus oder Larynxmaske. Der Sauerstoffgehalt der durch das Beatmungsgerät zugeführten Gase variiert dabei je nach Bedarf. Die Operation wird mit Propofol und Remifentanyl aufrechterhalten. Alle Anästhetika beeinflussen die mentale und neurophysiologische Leistung der Patienten in individueller Stärke. Die TIVA fordert ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter, die Narkosetiefe wird anhand klinischer Parameter beurteilt. Bei zu geringer Analgosedierung während der Operation besteht die Gefahr intraoperativer Wachheit und damit einhergehenden hämodynamischen Reaktionen (89). Zu starke Analgosedierung kann zu einem Überhang führen und damit zu einer Verzögerung der Extubation und/oder Aufwachphase sowie einem erhöhten Aspirationsrisiko und damit zu verlängertem Intensivaufenthalt (90). Bei Bedarf werden Katecholamine und Herzrhythmus stabilisierende Medikamente wie Amiodaron eingesetzt. Während der Vollnarkose ist die Verwendung einer intraoperativen transösophagealen Echokardiographie (TEE) möglich, welches für die Kontrolle des Klappensitzes

verwendet werden kann. Um den Kreislauf der Patienten bei Blutdruckabfällen zu stabilisieren, werden Sympathomimetika, wie Noradrenalin, Akrinor (Theodrenalin-Cafedrin) und im Notfall Epinephrin (Adrenalin) genutzt. Außerdem wird eine ausreichende Volumensubstitution mit Vollelektrolytlösungen durchgeführt. Bei Blutdruckentgleisungen mit hohen Blutdruckwerten, welche bei kardiochirurgischen Eingriffen vorkommen können, wurden Clonidin oder Nitrate verabreicht. Wenn möglich, werden TAVI Patienten direkt nach dem Eingriff noch im Saal extubiert. Beim operativen AKE findet die Extubation meist auf Intensivstation statt. In einigen Fällen erschwert sich jedoch die Extubation auch bei TAVI und die Patienten können erst im Laufe des Intensivaufenthaltes extubiert werden.

1.4.2 Lokale Anästhesie und leichte Analgosedierung

Für die Analgosedierung werden ebenfalls Propofol und Remifentanyl genutzt, jedoch in deutlich geringeren Mengen, um die eigenständige Atmung des Patienten zu gewährleisten. Für die lokale Anästhesie wird die Leiste mit Mepivacin (1 %) infiltriert. Die Patienten werden auf dem Rücken gelagert und sind während der Operation die meiste Zeit ansprechbar. Während des unter Punkt 1.4.4 beschriebenen Rapid Pacing, bei dem es für einen kurzen Zeitraum zu einer leichten Minderperfusion des Gehirns kommen kann, sind die Patienten für einen kurzen Zeitraum bewusstlos. Die nach dem Eingriff befragten Patienten konnten sich nicht an das Pacing und kaum an den Eingriff erinnern. Die Sauerstoffversorgung wird während der Operation mittels Sauerstoffmaske oder Sauerstoffnasenbrille gewährleistet. Absolute Kontraindikationen für eine Operation in lokaler Anästhesie sind Erkrankungen oder Angstzustände, die ein ruhiges Liegen auf dem Rücken unmöglich machen und der Patientenwunsch gegen eine lokale Anästhesie.

1.4.3 Komplikationen

Bei Blutverlust werden Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Frischplasma transfundiert. Aufgrund des durch die Transfusion entstehenden Calciummangels wird Calcium teilweise substituiert. Bei Herzrhythmusstörungen werden je nach Art der Rhythmusstörung Amiodaron oder Betablocker sowie Kalium und Magnesium gegeben. Je nach individueller Notfallsituation, Vorerkrankungen

und gesundheitlichem Zustand des Patienten unabhängig der TAVI-Indikation wurden außerdem eine Reihe verschiedener Medikamente gegeben, dessen Nennung Rahmen und Übersichtlichkeit des Kapitels übersteigen würde.

1.4.4 Rapid Pacing

Das Rapid Pacing wird durch die Anästhesie durchgeführt. Dabei wird ein passagerer Schrittmacher über das venöse System in den rechten Ventrikel eingeschwenkt. Das Herz wird für ca. 20-30 Sekunden durch die Schrittmachersonde auf eine Frequenz von 180 Schlägen pro Minute stimuliert. Dies führt dazu, dass die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels reduziert wird, was auch die Bewegungen des eingeführten Katheters reduziert und so einen besseren Sitz der Klappe gewährleistet (91).

1.5 Ziel der Arbeit

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob der minimal invasive Ansatz einer leichten Analgosedierung ein ebenso sicheres Verfahren wie die etablierte Vollnarkose während einer transfemorale TAVI ist. Da die TAVI bereits seit 2007 praktiziert wird und ein minimal invasives Erfahren für bereits stark eingeschränkte und vorerkrankte Patienten darstellt, ist es sinnvoll die Invasivität des Verfahrens weiter zu reduzieren. Dazu wurden Daten von insgesamt 300 Patienten, die eine transfemorale unter Vollnarkose oder leichter Analgosedierung miteinander verglichen. Als primäre Endpunkt werden die Mortalität, sowie 30-Tages Mortalität betrachtet.

Ziel war es zu zeigen, dass die Analgosedierung für den transfemorale Klappenersatz genauso sicher ist wie die bereits etablierte Vollnarkose.

Zur weiteren Vertiefung werden Sekundäre Endpunkte wie intraoperative Parameter, sowie postinterventionelle Komplikationen und die Krankenhausliegedauer der beiden Anästhesieverfahren miteinander verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Datengewinnung

2.1.1 Patientenauswahl

Erhoben wurden die Daten von Patienten, die sich einer transfemorale TAVI unterzogen und nach vorangegangener oder späterer Aufklärung in die Datenverarbeitung für das innerklinische Aortenklappenregister und daraus resultierende Studien eingewilligt haben. Die hier vorliegende Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt und gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Teilnehmer konnten jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen.

2.1.2 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Die Patienten wurden für die statistische Auswertung retrospektiv in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe 1 erhielt eine Vollnarkose und wird in den Tabellen als GA (General Anesthesia) bezeichnet. Gruppe 2 erhielt eine Analgosedierung und wird in den Tabellen als CS (Conscious Sedation) bezeichnet.

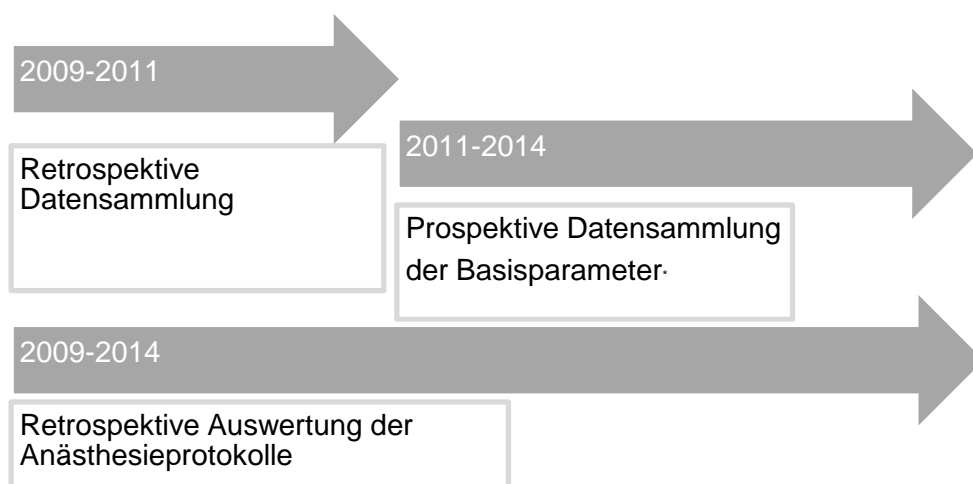
Die Gruppen teilten sich in GA, Vollnarkose $n = 107$ und CS, Analgosedierung, $n = 93$, mit einer Gesamtanzahl von $n = 200$. Das Patientenkollektiv wurde zusätzlich anhand des Logistischen Euroscore am Median ($=22$) und anhand des gewählten Narkoseverfahrens in vier Gruppen eingeteilt.

Während der ersten Auswertungen wurde diskutiert, ob die anfängliche Entwicklungsphase des damals für die Klinik neuen TAVI-Verfahrens zu einem signifikant schlechteren Outcome der anfänglich therapierten Patienten geführt haben könnte (85). Aus diesem Grund wurde eine weitere ebenfalls deskriptive Analyse mit Ausschluss der chronologisch ersten 100 Patienten durchgeführt (Ausschluss von 06/2009 bis 03/2012), welche alle eine Vollnarkose erhielten. Somit wurden die Patienten, die im Etablierungszeitraum der ersten Monate eine TAVI erhielten, herausgerechnet. Diese überarbeitete Auswertung wurde für eine Veröffentlichung in Health Science Reports genutzt (92).

2.1.3 Datenverarbeitung

Die Datensammlung erfolgte konsekutiv über das seit 2011 bestehende Kieler Aortenklappenregister. Patientendaten von 2009 bis 2014 sind in die Studie eingeflossen, siehe Abbildung 4, wobei die allgemeine Datensammlung von 2009 bis Februar 2011 retrospektiv, ab Februar 2011 prospektiv erfolgte. Die Auswertung der Anästhesieprotokolle erfolgte dabei komplett retrospektiv. Als primäre Endpunkte wurden Tod, 30-Tage-Mortalität und die VARC-Kriterien bestimmt. Zu den Komplikationen der VARC gehören damit als weitere Endpunkte Tod (Allgemein), Tod (Kardiovaskulär), Herzinfarkt (MI), Apoplex, Akutes Nierenversagen, Einstichstellenkomplikationen, Arrhythmien, Notwendigkeit eines neuen Schrittmachers, Konversion zur offenen OP, Notwendigkeit des Einsatzes einer Herz-Lungen-Maschine, Koronararterienverschluss, Ventrikelperforation, Perikardtamponade, Endokarditis, Klappenthrombose und Fehlsitz der Klappe. Außerdem wurden Qualitätskriterien wie „Erfolgreiche TAVI“, "Early Safety" (Tod in den ersten 30 Tagen), Clinical Efficiency" (Tod nach 30 Tagen) und Klappeneffizienz (Sitz der Klappe, MPG < 20 mmHg, keine relevante Protheseninsuffizienz) bestimmt. Die Definitionen sind durch das VARC-Consortium definiert (72-74, 88, 94).

Abbildung 4: Zeitstrahl der Datensammlung



2.1.4 Struktur der Daten

Zusammengefasst wurden die Daten durch die Studienassistenten. Dafür wurde das Programm AGFA HealthCare-Orbis® zur Auswertung von Arztbriefen, der Einsicht

des Aufenthalts, radiologischer Befunde und Laborwerte genutzt. Das Programm Centricity (General Electrics) wurde zur Einsicht und Erhebung der Koronarangiographie und echokardiographischen Daten genutzt. Nicht alle Daten konnten aus dem Datensatz des UKSH Kiel erhoben werden, sondern mussten teilweise von vorbehandelnden Fachärzten und Kliniken erfasst werden. Der gänzliche Datensatz mit allen Parametern liegt nicht für alle 300 Patienten vor (siehe jeweilige „n“ in den vorliegenden Tabellen). Vor den jeweiligen Analysen wurde jeweils geprüft, ob genug Power, das heißt die Wahrscheinlichkeit eine statistische Signifikanz nachweisen zu können, für die Werte vorliegt. Für die Dokumentation von Komplikationen wurden die VARC 2-Kriterien genutzt, die über die Auswertung der Aufenthalte erhoben wurden (88, 94).

2.1.4.1 Einteilungen und Gruppenbildung

Einige Daten, wie die Herzklappenvitien, der SPA, der MPG und die GFR wurden zur einfacheren Auswertung in unserer Datenerhebung in die in Tabelle 2 aufgelisteten hausinternen Kategorien eingeteilt. Diese sind im nachfolgenden in den Tabellen 2-8 aufgelistet.

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz

Klassifikation	Definition
AI I	< 20 % Regurgitation
AI II	20-39 % Regurgitation
AI III	40-60 % Regurgitation
AI IV	>60 % Regurgitation

(AI – Aortenklappeninsuffizienz)

Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappenstenose

Aortenklappenstenose	Klassifikation	AKÖF
AKS 0	keine	
AKS 1	leicht	> 1,5 cm ²
AKS 2	mittel	1-1,5 cm ²
AKS 3	schwer	< 1 cm ²

(AKS – Aortenklappenstenose, AKÖF-Aortenklappenöffnungsfläche)

Tabelle 4: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz

Klassifikation	Definition
MI I	< 20 % Regurgitation
MI II	20-39 % Regurgitation
MI III	40-60 % Regurgitation
MI IV	> 60 % Regurgitation

(MI – Mitralklappeninsuffizienz)

Tabelle 5: Einteilung der Ejektionsfraktion

EF	Fluss (%)	Einschränkung
EF 1	< 35	hochgradig
EF 2	35-44	mittelgradig
EF 3	45-54	leichtgradig
EF 4	> 55	gut/noch gut

(EF – Ejektionsfraktion)

Tabelle 6: Einteilung des mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe

MPG	Druck (mmHg)
0	< 20
1	20-35
2	> 35

(MPG – Mean Pressure Gradient (Mittlerer Druckgradient))

Tabelle 7: Einteilung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks

SPA	Druck (mmHg)
0	< 35
1	35-59
2	> 59

(SPA – Systolischer pulmonalarterieller Druck)

Tabelle 8: Einteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

GFR	ml/min
1	< 30
2	30-45
3	46-60
4	> 60

(GFR – Glomeruläre Filtrationsrate bestimmt nach MDRD-Modification of Diet in renal Disease-Formel)

2.2 Präoperative Datenerhebung

Zunächst wurden die Basisdaten, wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI sowie einige vorher festgelegten Erkrankungen erhoben (siehe Tabelle 9). Der alte Logistic Euroscore (56) sowie der neue Euroscore II (57) und der STS-Score (58), wurden online auf den entsprechenden Webseiten nach Eingabe der erforderlichen Daten errechnet. Zur besseren Übersicht sind die erhobenen Werte in den nachfolgenden Tabellen zusammen gefasst.

Tabelle 9: Erhobene Basisdaten

Alter (Jahre)
Männlich
Größe (cm)
Gewicht (kg)
BMI (m ² /kg)
Systolischer RR (mmHg)
Diastolischer RR (mmHg)
Herzfrequenz
Diabetes
Dyslipidämie
Bluthochdruck
NYHA I–IV
STS score (%)
Logistic Euroscore (%)
Logistic Euroscore II (%)
VHF
KHK
Vorherige Herz-OP
COPD
pAVK
Cerebrale Gefäßerkrankung
Schrittmacherträger

Tabelle 10: Laborwerte

Hämoglobin (g/dl)
Leukozyten (1000/ μ l)
Thrombozyten (1000/ μ l I)
Quick (%)
INR
PTT (Sekunden)
CRP (mg/dl)
Kreatinin (mg/dl)
Harnstoff (mg/dl)
GFR (ml/min)
hs TNT (μ g/l)
Osteopontin (ng/ml)
GDF15 (ng/l)

Hinzu kommen Laborwerte, die präoperativ bestimmt werden (s. Tabelle 10). Die einzelnen Parameter aus dem TTE sowie der Koronarangiographie wurden ebenfalls zusammengetragen. Jeder Patient erhält vor TAVI nachfolgende Untersuchungen:

In der Koronarangiographie (Linksherzkatheter) werden der mittlere atrioventrikuläre Druckgradient (Druckunterschied zwischen Vorhof und Herzkammer), die

Aortenklappenöffnungsfläche und Funktion, die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels in Prozent und der systolische pulmonalarterielle Druck bestimmt.

In der transösophagealen Echokardiographie werden der Anulusdiameter (Größe der natürlichen Aortenklappe), an dem die Klappengröße vermessen wurde, bestimmt die Ejektionsfraktion sowie weitere Herzklappeneigenschaften.

Eine Computertomographie des Herzens sowie eine computertomographisch gesteuerte Angiographie der Leistengefäße werden präoperativ durchgeführt. Hierbei werden am Herzen der Anulusdiameter sowie der Abstand des Aortenklappenanulus zu den beiden Koronararterien bestimmt. In der Angiographie werden die Femoralisarterien und etwaige Pathologien, wie beispielsweise ein Kinking der Gefäße (Knick-/Schleifenbildung) vermessen. Des Weiteren erhält jeder Patient vor TAVI eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine dopplersonographische Untersuchung (Gefäßuntersuchung mittels Ultraschall) der Karotiden (Halsschlagadern).

Für das Aortenklappenregister wurden aus den Voruntersuchungen nachfolgende Daten verwendet, welche in Tabelle 11 und 12 zusammengefasst sind.

Tabelle 11: TTE

EF (%)
EF: Kategorie I–IV
MPG Aortenklappe (mmHg)
MPG Kategorprorie I–III
PPG Aortenklappe (mmHg)
Systolischer PA Druck (mmHg)
SPA Kategorie 0–II
Aorteninsuffizienz 0II
Aortenstenose 0–III
Trikuspidalinsuffizienz 0III
Mitralklappeninsuffizienz 0–III
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)

Tabelle 12: Koronarangiographie

AVG-Mittelwert (mmHg)
Systolischer PA Druck (mmHg)
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)
EF in Prozent
EF: Kategorie I–IV

Ein 6-Minuten-Gehtest, der durch die Studienassistenten durchgeführt wird, gehört ebenfalls zu den Stammdaten. Der 6-Minuten-Gehtest wird anhand vermessener Stationsflure objektiv befundet und ohne eine Blutgasanalyse durchgeführt.

Die Aufnahme der Patienten erfolgt zumeist am Tag vor der Operation. Die Patienten werden mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff von einem Kardiologen und Anästhesisten für den Eingriff aufgeklärt. Fehlende oder ergänzende Untersuchungen werden durchgeführt, es erfolgt eine präoperative standardisierte Blutentnahme sowie die Befüllung der DNA- und RNA-Röhrchen. Bei Patienten mit Herzschrittmachern/Defibrillatoren werden diese kurz vor dem Eingriff umprogrammiert oder ausgeschaltet.

Am Operationstag erhalten die Patienten von der Anästhesie einen peripheren venösen Zugang, einen arteriellen Zugang zur hämodynamischen Überwachung sowie einen zentralen Venenkatheter. Die Patienten sind vor der Operation unabhängig vom durchgeführten Anästhesieverfahren nüchtern.

2.3 TAVI und perioperative Datenerhebung

2.3.1 Indikation

Die Indikation für TAVI wird am UKSH Kiel bei Vorliegen einer der folgenden Indikationen, die häufig Kontraindikationen für den konventionellen Aortenklappenersatz darstellen. Es handelt sich dabei um hohes Alter, Gebrechlichkeit, hohe Risikoscores, prognostisch limitierende Erkrankungen, kurativ unheilbare Malignome, Zuweiserwunsch, Patientenwunsch, relevante Zweiterkrankungen und das Vorhandensein einer Porzellanaorta.

2.3.2 Klappensystem

Die in der Studie eingeschlossenen Patienten erhielten drei verschiedene Klappensysteme. Zwei Patienten erhielten die selbstexpandierende Core-Valve, die aus einem Nitinolrahmen besteht. 229 Patienten erhielten die Sapien XT Klappe. Diese besteht aus bovinem Perikard, das auf einem Stentgerüst aus Cobalt-Chrom oder Edelstahl in Form von drei Taschenklappen aufgezogen ist. Die Sapien 3 Klappe erhielten 69 Patienten.

Die in dieser Studie verwendeten Sapienklappen haben Durchmesser von 23 mm, 26 mm und 29 mm und sind damit für Aortenklappenannulusgrößen von ca. 18–27 mm

geeignet. Die eingesetzte Klappe sollte immer etwas größer als die natürliche Klappe sein, um das Risiko eines paravalvulären Lecks zu minimieren. Als Zugangssystem wurde für den transfemorale Zugang das Nova Flex System genutzt, welches aus einem Einführschleusen-Set, einem Dilatator für den Gefäßzugang, einem Ballonkatheter und Hilfen zum Positionieren der Klappe besteht. Des Weiteren ist ein sogenannter Crimper enthalten, mit dessen Hilfe man die Klappe über dem leeren Ballon vor dem Einsetzen falten kann.

2.3.3 Prozedur

Das bereits beschriebene Team führt die Prozedur gemeinsam durch. Der Patient liegt dabei in Rückenlage. Weitere Details, siehe Kapitel 1.4 „Anästhesie“. Vor dem Eingriff wird bei vollnarkotisierten Patienten im Operationsaal nochmals ein TTE durchgeführt. Die zu punktierende Leiste wird bei TAVI in Analgosedierung mit lokaler Anästhesie infiltriert. Die Arteria Femoralis wird nach einem kleinen Hautschnitt aufgesucht und mit Hilfe der Seldinger Technik punktiert. Zuerst wird dabei ein Führungsdraht in die bereits eingeführte Kanüle vorgeschoben, nach Entfernung der Kanüle kann der vorhandene Zugang dann mittels Dilatatoren auf die notwendige Größe aufgedehnt werden. In komplizierten Fällen kann hier eine gefäßchirurgische Präparation des Zugangs notwendig sein. Die erste kleine 6F-Schleuse für den Katheter wird dabei eingelegt. Mit Hilfe eines Dilatators wird Platz für eine größere Schleuse (18-20F) geschaffen. Über die andere Leiste, die ebenfalls lokal infiltriert wird, wird mittels einer kleinen 6F-Schleuse, die ebenfalls in Seldinger Technik eingebracht wird, über die große Leistenvene das Schrittmacherkabel für das Rapid Pacing eingeführt. Vor Einführen der Klappe in den natürlichen Aortenring fand früher eine Aufdehnung der nativen Herzklappe mittels Ballon, die Valvuloplastie, statt. Dies erfolgte unter Rapid-Pacing, bei dem das Herz über den einliegenden Schrittmacher im rechten Ventrikel von der Anästhesie auf über 180 Schläge pro Minute stimuliert wird. Das Rapid-Pacing reduziert dabei das Bewegungsausmaß des Aortenklappenannulus. Die Herzklappe wird nun mit Hilfe eines sogenannten Crimpers über den leeren Ballon gezogen. Der Katheter, an dessen Spitze die Klappe fixiert ist, wird nun bis zum Aortenklappenannulus vorgeführt. Zur Lagekontrolle wird eine digitale Subtraktionsangiographie mit einer Röntgendurchleuchtungsanlage durchgeführt. Dabei wird iodhaltiges Kontrastmittel

verwendet. Die Aortenklappe wird nun mit Hilfe eines selbstexpandierenden Ballons unter Rapid Pacing in den Aortenklappenannulus gedrückt. Hierbei ist auf die richtige Position zu achten, die mit Hilfe der digitalen Subtraktionsangiographie kontrolliert wird. Die native Aortenklappe verbleibt um die neue Klappe in situ. In einigen Fällen ist dabei ein Nachdehnen nötig, um eine Kunstklappeninsuffizienz bzw. eine paravalvuläre Leckage zu reduzieren. Der Sitz der Klappe wird mittels DSA und bei Vollnarkose zusätzlich mit transthorakalem oder transösophagealer Echokardiographie kontrolliert. Der Gefäßzugang wird über ein zuvor vorgelegtes Verschlusssystem (Abott Proglide oder Abott Prostar) verschlossen. Bei Komplikationen ist ein gefäßchirurgischer Wundverschluss notwendig. Die kleinere Punktionsstelle an der kontralateralen Seite wird mit Angioseal (St. Jude Medical) oder Exoseal (Cordis) verschlossen.

Entsprechende sterile Wundverbände mit Druckverband werden angelegt. Während einer Operation in Vollnarkose kann das Herz stets mit Hilfe eines TEE untersucht werden, was in Analgosedierung am UKSH Kiel nicht vorgesehen ist.

2.3.4 Perioperative Datenerhebung

Die perioperativen Daten werden während der Operation erhoben und im Anschluss im Operationsbericht dokumentiert. Hierzu gehören Standardwerte, wie die genutzte Klappengröße, Prozedurdauer und die verwendete Menge an Kontrastmittel. Auch Komplikationen, wie z. B. ob eine erneute Ballondilatation durchgeführt werden musste oder eine zweite Klappe eingesetzt wurde, werden dokumentiert. Die perioperativen anästhesiologischen Daten, wie verwendete Medikamente, Dauer der Narkose, Beatmungsmethode, Intensivliegedauer werden erhoben. Diese Daten wurden im Anschluss anhand von Anästhesieprotokollen und Arztbriefen für die Studie ausgewertet. Zu den interventionellen Parametern gehört die angewandte Atemwegssicherung. Die Vollnarkosen wurden entweder in Intubationsnarkose oder mit Larynxmaske durchgeführt. In Analgosedierung wurden die Patienten entweder mit insuffliertem Sauerstoff über Nasenbrille oder einer aufgesetzten Maske mit Sauerstoff versorgt. Der Verbrauch an Medikation wurde zusammengefasst und zur besseren Vergleichbarkeit auf den Verbrauch pro Kilogramm Körpergewicht umgerechnet. Die erhobenen Medikamente sind in der Tabelle 14 aufgelistet. Die im Anästhesieprotokoll erhobenen Vitalparameter (siehe Tabelle 25 auf Seite 39)

wurden ebenfalls ausgewertet. Dabei wurden zur besseren Übersicht der niedrigste und höchste bestimmte Wert erhoben.

Tabelle 13: Basismedikamente

Propofol (mg)
Propofol (mg/kg/h)
Remifentanil (µg/l)
Remifentanil (µg/kg/h)
Relaxans (genutzt)
Volumengabe (l)
Volumengabe (ml/kg/h)

Tabelle 14: Anästhesiologische Parameter

Ventilation: Insufflierter O ₂
Ventilation: Beatmungsmaske
Ventilation: Intubation
Ventilation: Larynx Maske
Dauer der OP (min)
Anästhesiedauer (min)
Aufenthaltsdauer im OP

2.4 Postoperativer Verlauf

Direkt nach dem Einsetzen der Aortenklappe wird bei Vollnarkose der Sitz der Klappe sonographisch mit TEE untersucht. Auf die TEE-Untersuchung unter lokaler Anästhesie ohne gesichertem Atemweg wird am UKSH Kiel verzichtet, die Kontrolle erfolgt lediglich mit DSA. Postoperativ verbleiben die Patienten mindestens eine Nacht auf der Intensivstation beziehungsweise seit Ende 2014 auf der Intermediate Care Station. Die Mobilisation erfolgt aufgrund des angelegten Druckverbandes bei normalem Verlauf am ersten postoperativen Tag, ist bei früh am Tage durchgeführter TAVI jedoch auch schon am Operationstag möglich. In der frühen postoperativen Phase ist vor allem auf neu auftretende Herzrhythmusstörungen zu achten, die besonders in den ersten 72 h nach TAVI auftreten. Nach Leitlinien wird empfohlen für mindestens sechs Monate eine duale Plättchenhemmung mit Clopidogrel und dann lebenslang ASS einzunehmen. Das Vorhandensein eines Delirs konnte nicht anhand von üblichen Scores berechnet werden, da diese nicht zur Auswertung vorlagen. Dies wurde anhand der Dokumentation in Arztbriefen erhoben.

Zusätzlich wurden nach Abschluss des Krankenhausaufenthalts ökonomische Parameter ausgewertet. Für die ökonomische Auswertung wurden DRG -Vorlagen ausgewertet, nach diesen Diagnostic Related Groups berechnet sich die Vergütung des Krankenhausaufenthaltes. Das heißt, dass pro DRG, unabhängig vom

individuellen Aufwand des einzelnen Falls, eine bestimmte Summe an das Krankenhaus gezahlt wird.

Als ökonomische Zielkriterien wurden die Prozedurdauer, die anästhesiologische Dauer, der Aufenthalt im Operationssaal, Personalkosten, die Dauer des Intensivaufenthaltes sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Medikamentenverbrauch festgelegt.

2.4.1 Nachuntersuchungen

Im Verlauf nach der Operation wird eine dopplersonographische Untersuchung der punktierten Gefäße zum Ausschluss einer Dissektion oder eines interventionell aufgetretenen Aneurysma durchgeführt. Außerdem erhält jeder Patient neben dem normalen Monitoring mindestens eine elektrokardiographische 12-Kanaluntersuchung, um neu entstandene Herzrhythmusstörungen zu detektieren.

Am dritten postoperativen Tag erfolgt die nächste Erhebung der studienrelevanten Laborwerte. Die Blutentnahme erfolgt je nach Gegebenheit aus einer peripheren Venenverweilkanüle, einem zentralen Venenkather, einem arteriellen Zugang oder durch peripher venöse Punktion mittels Butterfly. Eine weitere Abnahme der studienrelevanten Laborwerte sowie ein erneuter Gehtest erfolgt sieben Tage nach Operation. In die Komplikationen flossen die weiter unten erwähnten VARC 2-Kriterien ein, die regelmäßig kontrolliert und aktualisiert wurden (91, 94).

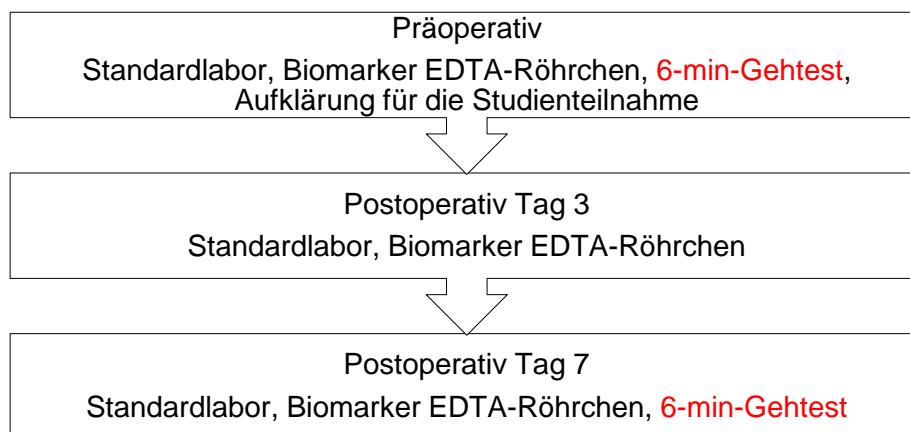
2.5 Follow Up

Entschieden sich die Patienten für zur Teilnahme am Follow Up, wurden Laborwerte, 6-Minuten-Gehtest und eine transthorakale Herzechokardiographie bei Einbestellung nach 3 Monaten, einem Jahr und in den darauf folgenden Jahren wiederholt. Die Patienten wurden zudem körperlich untersucht und erhielten ein Gespräch mit den zuständigen Kardiologen. Zu regelmäßig festlegten Zeitpunkten wurde durch die Studienbetreuer zudem ein telefonisches Follow Up durchgeführt. Bei Nichterreichbarkeit wurden bei Vorliegen einer Einverständniserklärung die Hausärzte um Auskunft gebeten.

2.6 Blutentnahmen

Die Blutentnahmen erfolgten 24 h vor Operation, 72 h und 7 Tage nach Operation. Die Standardlaborwerte aus Heparinröhrchen, Citratröhrchen und EDTA-Röhrchen wurden vom Zentrallabor des UKSH bestimmt. Für die Bestimmung der Biomarker (Osteopontin, GDF 15, ST2) wurden die Blutproben aus einem EDTA-Röhrchen mit einer Hereus Biofuge Primo R Zentrifuge von Thermo Fischer Scientific zentrifugiert. Im Anschluss wurde das Serum abpipettiert. Die Zentrifuge lief dabei auf 4°C bei 3090 rpm (Umdrehungen pro Minute) für 15 Minuten. Serum und Vollblut wurden getrennt in 1 ml-, 2 ml-, sowie 3 ml-Proben aufbewahrt und tiefgefroren. Die Serumproben wurden bei -60°C eingefroren. In Abbildung 5 sind Blutentnahmen und die Durchführung des Gehtests aufgeführt.

Abbildung 5: Darstellung perioperative Datenerhebung



In nicht festgelegten Intervallen wurden die Serumproben für die Bestimmung folgender Biomarker eingeschickt: Osteopontin (64, 65, 93), GDF 15 (61) und ST2. Die Bestimmung von GDF 15 erfolgte dabei im Zentrallabor des UKSH Kiel mit Festphasen-Sandwich-ELISA von R&D Systems. Die letzte in dieser Dissertation berücksichtigte Messung der weiteren Biomarker fand 2013 in einem Labor in Hannover statt und wurde für weitere Studien mit den Laborwerten von herzgesunden Patienten verglichen.

2.7 Statistische Auswertung und grafische Darstellung

Die Daten wurden statistisch mit IBM SPSS Statistics 24 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet.

Die deskriptive Analyse wurde sowohl für das gesamte Patientenkontingent, als auch für die beiden Anästhesiegruppen durchgeführt. Die Patienten wurden dabei nach den Untergruppen Vollnarkose (GA) und lokale Anästhesie mit leichter Sedation (benannt als CS – Conscious Sedation) unterteilt. Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte dabei anhand ihrer statistischen Eigenschaft. So wurde bei nicht normalverteilten Daten mit großer Streuung, wie etwa Laborwerten, der Median inklusive dem oberen und unteren Quartil bestimmt. Bei Daten, die der Normalverteilung entsprachen, wurde der Mittelwert inklusive Standardabweichung bestimmt. Die Mittelwerte wurden anhand des T-Tests auf signifikante Unterschiede getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = < 0,05 \%$ festgelegt. Die Mediane wurden je nach Datensatz automatisch von SPSS entweder mit dem Mann-Whitney-U-Test, der einfaktoriellen ANOVA nach Kruskal-Wallis oder dem Median-Test auf signifikante Unterschiede getestet. Die Analyse der Verteilung der kategorialen Daten erfolgte anhand von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test. Um herauszufinden, ob signifikant unterschiedliche Parameter einen Einfluss auf das Outcome haben, wurden verschiedene multi- und univariante Analysen, wie eine bivariate Korrelationsanalyse und eine univariate Varianzanalyse, durchgeführt. In der Annahme, dass es zu Anfang des Einsetzens des TAVI-Verfahrens am UKSH eine gewissen Etablierungszeitraum gab, wurden die ersten 100 Patienten herausgerechnet. Dadurch sollte ein Lernkurveneffekt ausgeschlossen werden. Die Analyse wird als $n = 200$ -Analyse bezeichnet. Signifikanzänderungen des präoperativen Kollektivs wurden miteinander verglichen. Um den Einfluss verschiedener Parameter auf den Tod zu bewerten, wurde in der $n = 200$ Gruppe für alle Parameter ein Log-Rank-Test durchgeführt. Stetige Parameter wurden vor der Durchführung anhand der Mediane dichotomisiert. Für die signifikanten Log-Rank-Tests wurde im Anschluss eine Cox-Regression durchgeführt. Nach Vorwärtsauswahl (forward selection) wurden die unabhängigen Risikofaktoren ausgewertet und weitere unabhängige Faktoren auffindig gemacht. Im Anschluss wurde die Anästhesiemethode als unabhängiger Parameter hinzugefügt. Der Einfluss dieser Parameter wurde im Verlauf ausgewertet. Das Konfidenzintervall wurde auf

95 % festgelegt. Um die Sterblichkeit der Gruppen graphisch darzustellen wurden Kaplan-Meier-Kurven gezeichnet. Zur Anfertigung einiger Grafiken wurde das Programm „R“ (Version 3.3.2) genutzt. Die Stärke eines Zusammenhangs zwischen einem möglichen Risikofaktor und dem Überleben wurde als Hazard Ratio (HR) mit zugehörigem Konfidenzintervall (KI, 95 %) bestimmt. Für die n = 200-Gruppe wurde zudem eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt.

Für eine weitere Analyse wurden die Patienten der n = 200-Gruppe in 4 Gruppen aufgeteilt. Die Fragestellung war, ob Patienten mit einem EURO-Score ≥ 22 %, also mit höherem perioperativem Risiko, mehr von der Analgosedierung profitieren könnten. Aus diesem Grund wurden die Patienten in vier Gruppen aufgeteilt. EURO-Score ≤ 22 % und Anästhesiemethode. Die beiden Gruppen mit EURO-Score ≥ 22 % wurden miteinander verglichen. Für diese Analyse wurde der Wald-Test genutzt.

Für die präoperativ signifikant unterschiedlichen Parameter wurden bivariate Korrelationsanalysen durchgeführt. Bei diesen Analysen wird jeweils der Zusammenhang zwischen zwei Parametern untersucht. Hierbei kann es sowohl zu negativen, als auch zu positiven (gleichsinnigen) Korrelationen kommen. Die Ergebnisse werden wie folgt zusammengefasst: r = der Korrelationskoeffizient von Bravais Pearson, p = p-Wert (entspricht der Signifikanz bei einem Konfidenzintervall von 95 %) und n = Anzahl. Eine Korrelationskoeffizient von $r = 1$ würde dabei für einen starken positiven Zusammenhang sprechen, $r = 0$ für keinen und $r = -1$ für einen stark negativen Zusammenhang. Ein logistisches Regressionsmodell konnte aufgrund der dichotom kodierten Variablen nicht angewendet werden.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Demographische Daten

Für die statistische Analyse wurden die Daten von 300 Patienten erhoben. Diese verteilten sich auf zwei Untergruppen. 189 Patienten erhielten eine Vollnarkose (GA) und 111 Patienten eine TAVI in lokaler Anästhesie unter leichter Sedation (CS).

Im Folgenden werden die Kriterien zur Untersuchung der statistischen Vergleichbarkeit der Haupt- und Untergruppen nach folgenden Kriterien eingeteilt.

Das Alter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Stammdatenerhebung, also vor TAVI, in der Vollnarkose Gruppe (GA) $81,91 \pm 6,30$ Jahre. In der Analgosedierungsgruppe (CS) $81,69 \pm 6,30$ Jahre. Der Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0,793$).

Die Auflistung der durchschnittlichen Werte befindet sich in Tabelle 15. Größe und Gewicht unterschieden sich wie das Alter signifikant.

Tabelle 15: Geschlecht und Habitus

	GA	CS	p-Wert
Männliche Patienten	71 (37,6%)	56 (50,5%)	0,039
Größe (cm)	$166,4 \pm 8,7$	$169,8 \pm 9,8$	0,003
Gewicht (kg)	$73,7 \pm 14,4$	$77,7 \pm 18,9$	0,049
BMI (m/l ²)	$26,1 \pm 5,6$	$26,3 \pm 5,18$	0,391

(\pm entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

Die Kumulation aus Größe und Gewicht in Form des BMI unterscheidet sich hingegen nicht signifikant. Die Gruppe GA ist schwerer, als auch größer und ist insgesamt, wie in CS im Durchschnitt, leicht adipös.

3.1.1 Vorerkrankungen

Hinsichtlich der Vorerkrankungen des Patientenkollektivs vor TAVI besteht ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von COPD. Die weiteren in Tabelle 16 gelisteten Vorerkrankungen waren nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 16: Vorerkrankungen

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Vorerkrankung				
Diabetes	57 (30)	28 (25)	85 (28)	0,426
Dyslipidämie	103 (55)	64 (58)	167 (56)	0,631
Bluthochdruck	169 (89)	102 (92)	271 (90)	0,549
NYHA I	10 (5)	7 (6)	17 (6)	0,095
NYHA II	43 (23)	37 (33)	80 (27)	0,095
NYHA III	104 (55)	57 (51)	161 (54)	0,095
NYHA IV	32 (17)	10 (9)	42 (14)	0,095
Vorhofflimmern	90 (48)	49 (44)	139 (46)	0,322
Koronare Herzerkrankung	122 (65)	82 (74)	204 (68)	0,061
Vorherige Herz-OP	60 (32)	36 (32)	96 (32)	0,500
COPD	47 (25)	13 (12)	60 (20)	0,004
pAVK	37 (20)	17 (15)	54 (18)	0,221

(Absolute Zahlen, Werte in () entsprechen %)

3.1.2 Scores

Die Scores zeigen beim STS Score einen relevanten Unterschied. EuroScore I und II waren nicht signifikant unterschiedlich, wie in Tabelle 17 zu sehen.

Tabelle 17: Risiko-Scores

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Score				
STS Score (%)	6,7 ±4,9	5,6 ±4,8	6,3 ±4,9	0,009
Logistic EuroSCORE I (%)	25,8 ±17,9	26,5 ±17,5	26,1 ±17,7	0,664
Logistic EuroSCORE II (%)	7,7 ±6,1	7,4 ±7,7	7,6 ±6,7	0,099

(± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

3.2.5 Präinterventionelle Befunde

3.2.5.1 Herzechokardiographie

Der MPG (Mittlere Druckgradient über der Aortenklappe) unterscheidet sich in den beiden Gruppen signifikant. GA hat einen Median von 44.7 ± 16.2 mmHg ($n = 136$) und CS einen Median von 41.1 ± 17.2 mmHg ($n = 91$), $p = 0,027$. Ebenso unterscheidet sich die Aufteilung der Schweregrade der Aortenklappenstenose, in der Gruppe CS lagen schwerwiegendere Schweregrade vor. Die anderen echokardiographischen Befunde unterscheiden sich nicht signifikant unterschiedlich. In Tabelle 18 im Anhang auf Seite 87 finden sich die präoperativen echokardiographischen Daten zusammengefasst.

3.2.5.2 Koronarangiographie

Die erhobenen Daten unterscheiden sich nicht signifikant.

Tabelle 19: Präoperative Koronarangiographie

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert	n = x*
Werte					
AVG-Mittelwert (mmHg)	42 ± 19 [180]	40 ± 19 [99]	41 ± 19 [279]	0,380	297
systolischer PA Druck (mmHg)	46 ± 16 [159]	48 ± 20 [91]	47 ± 18 [250]	0,694	250
Aortenklappenöffnungsfläche (cm ²)	$0,6 \pm 0,2$ [172]	$0,7 \pm 0,2$ [97]	$0,6 \pm 0,2$ [269]	0,299	269
EF: Kategorie I	14 (12) [116]	11 (13) [82]	25 (13)	0,732	198
EF: Kategorie II	15 (13) [116]	10 (12) [82]	25 (13)	0,732	198
EF: Kategorie III	15 (13) [116]	15 (18) [82]	30 (15)	0,732	198
EF: Kategorie IV	72 (62) [116]	46 (56) [82]	118 (60)	0,732	198

(*die einzelnen n beschreiben, von wie vielen Patienten die Parameter vorlagen, da nicht alle Befunde vollständig erhoben wurden, oder nicht ausreichend dokumentiert wurden; die in [] angegebenen Werte entsprechen der Anzahl der Patienten in der Untergruppe, von denen die Daten vorlagen, \pm entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

3.1.3 Präinterventionelle Laborwerte

Bei den präoperativen Laborwerten zeigt sich lediglich im Quick-Wert, sowie den speziell bestimmten Biomarkern Osteopontin ($p = 0,008$), GDF15 (0,013) und ST2

p = 0,003) ein signifikanter Unterschied. Die weiteren Laborwerte finden sich zusammengefasst in Tabelle 20 im Anhang auf Seite 88.

3.1.46-Minuten-Gehtest

Die Unterschiede des präoperativen 6-Minuten-Gehtests sind nicht signifikant. GA: 230 m (110/300), CS: 215 m (100/300), p = 0,639. In Klammern befinden sich das untere und obere Quartil.

3.3 Zielkriterien

3.3.1 Perioperative Zielkriterien

3.3.1.1 Allgemeine prozedurale Kriterien

Signifikant unterschiedlich ist die Dauer der Operation, die Dauer der protokollierten Anästhesiezeit sowie die gesamte Aufenthaltsdauer im Operationssaal. Diese Zeiten sind in der CS-Gruppe deutlich kürzer. Der Kontrastmittelverbrauch ist in der CS-Gruppe signifikant geringer. Eine Reanimation (CPR) wurde in 5 Fällen in der GA-Gruppe durchgeführt werden. Zur besseren Übersicht sind die Fälle in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Prozedurale Kriterien

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Alle (n = 300)	p-Wert
Prozedurale Kriterien				
Dauer der OP (min)	65 (45/90)	45 (40/55)	55 (40/80)	0,001
Anästhesiedauer (min)	120 (105/155)	110 (95/120)	118 (105/135)	0,001
Aufenthaltsdauer im OP-Saal (min)	135 (120/170)	120 (135/110)	130 (115/150)	0,001
KM-Verbrauch (ml)	107 ±51	87 ±27	100 ±45	0,001
CPR benötigt	5 (2,6%)	0	5 (1,6%)	0,001

(Darstellung der Werte mit unterem/oberem Quartil in () oder Mittelwert und Standardabweichung (±))

3.3.1.2 Beatmung

In der GA-Gruppe erhielten 109 (57,7 %) der Patienten eine Intubationsnarkose. 80 Patienten (42,3 %) wurden mit einer Larynxmaske beatmet. In der Analgosedierungs-Gruppe trugen 10 Patienten eine Beatmungsmaske (9 %) und 101 Patienten erhielten Sauerstoff über eine Maske oder Sauerstoffbrille. Das Atemwegsmanagement ist in Tabelle 22 beschrieben.

Tabelle 22: Atemwegsmanagement

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Alle (n = 300)	p-Wert
Genutzter Atemweg				
Ventilation: Insufflierter O ₂	Keine	101 (91)	101 (34)	0,001
Ventilation: Sauerstoffmaske	Keine	10 (9,0)	10 (3)	0,001
Ventilation: Intubation	109 (58)	Keine	109 (27)	0,001
Ventilation: Larynxmaske	80 (42)	Keine	80 (27)	0,001

(() = %)

3.3.1.3 Arzneimittelverbrauch

Der Medikamentenverbrauch ist in der CS-Gruppe bis auf den Sterofundinverbrauch signifikant geringer. Es wurden weniger analgetische und sedierende Substanzen genutzt. Die Volumengabe war in der CS-Gruppe signifikant geringer. Eine Zusammenfassung der verabreichten Medikation findet sich in Tabelle 23 auf Seite 38.

In Tabelle 24 auf Seite 38 ist die bei instabilen Patienten angewandte Medikation aufgelistet. Prednisolon, welches bei anaphylaktischen Reaktionen eingesetzt wird; Enoximon, ein Phosphodiesterase-III-Hemmer (gefäßerweiternde und herzmuskelkraftfördernde Wirkung) und Dipidolor (ein Schmerzmittel aus der Gruppe der Opiate) wurden nicht signifikant unterschiedlich verbraucht. Für alle anderen Medikamente fiel der Verbrauch in der CS-Gruppe geringer aus. Der Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma, ist nicht signifikant unterschiedlich. Erythrozytenkonzentrate wurden in der Vollnarkosegruppe signifikant mehr gegeben.

Tabelle 23: Intraprozeduraler Anästhetika- und Flüssigkeitsverbrauch

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Basismedikation				
Propofol (mg)	480 (357/631)	52 (34/78)	337,5 (68,3/520)	0,001
Propofol (mg/kgKG/h)	3,7 (3/4,5)	0,5 (0,3/0,6)	2,9 (0,5/3,9)	0,001
Remifentanil (µg)	1925(1427/2500)	180 (118/271)	1357,5 (238,8/2111,8)	0,001
Remifentanil (µg/kgKG/h)	15,3 (12,7/18,1)	1,8 (1,4/2,8)	12,3 (2,2/16,4)	0,001
Muskelrelaxans verwendet	87 (46 %)	0	87 (29 %)	0,001
Flüssigkeitsverbrauch (l)	0,9 ±0,8	0,5 ±0,5	0,8 ±0,8	0,001
Flüssigkeitsverbrauch (ml/kgKG/h)	9 (6/12)	6 (5/9)	8 (5/10)	0,001
Sterofundin (ml/kg/KGh)	7 (5/10)	6,6 (4/8)	7 (5/9)	0,008
Midazolam intraoperativ(mg)	0,1 ±0,4	0,3 ±0,9	0,2 ±0,7	0,001

(Für die Medikation wurde die gesamte intraoperativ genutzte Menge berechnet, und dann auf die genutzte Menge pro Kilogramm Körpergewicht/Stunde umgerechnet; Darstellung der Werte mit unterem/oberem Quartil in (), oder Mittelwert und Standardabweichung oder in Prozent)

Tabelle 24: Intraprozeduraler Medikamentenverbrauch zur Stabilisierung der Hämodynamik

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Medikament				
Noradrenalin (µg)	320 (166/590)	13(6/120)	200,5 (19,3/428,8)	0,001
Noradrenalin (µg/kg/h)	2,9 (1,5/4,7)	0,1 (0,1/1,2)	1,8 (0,2/3,7)	0,001
Suprarenin gegeben	31 (16)	2 (6)	33 (11)	0,001
Akrinor (mg)	0,26 ±0,63	0	0,16 ±0,5	0,001
Akrinor gegeben	33 (17,4)	Nicht gegeben	33 (11)	0,001
Clonidin gegeben	9 (4,8)	Nicht gegeben	9 (3)	0,029
Nitrate (ml)	0.3 ±1,6	0.1 ±0.4	0,2 ±1,3	0,025
Nitrate gegeben	26 (13,8)	5 (4,5)	31 (10,3)	0,011
Amiodaron (mg)	90,7 ±150,4	28,4 ±91,6	67,7 ±135	0,001
Amiodaron gegeben	56 (29,6)	10 (9)	66 (22)	0,001

(() entspricht % bzw. dem unteren und oberem Quartil; ± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

3.3.1.4 Perioperative Vitalparameter

Der höchste gemessenen Blutdruck und der daraus resultierende mittlere arterielle Druck sowie die höchste Herzfrequenz unterscheiden sich jeweils nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich sind die in der BGA bestimmte pCO₂ -Werte

und der niedrigste ZVD. Die Vitalparameter finden sich in Tabelle 25. Der niedrigste gemessene Blutdruck unterscheidet sich sowohl für die diastolischen als auch für die systolischen Werte signifikant und war in der CS-Gruppe jeweils höher. Die gemessene niedrigste Herzfrequenz ist in der CS-Gruppe ebenfalls höher.

Tabelle 25: perioperative Vitalparameter

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Vitalparameter				
Höchster systolischer RR (mmHg)	153 ±2	150 ±20	152 ±21	0,228
Höchster. diastolischer RR (mmHg)	69 ±13	71 ±12	70 ±13	0,396
Niedrigster systolischer RR (mmHg)	93 ±22	109 ±14	99 ±21	< 0,001
Niedrigster diastolischer RR (mmHg)	44 ±16	55 ±13	48 ±16	< 0,001
Niedrigste Herzfrequenz	54 ±16	61 ±14	56 ±16	< 0,001
Höchste Herzfrequenz	77 ±18	75 ±14	76 ±17	0,166
Höchster MAD (mmHg)	97 ±13	97 ±14	97 ±14	0,842
Niedrigster MAD (mmHg)	61 ±17	74 ±12	66 ±17	<,0.001
Niedrigster ZVD (mmHg)	12 ±7	10 ±8	11 ±8	0,053
Höchster ZVD (mmHg)	20 ±9	14 ±9	18 ±9	< 0,001
Niedrigster SpO ₂ (%)	95 (92/97)	94 (91/96)	94 (92/97)	0,001
Höchster SpO ₂ (%)	99 (99/99)	99 (98/99)	99 (99/99)	0,001

(()) entspricht dem unteren/oberen Quartil; ± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

Tabelle 26: Konversionen

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Alter (Jahre)	86	76	91	77
Geschlecht (w/m)	w	m	w	w
Größe (cm)	170	172	163	165
Gewicht (kg)	60	84	65	78
BMI (kg/m ²)	20	28	24	28
Euro Score I (%)	70	19	43	12
Euro Score II (%)	22	10	3	4
STS-Score (%)	6	4	14	2

3.3.1.5 Konversionen zur Vollnarkose

In fünf Fällen fand eine ungeplante Konversion zur Vollnarkose statt. Diese Fälle wurden in die GA-Gruppe inkludiert. Es folgt eine kurze Fallbeschreibung.

Patientin 1, 86 Jahre alt, war nach dem Rapid Pacing und Implantation hypoton. Nach 1,5h unter frustraner Reanimation und Verlegung auf Intensiv verstarb die Patientin.

Patient 2, 76 Jahre alt, war während der Operation zu unruhig und musste eine Vollnarkose erhalten. Der Patient war während des letzten Follow Up am Leben.

Patientin 3, 91 Jahre alt, erlitt während des Eingriffs einen Verschluss der linken Herzkranzarterie, es erfolgte eine Herz-Lungenmassage und Anschluss an ein extrakorporales Membranoxygenierungssystem. Die Patientin verstarb am Tag der Operation auf Intensivstation.

Patientin 4, 77 Jahre alt, wurde periinterventionell ebenfalls hypoton. Ein Myokardinfarkt konnte nachgewiesen werden. Dieser wurde umgehend interventionell rekanalisiert. Es erfolgte eine erfolgreiche TAVI-Implantation. Während des letzten Follow Up lebte die Patientin.

Patientin 5, 88 Jahre alt, erlitt unter TAVI eine Perforation des Ventrikels, daraufhin erfolgte die Einleitung der Vollnarkose und Konversion zur offenen Herzoperation. Unter insuffizienter Blutstillung unter Operation wurden schlussendlich lebenserhaltende Maßnahmen terminiert und die Patientin verstarb.

Die Daten der Patienten, die eine Konversion erhielten findet sich in Tabelle 26 auf Seite 39 zusammengefasst.

3.3.2 Postoperative Zielkriterien

3.3.2.1 Krankenhausaufenthalt

Die postoperative Liegedauer auf der Intensivstation ist in der CS-Gruppe signifikant geringer. Die Liegedauer auf der Intermediate Care Unit kann nicht verglichen werden, da diese Form der postinterventionellen Überwachung erst zu Zeiten der Analgosedierung eingeführt wurde und somit kein Patient der GA-Gruppe auf der IMCU lag. Die Patienten aus der CS-Gruppe wären aber eine Nacht zur Überwachung auf der Intensivstation gewesen, wenn es noch keine IMCU gegeben hätte. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts ist in der CS-Gruppe signifikant kürzer. Die vollständige Mobilisierung der Patienten konnte in der CS-Gruppe signifikant

nach weniger Tagen erfolgen. Die Strecke des postoperativ durchgeführten Gehtests unterscheidet sich nicht signifikant. Die postoperativen Parameter finden sich in Tabelle 27.

Tabelle 27: Postoperative Parameter

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert	n = x
Postoperative Parameter					
ICU Liegezeit (d)	2 (1/3)	1 (1/2)	1 (1/2)	0,001	300
IMCU Liegezeit (d)	Keine	1 (1/2)	2 (1/3)	X	300
Mobil nach x Tagen	1 (1/3)	1 (1/2)	1 (1/3)	0,002	300
Krankenhausaufenthalt (d)	11 (7/14)	8 (7/12)	10 (7/13)	0,008	300
6 Minuten Gehstest (m)	173 (0/272.5) [90]	198 (50/280) [88]	188 (16.3/280)	0,376	178

(Darstellung der unteren/oberen Quartile in (); []-Durchgeführte Gehstests entspricht n = x)

3.3.2.2 Postoperative Laborwerte

Die postoperativ entnommenen Laborwerte unterscheiden sich signifikant für folgende Werte: 3-Tages PTT, 3-Tages Thrombozyten, 3-Tages hsTNT, 3-Tages Kreatinin, 7-Tages Osteopontin, 7-Tages GDF-15 und ST-2. Die postoperativen Laborwerte finden sich in den Tabellen 28a und 28b im Anhang auf den Seiten 89 und 90 zusammengefasst.

3.3.2.3 Postoperative Herzechokardiographie

Die Daten der postoperativ durchgeführten Herzechokardiographie unterscheiden sich bis auf die Kategorie der Ejektionsfraktion nicht signifikant. Die Daten aus den Ultraschalluntersuchungen finden sich in Tabelle 29.

Tabelle 29: Postoperative Echokardiographie

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert	n
Parameter					
EF I	10 (5) [152]	13 (12) [103]	23 (8)	0,013	255
EF II	20 (11) [152]	10 (9) [103]	30 (10)	0,013	255
EF III	22 (12) [152]	19 (17) [103]	41 (14)	0,013	255
EF IV	100 (53) [152]	61 (55) [103]	161 (53,7)	0,013	255
MPG (mmHg)	13 ±6 [114]	12 ±6 [89]	12 ±6	0,151	203
PPG (mmHg)	20 ±9[71]	21 ±8,8 [62]	20 ±9	0,283	133
PAP (mmHg)	46 ±15 [106]	43 ±15 [84]	44,7 ±15	0,171	190
AOEF (cm ²)	1,9 ±0,7 [28]	1,8 ±0,5 [60]	1,8 ±0,53	0,395	88

([]-Anzahl der vorliegenden Daten, (± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

3.3.2.4 Postoperative Komplikationen und VARC 2-Kriterien

Die abseits der VARC 2-Kriterien erhobenen Komplikationen zeigen keinen signifikanten Unterschied (92). Zur besseren Übersicht wurden diese in Tabelle 30 zusammengefasst..

Tabelle 30: Postoperative Komplikationen

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
Postoperative Komplikationen				
Katecholamingabe	12 (6,3)	2 (1,8)	14 (0,4)	0,059
Pleuraerguss	6 (3,2)	2 (1,8)	8 (2,6)	0,379
Perikarderguss	12 (6,3)	5 (4,5)	17 (5,6)	0,348
Delir	10 (5,3)	4 (3,6)	14 (4,6)	0,358
30 Tages Mortalität	17 (9)	5 (4,5)	21 (7,3)	0,170

(() entspricht %)

Bei den VARC 2-Kriterien sind die „All cause mortality“, also Tod durch nicht kardiogene Ursachen und Tod durch kardiogene Ursachen signifikant unterschiedlich. Weiterhin signifikant ist die Komplikation einer Perikardtamponade, die, um den VARC 2-Kriterien gerecht zu werden, eine hämodynamische Relevanz haben muss. Die sogenannten Endpunkte der VARC 2-Kriterien, die „early safety“, welche den Tod sowie verschiedene Komplikationen in den ersten 30 Tagen betrachtet und die „Clinical efficiency“, welche Komplikationen nach 30 Tagen betrachtet, sind im einfachen Chi Quadrat-Test signifikant unterschiedlich. Die Langzeitmortalität wurde mit einer Cox-Regression untersucht und zeigte in dieser keinen signifikanten Einfluss der Anästhesiemethode auf die Langzeitmortalität (Cox-Regression: HR: 0,806; CI: 0,444; 1,460). Die VARC 2 Kriterien sind in Tabelle 31 im Anhang auf Seite 91 zusammengefasst.

3.3.4 Ökonomische Zielkriterien

Die ökonomischen Zeitkriterien waren in allen Bereichen in der Analgosedierungs-Gruppe signifikant kürzer. Der Medikamentenverbrauch war für die meisten Medikamente geringer, siehe Tabelle 23 und 24 auf den Seiten 38.

3.4 Erweiterte Analysen

3.4.1 Lernkurve

Die folgenden Auswertungen beziehen sich auf das in Kapitel 2.7 auf Seite 32 beschriebene n=200 Kollektiv. Signifikanzänderungen ergeben sich bei folgenden Parametern: Bei den präoperativen Parametern ist das Geschlecht in der n = 200 Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. Der STS-Score, die Anzahl an COPD-Erkrankten sowie der MPG und der Grad der Aortenklappenstenose sind nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Der Verbrauch an Kontrastmittel ist nicht mehr signifikant unterschiedlich. Der Einsatz von Nitraten und Amiodaron ist nicht mehr signifikant unterschiedlich. Der Mittelwert des höchsten gemessenen ZVD unterscheidet sich nicht mehr signifikant. Die in diesem Abschnitt beschriebenen perioperativen Signifikanzunterschiede finden sich in Tabelle 32.

Tabelle 32: Lernkurvenanalyse: perioperative Signifikanzunterschiede

	GA (n = 107)	CS (n = 97)	Gesamt (n = 200)	p-Wert
Perioperative Unterschiede				
Kontrastmittelverbrauch (ml)	89 ±45	84 ±23	87 ±37	0,331
Nitrate gegeben	6 (5,6)	6 (6,5)	12 (6)	0,802
Amiadoron gegeben	6 (5,6)	5 (5,4)	11 (5,5)	0,943
Höchster ZVD (mmHg)	17 ±8	14 ±10	15 ±9	0,223

(() bedeutet Prozentangabe; ± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

Postoperative Signifikanzunterschiede wurden in Tabelle 33 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede gibt es bei der PTT nach 3 Tagen, sowie der GFR nach 3 Tagen und Osteopontin nach 7 Tagen sowie der GFR und dem Nt-pro-BNP nach 7 Tagen. In den VARC 2-Kriterien änderten sich die zuvor signifikanten Parameter Clinical efficiency, kardiovaskulärer Tod und Perikardtamponade zu nicht signifikant unterschiedlich.

Tabelle 33: Lernkurvenanalyse: postoperative Signifikanzunterschiede

	GA (n = 107)	CS (n = 97)	Gesamt (n = 200)	p-Wert
Postoperative Unterschiede				
Thrombozyten (/µl)	159 (122/198) [98]	167 (140/200) [88]	162.5 (127/199)	0,463
GFR (mg/ml) 3d	47 (34/63) [60]	55 (39/60) [71]	50 (38/59)	0,011
GFR (mg/ml) 7d	46 (34/55) [63]	52 (39,3/60) [76]	49 (37/60)	0,015
Nt-pro-BNP (pg/ml)	2138,5 (843/4830) [76]	1338 (535/2911) [73]	1425 (671/3713)	0,032
Mobil nach x Tagen	1 (1/2)	1 (1/2)	1 (1/2)	0,933
Krankenhausaufenthalt (d)	10 (7/13)	8 (7/12)	10 (7/13)	0,083

(() bedeutet unteres/oberes Quartil, [] bedeutet die Anzahl der vorliegenden Parameter)

Weitere, in der Signifikanz nicht beeinflusste, für die Diskussion relevante Parameter sind in der folgenden Tabelle 34 auf Seite 45 aufgelistet:

Tabelle 34: Lernkurvenanalyse: perioperative Parameter

	GA (n = 107)	CS (n = 97)	Gesamt (n = 200)	p-Wert
Parameter				
Dauer der OP (min)	55 (40/70)	45 (35/55)	40 (45/60)	0,019
Anästhesiedauer (min)	115 (105/140)	105 (95/120)	110 (96,3/130)	0,009
Aufenthaltsdauer im OP-Saal	130 (115/150)	120 (110/132,5)	122,5 (110/140)	0,015
CPR durchgeführt	10 (10,3)	0	10 (5)	0,002
Noradrenalin ug/kg/h	2,3 (1,4/4)	0.1 (0,1/1,2)	1.4 (0,1/3,3)	<0,001
Suprarenin ug/kg/h	17 (15,9)	5 (5,4)	22 (11)	0,018
niedrigster MAD (mmHg)	55,2 ±17,1	74,3 ±10,7	64,1 ±17,3	<0,001

(() bedeutet unteres/oberes Quartil, ± entspricht der Standardabweichung des Mittelwerts)

3.4.1.1 Hochrisikopatientenanalyse mit Euroscore \geq 22 % bei n = 200

Die Analyse der Hochrisikopatienten, die durch einen LogEuroSCORE I von \geq 22 % definiert wurden, zeigten keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen bezüglich der Narkosedauer und periprozeduralen Dauer. Signifikant unterschiedlich sind der Verbrauch an Narkosemedikation und Vasopressoren. Eine höhere Anzahl an GA-Patienten erhielt Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. Der durchschnittliche MAD ist in der Sedationsgruppe höher als in der Vollnarkosegruppe. Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede bei peri- und postoperativen Komplikationen. Eine kardiopulmonalen Reanimation wurde in der Vollnarkose-Gruppe signifikant häufiger durchgeführt. Die Patienten der CS-Gruppe haben einen signifikant kürzeren Aufenthalt auf Intensivstation.

3.4.1.2 Cox-Regressions-Analyse Hochrisikopatientenanalyse mit Euroscore \geq 22 % bei n = 200

In der COX-Regressions-Analyse wurden CPR (HR 6,85; 95 % CI: 6,24–19,25; p-Wert < 0,001), Schlaganfall (HR 3,20; 95 % CI: 1,208,52; p-Wert = 0,02), STS-Score (HR 2,52; 95 % CI: 1,42–5,3; p-Wert = 0,01), und ANV (HR 2,91, 95 % CI: 1,65–7,34 p-Wert 0,02) als unabhängige Risikofaktoren für Sterblichkeit ermittelt. Die Anästhesiemethode hat hierbei keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate (HR 0,82; 95 % CI: 0,36–1,88; p-Wert 0,65).

3.4.2. Bivariate Korrelation

3.4.2.1 Signifikanz der in der deskriptiven Analyse signifikant unterschiedlichen operativen Parameter

Die Auswahl des Narkoseverfahrens korreliert negativ gegenüber Tod. Dies heißt, dass die Lokale Anästhesie in leichter Sedation (CS), da mit 1 kodiert, negativ mit dem Tod korreliert. Das gleiche gilt für den Kontrastmittelverbrauch, die Operationszeit sowie für die meisten Medikamente, die Dauer bis zur Mobilisation und die Dauer des Intensivaufenthalts. Der maximal gemessene ZVD korreliert negativ mit der Narkoseart, in der Vollnarkosegruppe sind diese Werte somit höher. Lediglich die Werte für den am niedrigsten gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruck, die niedrigste Herzfrequenz und den niedrigsten mittleren arteriellen Druck korrelieren positiv mit dem Anästhesieverfahren. So waren diese Werte in der CS-Gruppe signifikant höher. Fand eine Konversion von CS zu GA statt, korrelieren die Werte für den Kontrastmittelverbrauch, die Operationszeit sowie der Verbrauch an EK, TK und FFP positiv.

Das Auftreten eines Perikardergusses korreliert positiv mit der Gabe an Noradrenalin sowie der Gabe von EK, TK FFP, TK und einigen Medikamenten.

Die Dauer bis zur erfolgreichen Mobilisation korreliert positiv mit dem Tod und der Narkoseart, dem Verbrauch an Kontrastmittel und der Operationsdauer. Der Verbrauch an Opiaten, der Verbrauch an Katecholaminen, das Auftreten eines Pleuraergusses, das Auftreten eines Delirs und die Intensivaufenthaltsdauer korrelieren positiv mit der Dauer der Mobilisation. Die Dauer der Intensivliegezeit korreliert positiv mit Tod, der intraoperativen Menge an Opiaten, der Dauer bis zur Mobilisation und der maximal gemessenen Herzfrequenz. Die genauen Ergebnisse finden sich in Tabelle 36 auf Seite 93-94.

3.4.3 Univariate Varianzanalyse

Die Auswahl des Narkoseverfahrens zeigt einen signifikanten Effekt gegenüber der Variable Tod. COPD zeigt keinen signifikanten Effekt gegenüber Tod, in Kombination mit dem Anästhesieverfahren jedoch einen signifikanten Effekt. Der STS-Score zeigt keinen signifikanten Effekt gegenüber Tod. Der präoperative MPG zeigt keinen

signifikanten Effekt gegenüber Tod. Die Operationsdauer zeigt keinen signifikanten Effekt gegenüber Tod. Die Dauer des Intensivaufenthalts zeigt keinen signifikanten Effekt gegenüber Tod. Die Länge des Krankenhausaufenthaltes korrelierte signifikant gegenüber Tod. Die Dauer bis zur Mobilisation korreliert nicht gegenüber Tod.

Tabelle 37: Univariate Varianzanalyse

Varianzanalyse	F	df	p
Anästhesieverfahren/Tod	23,621	1	< 0,001
COPD/Tod	0,176	1	0,675
COPD/Anästhesieverfahren	6,197	1	0,013
STS-Score/Tod	1,265	278	0,321
präop MPG/Tod	40,184	57	0,567
Operationsdauer/Tod	1,106	42	0,314
Intensivaufenthaltsdauer/Tod	0,583	7	0,77
Krankenhausaufenthaltsdauer/Tod	1,926	39	< 0,001
Dauer bis Mobilisation/Tod	0,847	11	0,498

(F = Streuung zwischen Stichprobenmittelwerten/Streuung innerhalb der Stichproben; df ist ein Parameter der F-Verteilung)

3.4.4 Lineare Regression

Eine abhängige Variable wird durch mehrere erklärt, die abhängige Variable stellt dabei eine lineare Kombination der Regressionskoeffizienten dar.

Für die lineare Regression wurden verschiedene Modelle durchlaufen. Das erste Modell beinhaltet als abhängige Variable Tod und als unabhängige Variablen: Kontrastmittelverbrauch, Überlebenszeit und die Dauer der Operation ($F(3,296) = 10,125$; $p = < 0,001$), das Modell ist signifikant. Die signifikanten Beiträge zum Modell ergeben sich aus: der Überlebenszeit ($\beta = -0,227$, $p = < 0,001$) und dem Verbrauch an Kontrastmittel ($\beta = 0,259$, $p = < 0,001$). In anderen Modellen haben der Euroscore I und II sowie COPD keinen Einfluss. Ein Modell mit Überlebenszeit, Kontrastmittelverbrauch und STS-Score als unabhängigen Variablen ($F(4,295) = 10,092$; $p = 0,001$) ist ebenfalls signifikant. Die signifikanten Variablen in diesem Modell sind Überlebenszeit ($\beta = -0,226$; $p = < 0,001$), Kontrastmittelverbrauch ($\beta = 0,237$, $p = < 0,001$) und der STS-Score ($\beta = 0,121$, $p = 0,043$). In dem letzten Modell mit Überlebenszeit, Kontrastmittelverbrauch, STS-Score, COPD, MPG, OP-Dauer, Anästhesie-Dauer, Gesamtdauer, Propofolverbrauch, Opiatverbrauch und

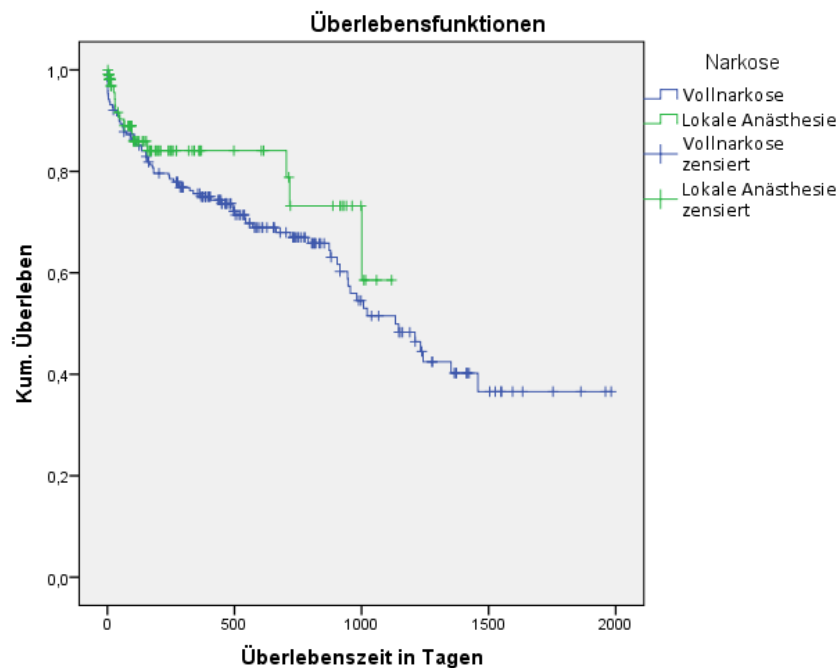
Katecholaminverbrauch ($F(11,215) = 6,012; p = < 0,001$) sind die Parameter Überlebenszeit ($\beta = -0,285, p = < 0,001$), Propofolverbrauch ($\beta = 0,233, p = 0,001$), Opioidverbrauch ($\beta = 0,144, p = 0,019$ und Katecholaminverbrauch ($\beta = 0,149, p = 0,039$) signifikant.

3.4.5 Überlebenszeitanalysen

3.4.5.1 Kaplan-Meier-Schätzung

Es folgt die Schätzung der Überlebensfunktion aus rechtszensierten Daten. Hierbei erbag sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebenszeitanalyse in der Kaplan Meier Kurve. Die Kaplan-Meier Schätzung findet sich im Anhang in Tabelle 38 auf Seite 94.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven: Überlebenszeit



Beschreibung der Grafik: Darstellung in einer Kaplan-Meier-Kurve. Sprungstellen an den Zeitpunkten unzensierter Beobachtungen. Zensierungen = vertikale Striche

Zensierte Überlebenszeit bedeutet, dass der Tod in diesem Falle noch nicht eingetreten ist, oder kein Follow Up mehr stattfand.

Im Log Rank-Test ergibt sich eine Signifikanz von 0,191 bei einem 95%-igem Konfidenzintervall. Die Kaplan-Meier-Kurven unterscheiden sich für $n = 300$ im Vergleich der Anästhesieverfahren als nicht signifikant. Diese Kurve befindet sich in Abbildung 7. Für die $n = 200$ Kohorte befindet sie sich in Abbildung 8. Zur besseren Anschaulichkeit wurden die Kurven auf 270 Tage gekürzt.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve $n = 300$ Kurve (gekürzt auf 24 Monate)

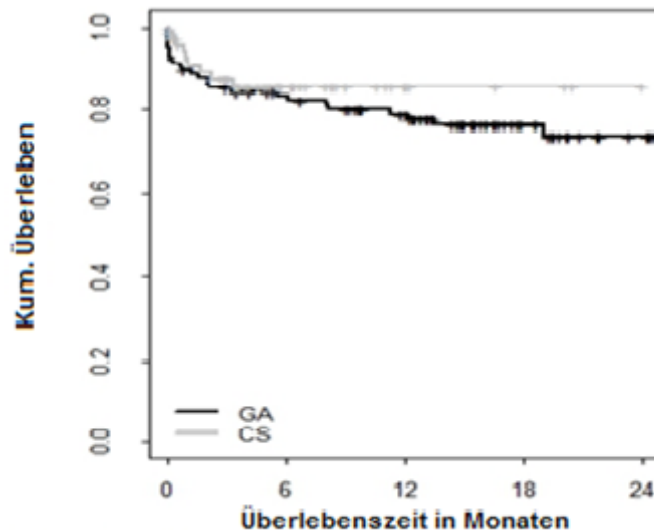


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve $n = 200$ (gekürzt auf 24 Monate)

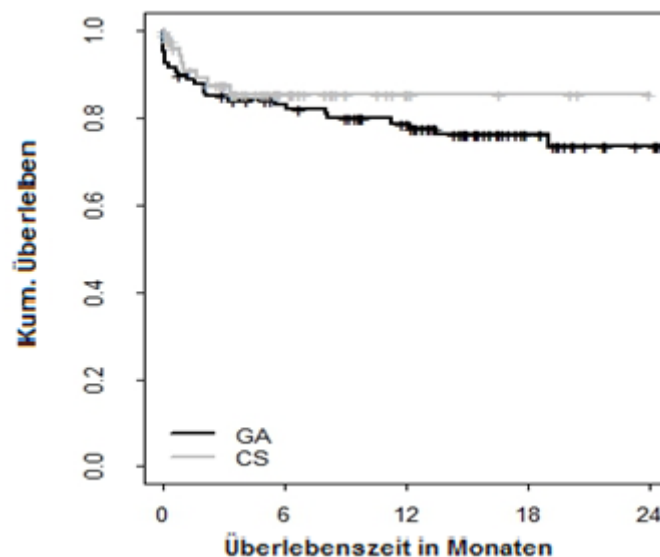
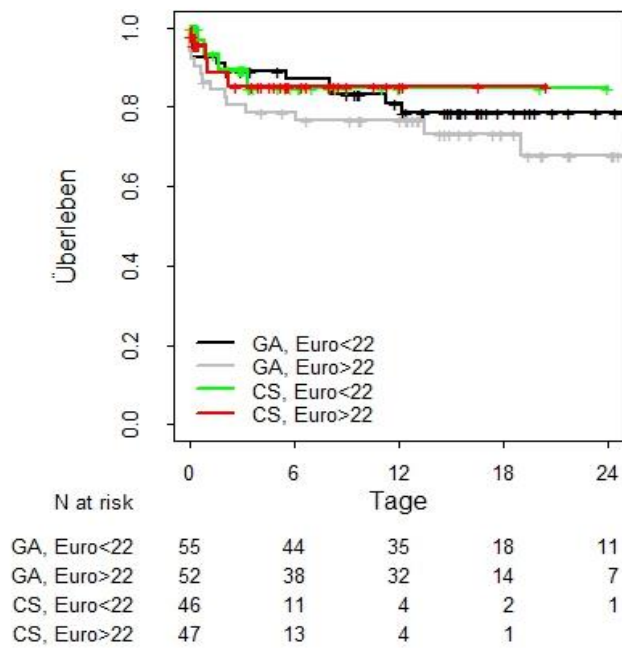


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve n = 200 mit Euro-Score Untergruppen*



*Hier erfolgte die Gruppeneinteilung anhand der Höhe des Euroscores. ≤ 22 %

In Abbildung 9 findet sich die Kaplan Meier Kurve für die vier Untergruppen, welche nach dem Euro-Score eingeteilt wurden.

Tabelle 39: Berechnung Ökonomischer Parameter

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Differenz
Prozedurale Kriterien			
Dauer der Op (min)	74,7	52,7	22
Kosten OP-Minuten (€)	1323	932	391
Anästhesiedauer (min)	136	123	13
Kosten Anä-Minuten (€)	2400	2166	234

Die Differenz der Kosten, berechnet anhand der Operationsdauer, liegt somit bei 391 € und auf die Anästhesiedauer berechnet bei 234 €. Dies entspricht wiederum 1,157 % (0,693 %) der Gesamtkosten.

Die Kosten für den stationären Aufenthalt belaufen sich errechnet für das Jahr 2015 am UKSH im Durchschnitt auf 2.727 € und für den Intensivaufenthalt auf 2.388€. Die DRG vergütet 2.940,15 € für den stationären Aufenthalt und 2.284,99 € für die Intensivstation.

Die mittlere arithmetische Verweildauer liegt bei 13,1 Tagen. Der Median für den beobachteten Zeitraum am UKSH liegt für GA bei 11 (7/14) Tagen und für CS bei 8 (7/12) Tagen. Somit liegen beide Gruppen noch im durch die DRG bestimmten Durchschnitt.

4 Diskussion

In dieser klinischen Studie mit konsekutiver Datenerhebung wurden die prä-, peri- und postoperativen Daten für transfemorale TAVI-Prozeduren unter Vollnarkose (GA) oder lokaler Anästhesie mit Analgosedierung (CS) erhoben und miteinander verglichen. Ziel der Arbeit war, es zu beweisen, dass Analgosedierung nicht unterlegen ist. Dies konnte anhand der vorliegenden Daten gezeigt werden. Des Weiteren zeigt sich, dass die Analgosedierung im Vergleich zur Vollnarkose mit einem weniger Komplikationen sowie ökonomischen Einsparungen verbunden ist.

4.1 Vergleich mit anderen relevanten Studien

Um die Relevanz der zugrunde liegenden Studie zu zeigen, wurden andere Studien mit dieser verglichen. Das insgesamt größte untersuchte Kollektiv ist bei Petronio et al 2016 (95). untersucht worden. Hier wurden 1316 Patienten eingeschlossen. Es handelt sich jedoch um eine multizentrische Studie, also einer Datensammlung aus mehreren Kliniken. Die größte Studie aus einem Zentrum kommt von Kiramijyan et al 2016 (96). mit $n = 533$, davon $n = 467$ in CS und $n = 66$ unter Vollnarkose. Hier unterschied sich die Power der jeweiligen Gruppen stärker als in unserem Modell und es wurden in der Veröffentlichung keine periprozeduralen Daten erhoben. Bei Greif et al. wurden insgesamt 495 Patienten unter CS in eine Studie eingeschlossen, hier wurde jedoch kein Vergleich mit einer Gegengruppe getroffen. Bei den meisten Studien handelte es sich ebenfalls um retrospektive und/oder konsekutive Datenerhebung. Die einzige Studie mit Propensity Matching von Errigo et al 2016 (97). mit aufeinander abgestimmten Paaren beider Zweige hat ebenfalls eine hohe Einschlusszahl von $n = 310$. Es mangelt jedoch an detaillierten Daten zum intraoperativen Verlauf. Konversionen konnten in dieser Registerstudie nicht betrachtet werden, da keine veröffentlichten Daten diesbezüglich vorlagen. Die wenigsten Studien werteten intraoperative Parameter aus. Bei Motloch et al 2011 (98), wurden intraoperative Daten erhoben und zeigen ebenfalls eine höhere hämodynamische Stabilität unter CS. Hier wurden die ökonomischen Parameter noch genauer berechnet und es konnte eine Personaleinsparung von 63,4 % gezeigt werden. Die Studie von Kiramijyan et al 2016 (98). zeigte, dass auch unter CS trotz

nicht adäquater Lagerung ein TEE möglich ist. Bei Mayr et al 2015 (99). wurde insbesondere das neurologische Outcome mittels Monitoring der cerebralen Oxygenierung untersucht. Hier zeigte sich mehrfach die Notwendigkeit assistierter Beatmung bei cerebraler Minderperfusion durch Bradypnoen unter Sedierung. Dies ist die einzige Studie, in der es unter CS zu einem längeren Intensivaufenthalt kam. Die Studienvergleiche wurden zur besseren Übersicht in Tabelle 41 a-c zusammengefasst, welche sich im Anhang auf den Seiten 96-101 befinden.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Präoperativer Datenvergleich

Die präoperativen Daten der beiden Gruppen sind größtenteils nicht signifikant unterschiedlich. Die Unterschiede bestanden lediglich in Geschlecht sowie Größe und Gewicht. Der BMI war hingegen nicht signifikant unterschiedlich. Eine Studie zu diesem Thema zeigt, dass es keine Korrelation zwischen der Geschlechtsverteilung bezüglich Tod gibt (145). In einer Korrelationsanalyse korrelierten weder Größe ($p = 0,15$) noch Gewicht ($p = 0,3$) mit Tod und scheinen somit keine Störfaktoren zu sein.

Die GA-Gruppe hatte eine höhere Inzidenz für COPD. In der Korrelationsanalyse korrelierte das Vorhandensein von COPD positiv mit Tod ($p = 0,009$). In der Log-Rank-Analyse fiel COPD jedoch nicht signifikant aus ($p = 0,81$). In einer anderen Studie korrelierte COPD ebenfalls nicht mit prozeduralen Parametern und der 30-Tage-Sterblichkeit. Jedoch war die kardiovaskuläre Mortalität bei COPD-Erkrankten nach TAVI höher und die 1-Jahres-Sterblichkeit und der „combined efficiency endpoint“ der VARC 2-Kriterien waren in der COPD-Gruppe signifikant höher (146). Somit kann COPD einen Einfluss auf das gesamte Outcome haben, welcher sich in der Log Rank-Analyse jedoch nicht bestätigte. Die Mortalität der Gruppen GA und CS unterscheidet sich nicht signifikant.

Der STS-Score war in der GA Gruppe signifikant höher. In der durchgeführten Korrelationsanalyse korreliert die Höhe des STS-Scores signifikant mit Tod. Die Gruppe der Vollnarkose hat nach STS-Score eine statistisch vorhergesagte höhere Mortalität. In der Gesamtbetrachtung ist die Mortalität der Gruppen jedoch nicht signifikant unterschiedlich, hohe Risiko-Scores sind jedoch auch keine Garantien für

eine höhere Mortalität. Der höhere Score in der GA-Gruppe passt zu der Annahme, dass TAVI in der Anfangszeit bei morbideren Patienten durchgeführt wurden. Der STS-Score ist ein häufig genutzter Risikoscore zur Erhebung des operativen Mortalitätsrisikos (54, 55). In der n = 200 Analyse war der Unterschied des präoperativ erhobenen STS-Scores nicht mehr signifikant unterschiedlich.

Bei den präoperativen Laborparametern waren Quick-Wert, Osteopontin, GDF 15 und ST2 in der Vollnarkosegruppe ebenfalls signifikant höher. Der Quick-Wert unterscheidet sich bei klinischer Betrachtung nicht signifikant und liegt mit Median im physiologischen Bereich. Die Werte waren nicht mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. In der Korrelationsanalyse wies ST2 keine Korrelation mit Tod auf ($p = 0,078$). Osteopontin korrelierte lediglich mit dem Auftreten eines Pleuraergusses ($p = 0,001$). Um eine tatsächliche klinische Korrelationen zu beweisen, wären weiterführende Studien bezüglich der Korrelation notwendig. GDF 15 korreliert hochsignifikant mit dem Tod und ist deswegen ein möglicher Parameter für die Vorhersage des Outcomes. Dies wurde schon in anderen Studien beschrieben (61). Eine Erklärung für die signifikant höheren Biomarkerwerte in der Vollnarkose-Gruppe ist, dass TAVI anfangs nur bei schwer kranken Patienten durchgeführt wurde und die Indikation im Laufe der Jahre erweitert gestellt wurde (25). Diese Theorie wird dadurch unterstützt, dass die Biomarker in der n - 100-Analyse nicht mehr signifikant unterschiedlich sind. Auch die durchgeführte EuroScore-Analyse, die für eine Veröffentlichung durchgeführt wurde, zeigte keinen signifikanten Unterschied bei Aufteilung der Patienten nach Euroscore. Dabei wurden vier Gruppen eingeteilt. Am Median des Euroscore I < 22 bzw. > 22 mit jeweils Analgosedierung oder Vollnarkose ergaben sich die vier Gruppen (92). Hierbei ist davon auszugehen, dass die Patienten in der hohen Euroscore-Gruppe kränker sind, da sich der erhöhte Euroscore aus verschiedenen Grunderkrankungen zusammensetzt.

Der präoperativ gemessene Grad der Aortenklappenstenose aus der Erhebung der Echokardiographie war ebenfalls signifikant unterschiedlich und tendierte in der CS-Gruppe zu höhergradigen Stenosen. Der Grad der Aortenklappenstenose zeigte im Log-Rank-Test jedoch keine Signifikanz auf das Outcome. Der gemessene MPG war in der Vollnarkose-Gruppe höher, zeigte aber keine signifikante Korrelation (Tod: $p = 0,055$) und keinen signifikanten Log Rank-Test ($p = 0,592$). Ein höherer MPG spricht

für eine höhergradige Stenose, was sich in diesen Parametern widerspiegelt. In der n = 200-Analyse waren diese Parameter präoperativ nicht signifikant unterschiedlich.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass der Datensatz trotz rein konsekutiver, retrospektiver und prospektiver Analyse sehr valide ist und sich bezüglich der präoperativen Parameter nur gering unterscheidet. Andere Analysen hatten ähnlich wenig signifikant unterschiedliche Datensätze, meist jedoch mit weniger erhobenen, bzw. veröffentlichten Parametern (95-99).

4.2.2 Perioperative Daten

Die durchgeführte Studie enthält den größten perioperativen Datensatz. Es wurden weit mehr Parameter erhoben als in der Auswertung dargestellt wurde, insbesondere die Auswertung der Anästhesieprotokolle ist ein Alleinstellungsmerkmal. Andere Studien betrachteten nur die perioperativen Zeiten. In dieser Studie wurden Medikamentenverbrauch sowie diverse Parameter einzeln erhoben.

Die fünf Konversionsfälle wurden als Vollnarkosefälle ausgewertet. Da diese jedoch meist ein schlechtes Outcome hatten, wird dadurch entsprechend das Outcome der gesamten Vollnarkosegruppe verzerrt. Gegebenenfalls hätte man diese Fälle also herausrechnen und separat betrachten sollen. Die einzelnen Fälle wurden jedoch in den Ergebnissen der Übersicht halber separat besprochen.

4.2.2.1 Perioperative Zeiten

Die operativen Zeiten sind unter CS geringer. Davon könnten Patienten profitieren. Kürzere Eingriffzeiten bedeuten weniger Medikamentenverbrauch, welcher sich statistisch signifikant geringer in der CS-Gruppe zeigte sowie ein geringeres Risiko an perioperativen Infektionen, Thrombosen und Gerinnungsstörungen (100-102). Eine längere Operationsdauer ist außerdem mit höheren Risiken und einer höheren Mortalität assoziiert (102). Eine kürzere Operationszeit geht mit einer geringeren Notwendigkeit für das Legen von Blasenkathetern und damit einem geringeren Risiko für Harnwegsinfektionen einher (103). In allen ähnlichen Studie waren die perioperativen Zeiten in der CS-Gruppe geringer. Hier ist die Studie von Ben-Dor et al 2012 (104). zu erwähnen, in der die Beatmungsdauer erhoben wurde. Die

Beatmungsdauer auf Intensivstation war am UKSH aufgrund der uneinheitlichen Datenerfassung auf Intensivstation am UKSH nicht zu erheben.

Auch wirtschaftlich ist eine kürzere Operationsdauer als positiv zu betrachten. Eine Minute im Operationssaal kostet 17,68 €, somit können die Kosten durch CS erheblich reduziert werden (105). Zudem kann diskutiert werden, ob die dauerhafte Anwesenheit einer Anästhesie-technischen Assistenz bei lokaler Anästhesie noch notwendig sein muss. In anderen Zentren wird bereits die Anwesenheit eines Anästhesisten diskutiert, wobei die aktuellen Richtlinien in den meisten Ländern die Anwesenheit eines kompletten „Heart-Teams“ vorschreiben (106, 107).

Die erhobenen Zeiten können durch die Lernkurve der Operateure beeinflusst worden sein. Der Unterschied der perioperativen Zeiten der beiden Gruppen blieb jedoch auch in der $n = 200$ -Analyse signifikant. Die ermittelten Mediane der jeweiligen Gruppen waren in der $n = 200$ Analyse jedoch geringer. Sofern ist davon auszugehen, dass sich die Operationsdauer im Laufe der Zeit verkürzt hat. Unter CS ist die Eingriffsdauer jedoch weiterhin signifikant kürzer.

Um in der heutigen Zeit eine aussagekräftige Analyse zu den Operationszeiten der beiden Verfahren zu erlangen, müsste eine randomisierte Analyse durchgeführt werden. Unter heutigen Umständen wird die Vollnarkose an deutschen Häusern nur noch bei komplizierten Fällen durchgeführt, bei denen mit einer höheren Komplikationsrate und dadurch längerer Operationszeit gerechnet werden muss.

4.2.2.2 Kontrastmittelverbrauch

In der $n = 300$ Analyse war der Kontrastmittelverbrauch signifikant unterschiedlich ($p = < 0,001$). Dies konnte in der $n = 200$ -Analyse nicht bestätigt werden ($p = 0,331$). Es ist davon auszugehen, dass der Kontrastmittelverbrauch stark von der Lernkurve abhängig ist. In Anfangszeiten zu TAVI wurde mehr Kontrastmittel verbraucht (Mittelwert = $99,9 \pm 44,8$ ml mehr als in der $n = 200$ -Analyse (Mittelwert = $86,78 \pm 36,56$ ml). Ein höherer Kontrastmittelverbrauch geht mit einem höheren Risiko an akutem Nierenversagen einher, sodass ein geringer Verbrauch mit einem positiverem Outcome einhergeht (108-110).

4.2.2.3 Arzneimittelverbrauch

Der Arzneimittelverbrauch war bis auf einige Ausnahmen in der CS-Gruppe durchgängig geringer. Muskelrelaxans wird für die CS Gruppe generell nicht benötigt, da die Intubation wegfällt.

Ein geringer Arzneimittelverbrauch in der CS-Gruppe geht automatisch mit einem positiven ökonomischen Faktor einher, da die Kosten für die Medikamente unter CS somit geringer sind (111-113). Für die transfemorale TAVI gibt es eine festgelegte DRG, die mit 28,488 € vergütet wird. DRG, die diagnosebezogenen Fallgruppen. Der anästhesiologische Anteil fällt bei der DRG für transfemorale TAVI mit 657 € (2,3 %) sehr gering aus. Der festgelegte Anteil für die perioperativen Medikamente beträgt lediglich 49 €. Schon die Kosten für ein Erythrozytenkonzentrat liegen deutlich über diesem Anteil. Ein geringer Arzneimittelverbrauch wirkt sich somit positiv auf die Vergütung durch die DRG aus, da schon bei leicht steigendem Verbrauch die Pauschale von 49 € schnell überschritten ist. Auch die Nebenwirkungen reduzieren sich bei geringerem Arzneimittelverbrauch, bzw. können sich so nicht potenzieren.

Der Verbrauch an Katecholaminen war in der GA-Gruppe signifikant höher (2,9 (1,5/4,7) µg/kg/h vs CS: 0,1 (0,1/1,2) µg/kg/h; $p = < 0.001$ für Noradrenalin). Daraus lässt sich, auch im Vergleich mit den erhobenen Vitalparametern, auf die weiter unten eingegangen wird, schließen, dass die Hämodynamik unter CS stabiler ist. Der intraoperative Katecholaminbedarf geht mit einem erhöhten Risiko für kardiale, renale und neurologische Komplikationen einher. Während einer Vollnarkose sinkt vor allem kurz nach der Einleitung der Blutdruck (114). Der errechnete Verbrauch an Katecholaminen ist jedoch vor allem für den Verbrauch der CS-Gruppe nicht aussagekräftig, da die Perfusoren bei stabilen Vitalparametern trotzdem mit 0,1 ml/h laufen, um eine rasche Reaktion auf hämodynamische Instabilität zu gewährleisten.

Der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten war in der GA-Gruppe höher, es wurde in 31 Fällen mehr als ein EK transfundiert, im Gegensatz zu nur drei Fällen in der CS-Gruppe. Jedes EK birgt das Risiko einer Transfusionsreaktion bzw. einer viralen Infektion. Das Risiko für Nebenwirkungen potenziert sich mit der Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (115, 116). Zu den einzelnen Gründen für Transfusionen müsste eine erweiterte statistische Analyse erfolgen, die präoperative Hb-Werte, operative Komplikationen, Werte der intraoperativ mit Blutgasanalyse bestimmten Hb-Werte und postoperative Hb-Werte betrachtet.

4.2.2.4 Vitalparameter

Die intraoperativ gemessenen Blutdrücke waren in der GA-Gruppe insgesamt niedriger ($p < 0.001$). Ein intraoperativ niedriger Blutdruck ist insgesamt mit einer höheren Mortalität assoziiert (117-119). Generell ist unter Vollnarkose eher ein Abfall des Blutdrucks zu erwarten (120, 121). Insbesondere kurz nach Einleitung kommt es zu einem Blutdruckabfall (120, 121). Ein MAD unter 70 mmHg bzw. 65 mmHg gilt im Allgemeinen als hypotensiv (physiologischer Bereich 65 bis 110 mmHg) (122). So kann zusammenfassend gesagt werden, dass die GA ein höheres Risiko für intraoperative Hypotonie darstellt. Dies spiegelt sich auch im Verbrauch der vasoaktiven Substanzen wieder. Dies spricht für eine höhere hämodynamische Sicherheit der CS. Die durchschnittliche maximal bestimmte Herzfrequenz ist in der CS-Gruppe höher als in der GA-Gruppe und liegt mit $60,8 \pm 13,9$ Schläge/min im physiologischen Bereich. Die höchste durchschnittliche Herzfrequenz war in der GA-Gruppe passend zu den eher niedrigen Blutdrücken zum Ausgleich des Herzzeitvolumens höher ($77,3 \pm 18,3$). Auch die Herzfrequenzen lassen auf die höhere hämodynamische Stabilität der CS schließen. Jedoch sind hier bereits vorbestehende Herzrhythmusstörungen nicht außer Acht zu lassen. Hier wurde nur bestehendes Vorhofflimmern präoperativ erhoben (kein signifikanter Unterschied der Gruppen, $p = 0,322$). Der Unterschied der höchsten bestimmten Herzfrequenzen war jedoch insgesamt nicht signifikant ($p = 0,166$). Die niedrigsten bestimmten Herzfrequenzen waren in der GA-Gruppe signifikant geringer ($p < 0.001$), was für eine Bradykardieneigung spricht, die wiederum ebenfalls in einer hämodynamischen Instabilität resultieren kann.

Der intraoperativ gemessene ZVD ist in der GA-Gruppe durchschnittlich höher, was jedoch auf einen Anstieg durch kontrollierte Beatmung (je nach eingestellten Beatmungsdrücken) und damit einhergehendem höherem ZVD zu erklären ist (123). Die Auswertung der intraoperativ erhobenen Parameter erhebt jedoch keinen Anspruch auf sichere Vollständigkeit, da vor allem in Notfallsituationen die primäre Dokumentation in den Hintergrund rückt und erst später protokolliert wird. Hierzu könnten beispielsweise elektronische Protokolle, die automatisch aufgezeichnet werden deutlich besser ausgewertet werden (124).

Zu relevanten dokumentierten Sättigungsabfällen kam es in keiner der beiden Gruppen, was für die Sicherheit unter Analgosedierung mit Sauerstoff-Insufflation

spricht, auch wenn die niedrigste peripher gemessene Sättigung in der Pulsoxymetrie in der CS-Gruppe signifikant geringer ist. Mit 94 (91/96) % liegt sie allerdings noch im zu tolerierenden physiologischen Bereich ($p < 0,001$). Des Weiteren ist eine Hyperoxygenierung mit hohen Risiken verbunden und kein perioperative Standard (125).

4.2.3 Postoperative Zielkriterien

4.2.3.1 Krankenhausaufenthalt

Die Auswertung der postoperativen Liegedauer auf der Intensivstation ist kritisch zu betrachten, da am UKSH Kiel während des Beobachtungszeitraums der Studie jeder Patient für eine Nacht nach TAVI geplant zur Beobachtung auf die Intensivstation verlegt wurde. Mittlerweile wurde der geplante Intensivaufenthalt durch einen längeren Intermediate Care Unit Aufenthalt ersetzt. Der Intensivaufenthalt ist in der CS-Gruppe jedoch signifikant kürzer ($p = 0,001$). Dies lässt schließen, dass die Patienten nach CS stabiler sind und eine kürzere intensive Überwachung mittels invasiver Messungen (Arterielle Druckmessung, ZVD-Messung) benötigen. Dies reduziert auch die Gefahr von Infektionen über invasive Messeinheiten und Kathetersysteme (126, 127). Auch steigt das Risiko eines Delirs mit der Länge des Intensivaufenthalts (128). Die IMCU-Liegezeit lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl nicht vergleichen. Insgesamt war in allen vergleichbaren Studien der Intensivaufenthalt in der CS Gruppe geringer, jedoch meist nicht signifikant unterschiedlich (104, 129, 130). Kein Unterschied fand sich in der Auswertung von Motloch (98). Kosten können durch einen kürzeren Intensivaufenthalt reduziert werden, da jede Stunde auf Intensivstation ein großer Kostenfaktor im Aufenthalt ist und 50 % der DRG-Vergütung einnimmt (131).

Die Zeit bis zur Mobilisation ist schwer zu vergleichen, da die Patienten am Operationstag aufgrund des Druckverbandes an der Einstichstelle meist noch nicht mobilisiert werden dürfen, obwohl der Allgemeinzustand einiger Patienten dies zulassen würde (132, 133). Dennoch konnte die Mobilisierung in der CS-Gruppe früher stattfinden. Eine frühe Mobilisierung bedeutet ein geringeres Risiko für Harnwegsinfektionen und Urosepsis, da Harnwegskatheter rascher entfernt werden können (103). Das Pneumonierisiko, das Risiko einer Kathetersepsis (bei zentralem

Venenzugang) sowie das Risiko einer Thrombose und Lungenarterienembolie sinken bei früher Mobilisation (134-136). Aufgrund des DRG-Systems ist die Krankenhausaufenthaltsdauer schwierig auszuwerten, da gerade bei einer kostspieligen Operation wie TAVI besonders auf die Aufenthaltsdauer geachtet wird. Aus diesem Grund kann sich die Aufenthaltsdauer nicht signifikant unterscheiden. In weiteren Studien sollte dies berücksichtigt werden. Der postoperative Gehstest wurde um den 7. postoperativen Tag durchgeführt und unterschied sich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr signifikant. Der Gehstest sollte zum besseren Vergleich gegebenenfalls an Tag 3 und Tag 7 postoperativ durchgeführt werden. In der Datensammlung sollte ein nicht durchgeführter Gehstest von einem nicht durchführbaren Gehstest unterschieden werden. In der Datenbank waren teilweise 0 m angegeben ohne Angabe einer Ursache.

Insgesamt scheint die CS-TAVI ökonomisch effizienter zu sein (105). Die genaueste Analyse dazu stammt von Motloch et al 2011 (98). Hier konnte mit CS eine Personaleinsparung von 63,4 % erreicht werden. Von Kiramijyan et al 2016 (96) wurde sogar vorgeschlagen, keinen Anästhesisten für die TAVI zur Verfügung zu stellen. Dies ist jedoch kritisch zu betrachten, da gerade bei Hochrisikopatienten ein schnelles Eingreifen relevant ist. Insgesamt ist von niedrigeren Kosten unter CS-TAVI bei geringeren Zeiten und kürzeren Aufenthalten auszugehen.

4.2.3.2 Postoperative Laborwerte

Die sich signifikant unterscheidenden Laborwerte zeigten in den erweiterten Analysen keinen Einfluss auf das Outcome. Hier ist jedoch anzumerken, dass sowohl das nach drei Tagen abgenommen Kreatinin als auch Troponin T in der GA-Gruppe signifikant höher sind. Ein akutes Nierenversagen trat in der GA-Gruppe ebenfalls öfter auch, dies war jedoch nicht signifikant. Gleiches gilt für das Auftreten eines postoperativen Herzinfarkts. Dennoch sind beide Parameter Indikatoren für ein postoperativ schlechtes Outcome (137, 138). Erklären lassen sich die erhöhten Nierenretentionsparameter möglicherweise aufgrund des höheren Kontrastmittelverbrauchs.

4.2.3.3 Postoperative Herzechokardiographie

In der postoperativ durchgeführten echokardiographischen Untersuchung unterschied sich lediglich die Ejektionsfraktion signifikant, welche in der GA-Gruppe postoperativ etwas höher war. Da die Ejektionsfraktion ein Parameter für das Outcome und die Qualität der eingebrachten Herzklappe ist, könnte man davon ausgehen, dass die GA-Prozedur technisch erfolgreicher ist. Die postoperativen herzechokardiographischen Daten liegen jedoch nicht von allen Patienten vor. Die Vergleichbarkeit und Power der Statistik ist somit reduziert. Des Weiteren unterscheiden sich andere vergleichbare Parameter, wie die Klappenöffnungsfläche und postoperative Aortenklappeninsuffizienz, nicht. Zur besseren Vergleichbarkeit sollten in anderen Studien die Parameter des Follow Up in den darauffolgenden Jahren untersucht werden.

4.2.3.4 Postoperative Komplikationen und VARC 2-Kriterien

Bei den postoperativen Komplikationen wurde mit einer höheren Inzidenz des Delirs in der GA-Gruppe gerechnet. Dies konnte jedoch nicht bestätigt werden. Eine weitere Studie verglich die transfemorale TAVI mit dem apikalen Zugang bezüglich des Auftretens von Delir, wobei in beiden Vergleichsgruppen GA genutzt wurde (139). Es gibt verschiedene Case Reports von Delir unter Eingriffen in lokaler Anästhesie (140). Es fiel auf, dass insgesamt nur eine kleine Kohorte der transfemorale TAVI-Patienten an Delir betroffen war (139, 141, 142). Die Inzidenz von Delir unter transfemorale TAVI ist geringer als unter invasiven Methoden wie einem transaortalem oder transapikalem Zugang (141). Am UKSH gib es jedoch kein standardisiertes Assessment für das Auftreten eines Delirs und diese Informationen wurden lediglich aus Arztbriefen gewonnen, sodass eventuell einige Fälle nicht in die Studie mit einbezogen wurden. Die Inzidenz ist jedoch insgesamt vergleichbar mit anderen Studien, die transfemorale TAVI untersuchten. Insgesamt wurden wenig Daten zu diesem relevanten Thema erhoben (141, 143). Da das Auftreten eines Delir einen starken Einfluss auf die Mortalität hat, sollten hier erweiterte Studien mit verbessertem Assessment angeschlossen werden (142). Auch andere Studien wie Dehedin et al. fanden keinen Unterschied im Auftreten von Delir (143). Interessant ist die Untersuchung von Wiegerinck et al., die lokale Anästhesie mit und ohne Analgosedierung verglich. Auch hier zeigte sich kein Unterschied von Delir, somit

scheinen hier auch andere Faktoren als die gewählte Narkose für die Ätiologie von Delir eine übergeordnete Rolle zu spielen (128).

Die 30-Tages-Mortalität ist wie in den meisten anderen Studien nicht signifikant unterschiedlich. Die Anästhesieform scheint am ehesten keine Auswirkung auf die frühe Sterblichkeit zu haben. Bei Kiramijyan et al 2016 (96), einer Studie mit sehr hoher Konversionsrate von 12 %, wurde jedoch ein Vorteil von CS gegenüber GA im Rahmen der 30-Tages-Mortalität nachgewiesen (CS: 4,9 %, GA 10,6 %). In der Veröffentlichung ist jedoch unklar, wie die Konversionsfälle behandelt wurden (97).

Die Langezeitmortalität, sowohl kardiogener als auch unbekannter/nicht-kardiogener Ursache, waren nicht signifikant unterschiedlich. Dieses Ergebnis ist mit anderen Studien vergleichbar. Das Follow Up der GA-Fälle ist jedoch aufgrund der längeren Betrachtungszeit deutlich länger, sodass ein Tod in dieser Gruppe deutlich wahrscheinlicher wird und nicht ohne Relation zur Follow-Up-Zeit verwertet werden sollte. Die Kaplan-Meyer-Kurven wurden daher gekürzt. Die durchgeführte Cox-Regression zeigte hier wie zu erwarten keinen signifikanten Unterschied in der Langzeitmortalität. Ähnliches wurde von Petronio et al 2016 (95). beschrieben, die einen ähnlich langen Beobachtungszeitraum hatten. In der Studie von Wiegerinck et al 2014 (149). wurde ein Ast der Studie nur mit lokaler Anästhesie mit TAVI versorgt, eine weitere Sedierung wurde nicht genutzt. In dieser Population konnte die 30-Tage-Mortalität sogar gesenkt werden.

4.2.4 Erweiterte Analysen

4.2.4.1 *n* = 200-Analyse

Die *n* = 200 Analyse wurde zur Vermeidung des Einflusses der Lernkurve zu Beginn der Durchführung der TAVI-Prozedur durchgeführt. Es gab bei den präoperativen Daten keine großen Signifikanzänderungen, was für die Qualität der Daten spricht. Durch eine Analyse mit weniger Patienten verringert sich jedoch die Power. Dennoch ist es sinnvoll, die ersten 100 TAVIs herauszurechnen, da bei diesen die Komplikationsrate sowie der Kontrastmittelverbrauch eben aufgrund der noch geringen Erfahrungen höher waren.

Die Dauer der Prozedur blieb jedoch unverändert signifikant unterschiedlich, sodass die Länge weiterhin von der Anästhesieauswahl abhängt. Unter CS mussten keine Wiederbelebungsmaßnahmen durchgeführt werden, wobei hier die Konversionen in die GA-Gruppe mit einberechnet wurden. Diese werden jedoch separat diskutiert. Auch die Liegezeit auf der Intensivstation blieb in der CS-Gruppe weiterhin signifikant kürzer.

4.2.4.2 Korrelationsanalysen

Patienten mit COPD haben eine höhere Wahrscheinlichkeit in der dokumentierten Follow Up Zeit zu sterben. Deutlich mehr Patienten in der GA-Gruppe leiden unter dieser Erkrankung. Dies kann auf die durchschnittlich erhöhte Mortalität in der GA-Gruppe Einfluss haben. Diese Erkenntnis spiegelt sich in anderen Studien wieder (150). Um einen genaueren Vergleich ohne den Störfaktor COPD zu erhalten, müssten die Patienten mit COPD aus einer erweiterten Analyse ausgeschlossen und separat verglichen werden. Die Zeit bis zur Mobilisation war bei COPD-Patienten ebenfalls verlängert, was wiederum einer der Faktoren für eine höhere Komplikationsrate sein kann oder an der Erkrankung selbst liegt. Auch Operations- und Anästhesiezeit waren bei diesen Patienten prolongiert. Die verlängerte Anästhesiedauer kann dabei durch verlängertes postoperatives Weaning bei eingeschränktem Gasaustausch entstanden sein. Die verlängerte Operationsdauer sollte genauer untersucht werden, ggf. kommt es unter COPD öfter zu intraoperativen Problemen (151).

Ein präoperativ erhöhter MPG korreliert positiv mit der Länge der Operation, was ebenfalls an daraus resultierenden Komplikationsraten liegen könnte. Auch hier müssten erweiterte Studien zur Ursachenfindung durchgeführt werden. Ein stark erhöhter MPG ist ein Zeichen für eine weit fortgeschrittene Aortenklappenstenose, sodass die Position und Darstellung der stark verkalkten und rigiden Klappe erschwerter sein kann. Der Intensivaufenthalt ist bei diesen Patienten ebenfalls verlängert, was an den erhöhten Anpassungsanforderungen an das Herzkreislaufsystem mit insbesondere Senkung der Vorlast des Herzens nach plötzlichem Abfalls des MPG unmittelbar nach Implantation der neuen Herzklappe liegen kann. In der GA-Gruppe war der MPG durchschnittlich signifikant höher.

Der präoperativ bestimmte Biomarker Osteopontin korrelierte positiv mit dem Auftreten von Pleuraergüssen. Hierzu sollten erweiterte Studien bezüglich Osteopontin und der Genese des Pleuraergusses, der Menge sowie der Punktionswürdigkeit durchgeführt werden. Erhöhtes Osteopontin war auch ein Indikator für einen verlängerten Intensivaufenthalt. Osteopontin sollte daher als prognostischer Marker für einen komplizierten Verlauf diskutiert werden. Osteopontin sollte jedoch nicht als unabhängiger Marker betrachtet werden und wurde bereits in anderen Studien untersucht (64, 65).

Das präoperativ gemessene GDF 15 korrelierte wie in einer durch unsere Arbeitsgruppe durchgeführte Studie positiv mit dem Tod und ist wie in der Studie durch Krau et al. ein abhängiger Risikoprädiktor für das Outcome nach TAVI (61).

In der Korrelationsanalyse sind ein niedriger Arzneimittelverbrauch, ein geringer Kontrastmittelverbrauch sowie eine kurze Operationszeit und ein kurzer Intensivaufenthalt mit einem positiven Outcome verbunden. All diese Parameter sind in der CS-Gruppe signifikant geringer bzw. kürzer. Auch das CS-Verfahren selbst korreliert negativ mit dem Tod und ist somit mit einem positivem Outcome verbunden.

Je mehr Komplikationen, desto prolongierter gestaltete sich die Mobilisation. Je prolongierter die Mobilisation, desto eher ein negatives Outcome. Je mehr Komplikationen, desto länger der Intensivaufenthalt. Die Dauer des Intensivaufenthalts korreliert ebenfalls mit dem Tod. So lässt sich bereits intraoperativ ein Rückschluss auf postoperativ zu erwartende Komplikationen stellen. Hier könnten sich weitere Studien anschließen.

Bei mehr erfassten Komplikationen kam es zu einer längeren Dauer bis zur erfolgreichen Mobilisation. So ist die prolongierte Zeit bis zur Mobilisation eher mit einem negativen Outcome verbunden. Bei mehr Komplikationen verlängerte sich auch der geplante Intensivaufenthalt. Die Dauer des Intensivaufenthalts korreliert ebenfalls positiv mit dem Tod. Hier könnten sich ebenfalls weitere Studien anschließen. Es könnte untersucht werden, ob während des Intensivaufenthaltes ein höheres Risiko für Komplikationen besteht oder ob die meisten Komplikationen direkt postoperativ auftreten. Ein längerer Aufenthalt ist mit einem höheren Risiko für Komplikationen verbunden, weshalb dieser möglichst kurz zu halten ist (152).

Ein längerer Intensivaufenthalt korrelierte in der linearen Regression wie zu erwarten mit dem Tod. Patienten, die intraoperativ eine höhere Menge an Opiaten erhielten sowie intraoperativ eine höhere maximale Herzfrequenz hatten, unterlagen im Verlauf einen längeren Intensivaufenthalt. Die Länge des Intensivaufenthalts verzögerte wie bereits oben erwähnt die Mobilisation. Da der Intensivaufenthalt in der CS-Gruppe insgesamt signifikant niedriger ist, kann man davon ausgehen, dass CS mit einem besseren Outcome verbunden ist.

Die Aussagekräftigkeit der univariaten Varianzanalyse ist zu vernachlässigen, da hier lediglich einzelne Faktoren beobachtet werden und die klinische Relevanz somit außer Acht zu lassen ist.

4.2.4.1 Lineare Regression

In der linearen Regression mit Überlebenszeit als unabhängige Variable war hier eine Signifikanz zu erwarten, da der Tod der begrenzende Faktor der Überlebenszeit ist. Hier zeigte sich auch eine Signifikanz des Kontrastmittelverbrauchs gegenüber dem Outcome, welche bereits diskutiert wurde. Die Dauer der Operation spielt ebenfalls eine Rolle für das Outcome, auch diese ist in der CS Gruppe geringer. Überlebenszeit und die Dauer der Operation ($F(3,296) = 10,125$; $p < 0,001$) sind signifikant. Die Vorerkrankung COPD hatte in den durchlaufenen Modellen keinen Einfluss, was die Aussagekraft unserer Studie verstärkt. Der STS-Score als Risikoprädiktor für das Outcome der Operation war ebenfalls signifikant mit Tod verbunden, sodass der Score weiterhin eine Rolle als Prädiktor spielen sollte. Hier zeigte sich in unser $n = 200$ -Gruppe kein signifikanter präoperativer Unterschied mehr. Auch der Verbrauch an Sedativa und Katecholaminen war in der Regressionsanalyse ein signifikanter Risikoprädiktor, diese Parameter sind ebenfalls in der CS Gruppe geringer.

4.2.4.4 Überlebenszeitanalysen

In den Überlebenszeitanalysen zeigte sich an unserem genutzten „Cut-Off-Point“ von 270 bzw 30 Tagen, wie bereits in anderen Studien gezeigt, kein signifikanter Unterschied in Hinsicht auf das Überleben nach TAVI zwischen den beiden Anästhesiemethoden.

Abschließend lässt sich hier zusammenfassen, dass das Anästhesieverfahren zwar keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben zu haben scheint. Dennoch sind viele Parameter, die statistisch mit einem negativen Outcome zusammen hängen in der CS-Gruppe geringer bzw. kürzer, wie z. B. der Arzneimittelverbrauch, die Zeit bis zur Mobilisation und die Dauer des Intensivaufenthalts. Dies ist in unserem Vergleich nicht außer Acht zu lassen, da die Lebensqualität der Patienten davon abhängt.

Postoperative, statistisch jedoch nicht auszuwertende Gespräche mit den Patienten einige Tage nach dem Eingriff zeigten, dass über die Operation unter der leichten Sedation eine fast komplette Amnesie bestand und die Patienten intraoperativ keine Angst vor dem Eingriff hatten und das Analgesiekonzept ausreichend wirkte. Viele Patienten glaubten sogar eine Vollnarkose gehabt zu haben. Auch dies wurde bereits in anderen Studien erwähnt (143).

Einige Studien kritisieren, dass die Möglichkeit eines intraoperativen TEE unter Analgosedierung nicht mehr gegeben sei, da kein gesicherter Atemweg vorliegen würde (147, 148). Doch wird diese Methode am UKSH in Kiel ohnehin nicht regulär während TAVI genutzt. Außerdem birgt ein TEE selbst Risiken wie beispielsweise Verletzung der Atem- und Speisewege. Einige Studien zeigen zudem, dass ein intraoperatives TEE auch ohne gesicherten Atemweg möglich ist (96).

Der minimalinvasive Ansatz durch das Verfahren der Analgosedierung anstatt der Narkose kann multimorbiden Patienten, bei denen sonst von einem operativen Eingriff abgesehen werden muss, den Einsatz einer neuen Herzklappe und die damit verbundene erhöhte Lebensqualität bieten. Die Analgosedierung ist abschließend betrachtet mindestens genauso sicher wie das Vollnarkoseverfahren mit den in dieser Studie dargestellten Vorteilen und sollte somit bei möglichst vielen Patienten angewandt werden.

4.2 Diskussion der Methoden und Limitationen der Arbeit

4.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv wurde konsekutiv, teils retrospektiv, teils prospektiv gesammelt. Die Anästhesieprotokolle wurden retrospektiv evaluiert. Mit einem Patientenkontingent von $n = 300$ Patienten ist dies das größte Patientenkollektiv mit erhobenen perioperativen anästhesiologischen Daten für den Vergleich der Anästhesiemethoden an einer Klinik im internationalem Vergleich (95-99, 140, 107, 129, 130, 143, 148, 149, 153-155). Bisher gibt es zu diesem Thema erst eine randomisierte Studie, die die Anästhesiemethoden für 62 Patienten verglich (98). Alle anderen Studien wurden ebenfalls konsekutiv-retrospektiv oder konsekutiv-prospektiv durchgeführt. Das TAVI-Register wurde seit 2013 mit prospektiv gesammelten Daten fortgeführt und enthält fast vollständige Datensätze. Einzigartig an dieser Veröffentlichung ist der anästhesiologisch erhobene Datensatz mit der vollständigen Auswertung von 300 Anästhesieprotokollen.

Unser Patientenkollektiv wurde rein konsekutiv anhand der Personen, die eine TAVI am UKSH Kiel erhalten haben und in die Studie einwilligten ausgewählt. Es gab keine besondere Vorauswahl oder Sortierung der Patienten, die in dieser Dissertation ausgewertet wurden. Die erhobenen demographischen Daten sind jedoch mit anderen Studien weitestgehend vergleichbar (siehe Tabelle 41a-c zum Studienvergleich im Anhang auf den Seiten 96-101). Des Weiteren wurde aufgrund der organisatorisch begrenzt hohen Patientenzahl keine Propensity Analyse durchgeführt und somit keine passenden Paare gebildet.

Für einen reellen Vergleich der zwei Anästhesiemethoden müssten größere randomisierte Studien oder eine nach vorherigem propensity Matching durchgeführte Studie mit Erhebung der vollständigen Daten durchgeführt werden. Da sich die lokale Anästhesie in Deutschland jedoch bereits in den meisten Kliniken als Verfahren der Wahl durchgesetzt hat, ist dies nicht abzusehen.

Strukturelle Probleme, wie beispielsweise das Warten auf Transporte oder Bettenmangel können zu verlängerten Zeiten perioperativ oder längerem Aufenthalt im Krankenhaus bzw. auf Aufenthalt auf Intensivstation führen. Auch die Mobilisationszeit kann beispielsweise dadurch verzerrt werden, dass am Wochenende auf Normalstation keine Physiotherapie stattfindet.

4.2.2 Struktur der Daten

Die Daten wurden aus verschiedenen Programmen erhoben. Nicht von allen Patienten konnten die kompletten Datensätze erhoben werden, da teils präoperativ gemessene Parameter wie der MPG, PPG und AVG nicht immer dokumentiert wurden. Die Datenerhebung konnte bei den retrospektiv eingeschlossenen Patienten nicht immer komplett vervollständigt werden. Die postoperativ durchgeführte transthorakale Echokardiographie wurde ebenfalls nicht bei allen Patienten dokumentiert oder extern durchgeführt. Eine individuelle echokardiographische Analyse vor und nach TAVI könnte hier eine bessere Vergleichbarkeit bieten. Auch die präoperativ erhobenen Laborwerte konnten nicht bei allen Patienten vorgefunden werden. Diese fehlten insbesondere bei Verlegungen aus anderen Krankenhäusern, da zum Erhebungszeitpunkt noch nicht alle Daten elektronisch vorlagen. Bei früh verstorbenen Patienten sind die postoperativen echokardiographischen Parameter und Laborwerte nicht zu erheben. Die Anzahl der Patienten mit erhobenen Parametern sind in allen Tabellen unter $n = x^*$ oder in []-Klammern vermerkt.

Die Auswertung der Anästhesieprotokolle wurde nach bestem Ermessen durchgeführt. Es wurden jeweils die höchsten und niedrigsten eingetragenen Vitalparameter und die eingetragenen Perfusorlaufzeiten (elektronische Spritzenpumpe) genutzt. Falls in hektischen Situationen keine Parameter eingetragen wurden, konnte dies in dieser Studie nicht berücksichtigt werden. Das Rapid Pacing wurde bei der Herzfrequenz nicht als höchste Herzfrequenz übernommen, da es sich hier um eine artifizielle Frequenz handelt. Für die bessere Vergleichbarkeit wurde der Medikamentenverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht errechnet. Die statistische Analyse bei selten genutzten Medikamenten, wie beispielsweise Prednisolon oder Thrombozytenkonzentraten, gestaltet sich aufgrund der zu erwartenden niedrigen statistischen Trennschärfe als nicht verwertbar. Aus diesem Grund wurde bei einem derart niedrigen Verbrauch lediglich angegeben, ob das Medikament genutzt wurde. Aufgrund dieser genannten Gründe ergeben sich bei einigen Parametern niedrige Fallzahlen, die sich negativ auf die statistische Power/Trennschärfe auswirken. Eine Verbesserung der Daten könnte dadurch erreicht werden, dass die Datenerhebung zum einen grundsätzlich digital erfolgen sollte, was mittlerweile am UKSH Kiel fast komplett der Fall ist. Dies würde auch ein umständliches umrechnen von Einheiten verhindern, was aufgrund verschiedenster Schreibweisen in den Anästhesieprotokollen teilweise nötig war.

Die präoperativen Daten wurden durch die Auswertung der Operationsberichte und Anästhesieprotokolle erhoben. Dabei konnten nur die bereits vorhandenen Daten genutzt werden. In Fällen von Dokumentationsfehlern konnten die Daten nicht gänzlich erhoben werden. Ob und inwieweit Dokumentationsfehler in den Anästhesieprotokollen vorlagen, ist nicht sicher auszuwerten. In prospektiven Studien könnten die perioperativen Daten direkt digital in die Studiendatenbank eingetragen werden, sodass es zu weniger Übertragungsfehlern kommen würde.

4.2.3 TAVI am UKSH Kiel

Zum Anfang der Studie war TAVI ein neues Verfahren am UKSH. Initial musste das noch neue Verfahren erst etabliert werden, sodass die Anzahl der wöchentlich durchgeführten Eingriffe erst im Verlauf anstieg. Der am UKSH Kiel hauptsächlich verwendete Klappentyp wurde während der Jahre gewechselt (zunächst Edward Sapien und Juli 2014 bereits Wechsel auf Sapien XT [bovin], zwei Patienten erhielten eine CoreValve).

Dies kann Einflüsse auf das Outcome unserer Studie bezüglich Aortenklappeninsuffizienz und das VARC 2-Kriterium „Device Success“ haben. Um einen Effekt der Lernkurve während der ersten 100 TAVIs auszuschließen und ggf. Komplikationen, die durch das am Anfang noch unbekanntes Verfahren hätten entstehen können, wurde eine eigene statistische Analyse mit $n = 200$ durchgeführt. Die chronologisch ersten 100 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

4.2.4 Statistik

Alle Auswertungen wurden mit der gleichen Version von SPSS unter Kontrollen durch das statistische Institut des UKSH Kiel durchgeführt. Durch die wissenschaftliche Betreuung sind Fehler in der statistischen Arbeit weniger wahrscheinlich geworden, da über die Ergebnisse diskutiert wurde.

4.2.3 Limitationen der Arbeit

Insgesamt kam es in den meisten Studien, so wie auch in unserer Analyse, zu einer signifikant kürzeren Prozedurdauer unter CS (96, 99-101, 150). In keiner der Studien kam es zu einer längeren Prozedurdauer unter CS. Hier wurde in unserer Analyse die Lernkurve unter Deletion der ersten 100 Fälle berücksichtigt. Dennoch blieb die Operations- und Anästhesiedauer weiterhin signifikant kürzer. Dies lässt einen Vergleich zum wirtschaftlichen Vorteil von CS zu. Bei Greif et al 2014. wird beschrieben, dass kein Anästhesist während des Eingriffs anwesend war. Dies wurde in unserem Zentrum bisher noch nicht diskutiert, da es sich weiterhin um einen hochinvasiven kardialen Eingriff handelt. Im Falle von Greif et al. kam es zu 4 Konversionen. Hier verzögert sich die Konversion zur Vollnarkose, da erst ein erfahrener Anästhesist hinzugezogen werden muss (153).

Bis auf bei Mayr et al 2015 (99). war der Intensivaufenthalt in der CS-Gruppe signifikant kürzer. Die Studie von Mayr et al 2015 (99). beschäftigte sich vor allem mit dem neurologischen Outcome sowie dem neurologischen intraoperativem Monitoring, welches in unserer Studie nur wenig berücksichtigt wurde.

In den meisten verglichenen Studien zeigte sich eine ähnliche Inzidenz von Konversionsfällen. Diese lag im Durchschnitt bei ca. 5 %. Die Einzige Studie mit deutlich mehr Konversionen war die von Kiramijyan et al 2016 (96). mit insgesamt 56 Konversionen (12 %). Die Gründe für Konversionen waren insgesamt ähnlich, so musste meist aufgrund von hämodynamischen Komplikationen, Incompliance (mangelnde Mitarbeit des Patienten) und Schwierigkeiten im Bereich des Gefäßzugangs eine Konversion erfolgen (96, 149, 153).

4.3 Kritik und Aussichten

In dieser Studie wurden die gesamten vorliegenden Parameter von insgesamt 300 Patienten untersucht. Der Datensatz ist im Vergleich mit anderen Studien zu diesem Thema der mit den meisten erhobenen Parametern aus einem Zentrum weltweit. In kaum einer anderen Studie wurden die kompletten Anästhesieprotokolle in der hier

vorliegenden Vollständigkeit ausgewertet. Dennoch ist auch dieser Datensatz nicht vollständig, da es im Rahmen der Dokumentation, sowohl in der Erstdokumentation zum Patienten, als auch in der Einarbeitung in das für die Studie genutzte Programm, immer zu Datenverlust kommt. Trotz eines durch die Studienbetreuer durchgeführten Qualitäts-Management-Programms mit regelmäßiger Korrektur der Daten kann nicht von vollständiger Datenkorrektur und -Erhebung ausgegangen werden. Das Patientenkollektiv wurde nicht randomisiert, sondern erhielt lediglich aufgrund eines Paradigmenwechsels am UKSH in Kiel ein neues Anästhesieverfahren. Es liegen bisher jedoch keine randomisierten Studien zu diesem Thema vor. Ein kritischer Punkt war der als Lernkurve bezeichnete Effekt, da schon die ersten TAVI-Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, aber davon auszugehen war, dass das Personal stets dazu lernte. Erst später, zu einem Zeitpunkt, wo das TAVI-Verfahren bereits gut etabliert war, kam die Analgosedierung hinzu. Aus diesem Grund wurde auch die neue statistische Auswertung mit $n = 200$ durchgeführt, um die Lernkurve herauszurechnen und den Einfluss dieser zu bestimmen. Dennoch ersetzt dies keine Propensity Analyse, bei der jeweilige Paare gematched werden. Wie bereits in den meisten anderen Studien gezeigt, ist TAVI unter Analgosedierung mit lokaler Anästhesie sicher und hat sogar Vorteile gegenüber der Vollnarkose. Mittlerweile wird TAVI bereits ohne kontinuierliche Analgosedierung durchgeführt. Auch die Abwesenheit eines Anästhesisten wird diskutiert. Ökonomisch gesehen bietet die Analgosedierung Vorteile. TAVI wird immer sicherer und ist einem immer größer werdenden Patientenkollektiv zugänglich, zudem nicht nur die Risikopatienten, sondern auch immer „gesündere“ Patienten gehören. Hierzu könnten weitere Vergleiche durchgeführt werden, insbesondere das Delir-Risiko könnte untersucht werden, da die bisherigen Sedierungskonzepte keinen Einfluss auf die Häufigkeit haben.

5 Zusammenfassung

Die degenerative Aortenklappenstenose ist eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Welt und wird insbesondere durch die demographische Entwicklung immer relevanter. Die Einschränkungen, die mit einer Aortenklappenstenose verbunden sind, können konservativ nur bedingt behandelt werden. Die operative Therapie ist bisher der einzige kurative Ansatz. Goldstandard ist hierbei die Operation am offenen Herzen. Seit 2009 wird am UKSH ein minimalinvasives Ersatzverfahren über einen Leistenzugang – transfemorale Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). Initial erhielten alle Patienten auch den minimalinvasiven Aortenklappenersatz unter Vollnarkose. In den letzten Jahren wurde die transfemorale TAVI immer häufiger unter lokaler Anästhesie mit leichter Analgosedierung vorgenommen. Heutzutage wird TAVI nicht nur bei Hochrisikopatienten angewandt.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Sicherheit und Effizienz der beiden Anästhesieverfahren – Vollnarkose gegenüber leichter Analgosedierung – miteinander zu vergleichen.

In die Studie wurden 300 Patienten konsekutiv eingeschlossen, die im Zeitraum von 2009 bis 2014 eine transfemorale TAVI am UKSH Kiel erhielten. Die vorliegenden Daten wurden dabei retrospektiv und prospektiv erhoben. 189 Patienten erhielten eine Vollnarkose, 111 Patienten eine lokale Betäubung des Zugangswegs und eine leichte Sedierung.

Zunächst wurden rein deskriptive Analysen durchgeführt und die Gruppen miteinander verglichen. Hier zeigten die Analysen ähnliche Ergebnisse, wie in bereits durchgeführten Studien und die beiden Gruppen unterschieden sich präinterventionell nur in wenigen Parametern signifikant. In den Auswertungen der Anästhesieprotokolle und nach Erheben der Krankenhaus- und Intensivaufenthalte konnte gezeigt werden, dass in der Analgosedierungsgruppe ein geringerer Medikamentenverbrauch, kürzere perioperative Zeiten sowie kürzere Krankenhausaufenthalte bestanden. In erweiterten Analysen unter Berücksichtigung verschiedener Komplikationen und des Endpunktes Tod konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität oder Komplikationen zwischen den beiden Verfahren gibt. In der perioperativen

Datenerhebung zeigte sich eine höhere hämodynamische Stabilität der Patienten unter Analgosedierung. Auch eine ökonomische Analyse zeigt einen Vorteil der Sedierung gegenüber der Vollnarkose. Um einen Lernkurveneffekt auszuschließen, wurden weitere Analysen unter konsekutivem Ausschluss der ersten 100 Patienten durchgeführt.

Die Analysen bestätigen die Annahme, dass TAVI unter lokaler Betäubung mit Sedierung sicher ist und viele weitere Vorteile, wie z. B. ein geringerer Medikationsverbrauch, ein kürzerer Krankenhaus- und Intensivaufenthalt sowie weniger schwerwiegende Komplikationen bietet. Insbesondere für multimorbide Patienten stellt TAVI ohne Vollnarkose eine gute Alternative dar.

6 Literaturverzeichnis

1. Van Mieghem NM, Serruys PW. The art of risk stratification in TAVI. *European heart journal*. 2013;34(25):1859-61. Epub 2013/05/15.
2. 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.
3. ESC/ECAT Guidelines for the management of valvular heart disease 2017
4. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Jung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nature reviews Disease primers*. 2016;2:16006. Epub 2016/05/18.
5. Perez Diaz J, Abellan Garcia A. [Health challenges of demographic change]. *Medicina clinica*. 2016;146(12):536-8. Epub 2016/01/30. Retos sanitarios de los cambios demograficos.
6. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(3):167-214. Epub 2013/03/12. Linee guida per il trattamento delle valvulopatie (versione 2012). Task Force congiunta per il Trattamento delle Valvulopatie della Societa Europea di Cardiologia (ESC) e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardioracica (EACTS).
7. 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.
8. 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.
9. Stierle UH, F. *Klinikleitfaden Kardiologie*: Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2008.
10. 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.
11. G. Zimmer AH. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*2010.
12. 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. *The American journal of cardiology*. 2001;88(6):693-5. Epub 2001/09/21.
13. H. Renz-Polster SK, J. Braun. *Basislehrbuch Innere Medizin*2008.
14. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2012;14(8):803-69. Epub 2012/07/26.
15. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111(24):3290-5. Epub 2005/06/16.

16. Bhattacharyya S, Hayward C, Pepper J, Senior R. Risk stratification in asymptomatic severe aortic stenosis: a critical appraisal. *European heart journal*. 2012;33(19):2377-87. Epub 2012/07/07.
17. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European heart journal*. 2003;24(13):1231-43. Epub 2003/07/02.
18. Jassal DS, Bhagirath KM, Karlstedt E, Zeglinski M, Dumesnil JG, Teo KK, et al. Evaluating the effectiveness of rosuvastatin in preventing the progression of diastolic dysfunction in aortic stenosis: A substudy of the aortic stenosis progression observation measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) study. *Cardiovascular ultrasound*. 2011;9(1):5. Epub 2011/02/09.
19. Gerds E, Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, et al. Impact of baseline severity of aortic valve stenosis on effect of intensive lipid lowering therapy (from the SEAS study). *The American journal of cardiology*. 2010;106(11):1634-9. Epub 2010/11/26.
20. ESC/DGK. ESC-/DGK-Pocket-Leitlinie "Herzklappenerkrankungen". 2012.
21. Eaton J, Mealing S, Thompson J, Moat N, Kappetein P, Piazza N, et al. Is transcatheter aortic valve implantation (TAVI) a cost-effective treatment in patients who are ineligible for surgical aortic valve replacement? A systematic review of economic evaluations. *Journal of medical economics*. 2014;17(5):365-75. Epub 2014/03/13.
22. 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.
23. Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(11):2141-51. Epub 2006/06/06.
24. Clavel MA, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *European heart journal*. 2016. Epub 2016/05/18.
25. De Backer O, Luk NH, Olsen NT, Olsen PS, Sondergaard L. Choice of Treatment for Aortic Valve Stenosis in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Eastern Denmark (2005 to 2015). *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(11):1152-8. Epub 2016/05/23.
26. Kappetein AP, Osnabrugge RL, Head SJ. Patient selection for TAVI in 2014: is there a justification for treating low- or intermediate-risk patients? The surgeon's view. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10 Suppl U:U11-5. Epub 2014/09/27.
27. Fauchere I, Weber D, Maier W, Altwegg L, Luscher TF, Grunenfelder J, et al. Rehabilitation after TAVI compared to surgical aortic valve replacement. *International journal of cardiology*. 2014;173(3):564-6. Epub 2014/04/10.
28. 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.
29. Carabello BA. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *Current cardiology reports*. 2011;13(3):173-4. Epub 2011/02/22.
30. de Jaegere PP, van Dijk LC, van Sambeek MR, Kappetein AP, Orellana Ramos FJ, Maugeness A, et al. How should I treat a patient with severe and

symptomatic aortic stenosis who is rejected for surgical and transfemoral valve replacement and in whom a transapical implantation was aborted? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2008;4(2):292-6. Epub 2008/12/30.

31. Rosato S, Santini F, Barbanti M, Biancari F, D'Errigo P, Onorati F, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2016;9(5):e003326. Epub 2016/05/08.

32. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B, Hoeft A, Baumgarten G, et al. [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery]. *Der Anaesthesist*. 2012;61(10):846-56. Epub 2012/09/14. Kardiopulmonaler bypass in der herzchirurgie.

33. Balachandran S, Lee A, Royse A, Denehy L, El-Ansary D. Upper limb exercise prescription following cardiac surgery via median sternotomy: a web survey. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2014;34(6):390-5. Epub 2014/03/29.

34. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Behar P, Rocha P, Mechmeche R, et al. [Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1986;79(12):1678-86. Epub 1986/11/01. Valvuloplastie aortique percutanee transluminale par sonde a ballonnet. Une possibilite therapeutique nouvelle dans le retrecissement aortique du sujet age.

35. Calicchio F, Guarracino F, Giannini C, De Caro F, Baldassarri R, De Carlo M, et al. Balloon aortic valvuloplasty before noncardiac surgery in severe aortic stenosis: a single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017;18(2):109-13. Epub 2016/02/18.

36. Kumar A, Paniagua D, Hira RS, Alam M, Denktas AE, Jneid H. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *The Journal of invasive cardiology*. 2016;28(8):341-8. Epub 2016/07/29.

37. Tissot CM, Attias D, Himbert D, Ducrocq G, lung B, Dilly MP, et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in the transcatheter aortic valve implantation era. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2011;7(1):49-56. Epub 2011/05/10.

38. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal*. 1992;13(5):704-8. Epub 1992/05/01.

39. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse AO, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000;102(7):813-6. Epub 2000/08/16.

40. 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.

41. Lardizabal JA, O'Neill BP, Desai HV, Macon CJ, Rodriguez AP, Martinez CA, et al. The transaortic approach for transcatheter aortic valve replacement: initial clinical experience in the United States. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2341-5. Epub 2013/04/16.

42. Walther T, Arsalan M, Kim W, Kempfert J. TAVI: transapical--what else? *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on*

- Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology. 2013;9 Suppl:S19-24. Epub 2013/09/18.
43. Muensterer A, Mazzitelli D, Ruge H, Wagner A, Hettich I, Piazza N, et al. Safety and efficacy of the subclavian access route for TAVI in cases of missing transfemoral access. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013;102(9):627-36. Epub 2013/05/15.
 44. Petronio AS, De Carlo M, Giannini C, De Caro F, Bortolotti U. Subclavian TAVI: more than an alternative access route. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013;9 Suppl:S33-7. Epub 2013/09/18.
 45. Cruz-Gonzalez I, Martin-Moreiras J, Trillo R. TAVI through the left subclavian artery with a LIMA graft. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(3):219. Epub 2014/04/30.
 46. Laurent N, Maureira P, Bertram M, Elfarra M, Vanhuyse F, Grandmougin D, et al. Transcarotid transcatheter aortic valve implantation. *Multimedia manual of cardiothoracic surgery : MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;2016. Epub 2016/05/18.
 47. Cribier A, Durand E, Eltchaninoff H. Patient selection for TAVI in 2014: is it justified to treat low- or intermediate-risk patients? The cardiologist's view. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2014;10 Suppl U:U16-21. Epub 2014/09/27.
 48. Kuck KH, Hamm C. Executive summary of the position paper of the German Cardiac Society on quality criteria for the implementation of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *European heart journal*. 2015;36(6):328-30. Epub 2015/03/27.
 49. Benfari G, Onorati F, Rossi A, Abbasciano R, Zivelonghi C, Salsano A, et al. Is TAVI superior to surgery in high-risk patients? Insight into the concept of individual risk assessment. *Minerva medica*. 2014;105(6):487-95. Epub 2014/10/03.
 50. Salinas P, Moreno R, Lopez-Sendon JL. Transcatheter aortic valve implantation: Current status and future perspectives. *World journal of cardiology*. 2011;3(6):177-85. Epub 2011/07/21.
 51. 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.
 52. Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2002;22(1):101-5. Epub 2002/07/10.
 53. Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2003;23(5):684-7; discussion 7. Epub 2003/05/20.
 54. 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.

55. Rosa VE, Lopes AS, Accorsi TA, Fernandes JR, Spina GS, Sampaio RO, et al. EuroSCORE II and STS as mortality predictors in patients undergoing TAVI. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2016;62(1):32-7. Epub 2016/03/24.
56. Euroscore Berechnung <http://euroscore.org/calcold.html>
57. Euroscore II Berechnung (<http://euroscore.org/calc.html>)
58. STS-Score Berechnung (<http://riskcalc.sts.org>)
59. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2012;42(4):S1-44. Epub 2012/08/28.
60. Vahanian A, Alfieri OR, Al-Attar N, Antunes MJ, Bax J, Cormier B, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2008;34(1):1-8. Epub 2008/05/27.
61. Krau NC, Lunstedt NS, Freitag-Wolf S, Brehm D, Petzina R, Lutter G, et al. Elevated growth differentiation factor 15 levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *European journal of heart failure*. 2015;17(9):945-55. Epub 2015/08/01.
62. Kohler WM, Freitag-Wolf S, Lambers M, Lutz M, Niemann PM, Petzina R, et al. Preprocedural but not periprocedural high-sensitive Troponin T levels predict outcome in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Cardiovascular therapeutics*. 2016;34(6):385-96. Epub 2016/07/07.
63. 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.
64. Sbarouni E, Georgiadou P, Chatzikyriakou S, Analitis A, Chaidaroglou A, Degiannis D, et al. Osteopontin in relation to Prognosis following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Disease markers*. 2016;2016:1868739. Epub 2016/09/07.
65. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Remppis A, et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circulation Heart failure*. 2008;1(1):43-9. Epub 2008/05/01.
66. Bayes-Genis A, Nunez J, Lupon J. Soluble ST2 for Prognosis and Monitoring in Heart Failure: The New Gold Standard? *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2389-92. Epub 2017/11/04.
67. Wojtczak-Soska K, Sakowicz A, Pietrucha T, Janikowski K, Lelonek M. Soluble ST2 protein and hospitalizations due to worsening chronic heart failure during a one-year follow-up in a population with reduced ejection fraction. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(6):931-8. Epub 2017/10/27.
68. Wang YC, Yu CC, Chiu FC, Tsai CT, Lai LP, Hwang JJ, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients. *Journal of cardiac failure*. 2013;19(3):163-8. Epub 2013/03/14.

69. Minutello RM, Wong SC, Swaminathan RV, Feldman DN, Kaple RK, Horn EM, et al. Costs and in-hospital outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in commercial cases using a propensity score matched model. *The American journal of cardiology*. 2015;115(10):1443-7. Epub 2015/03/19.
70. Iannaccone A, Marwick TH. Cost effectiveness of transcatheter aortic valve replacement compared with medical management or surgery for patients with aortic stenosis. *Applied health economics and health policy*. 2015;13(1):29-45. Epub 2014/12/10.
71. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;123(3):299-308. Epub 2011/01/12.
72. Khawaja MZ, Thomas M, Joshi A, Asrress KN, Wilson K, Bolter K, et al. The effects of VARC-defined acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8(5):563-70. Epub 2012/09/22.
73. 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. *European heart journal*. 2012;33(19):2403-18. Epub 2012/10/03.
74. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(15):1438-54. Epub 2012/10/06.
75. Belardi JA, Albertal M. Acute kidney injury after TAVI: Predict, detect, and prevent. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2016;87(3):532-3. Epub 2016/02/27.
76. Davidson L, Davidson CJ. TAVI mixed with acute kidney injury: a recipe for increased mortality. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2015;85(3):448-9. Epub 2015/02/17.
77. Schwerg M, Baldenhofer G, Dreger H, Bondke H, Stangl K, Laule M, et al. Complete atrioventricular block after TAVI: when is pacemaker implantation safe? *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 2013;36(7):898-903. Epub 2013/04/24.
78. Gaede L, Kim WK, Liebetrau C, Dorr O, Sperzel J, Blumenstein J, et al. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(1):60-9. Epub 2017/10/01.
79. 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.
80. 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.

81. 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. *The American journal of cardiology*. 2016;117(2):245-51. Epub 2015/12/08.
82. Vandvik PO, Guyatt G. Review: In severe aortic stenosis, TAVI and conventional surgery do not differ for \leq 30-day or \leq 1-year mortality. *Annals of internal medicine*. 2016;165(6):JC31. Epub 2016/09/23.
83. Sabate M, Canovas S, Garcia E, Hernandez Antolin R, Maroto L, Hernandez JM, et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010-2011. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(12):949-58. Epub 2014/04/30.
84. Gummert JF, Funkat A, Osswald B, Beckmann A, Schiller W, Krian A, et al. EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2009;98(6):363-9. Epub 2009/03/06.
85. Gurvitch R, Tay EL, Wijesinghe N, Ye J, Nietlispach F, Wood DA, et al. Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the learning curve of the first 270 high-risk patients. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2011;78(7):977-84. Epub 2011/06/10.
86. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(5):645-53. Epub 2015/05/07.
87. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(20):2130-8. Epub 2011/10/25.
88. Stahli BE, Bunzli R, Grunenfelder J, Buhler I, Felix C, Bettex D, et al. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) outcome according to standardized endpoint definitions by the Valve Academic Research Consortium (VARC). *The Journal of invasive cardiology*. 2011;23(8):307-12. Epub 2011/08/11.
89. Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(1-2):1-7. Epub 2011/02/03.
90. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia-Nociception monitoring for opioid guidance: meta-analysis of randomized clinical trials. *Minerva anesthesiologica*. 2016. Epub 2016/11/04.
91. Dumont E, Rodes-Cabau J, De LaRochelliere R, Lemieux J, Villeneuve J, Doyle D. Rapid pacing technique for preventing ventricular tears during transapical aortic valve replacement. *Journal of cardiac surgery*. 2009;24(3):295-8. Epub 2009/05/15.
92. Renner J, Tesdorpf A, Freitag-Wolf S, Francksen H, Petzina R, Lutter G, et al. A retrospective study of conscious sedation versus general anaesthesia in patients scheduled for transfemoral aortic valve implantation: A single center experience. *Health science reports*. 2019;2(1):e95. Epub 2019/01/31.
93. Behnes M, Brueckmann M, Lang S, Espeter F, Weiss C, Neumaier M, et al. Diagnostic and prognostic value of osteopontin in patients with acute congestive heart failure. *European journal of heart failure*. 2013;15(12):1390-400. Epub 2013/07/16.

94. 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. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(1):6-23. Epub 2012/10/23.
95. Petronio AS, Giannini C, De Carlo M, Bedogni F, Colombo A, Tamburino C, et al. Anaesthetic management of transcatheter aortic valve implantation: results from the Italian CoreValve registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2016;12(3):381-8. Epub 2015/03/17.
96. Kiramijyan S, Ben-Dor I, Koifman E, Didier R, Magalhaes MA, Escarcega RO, et al. Comparison of clinical outcomes with the utilization of monitored anesthesia care vs. general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2016. Epub 2016/05/03.
97. D'Errigo P, Ranucci M, Covello RD, Biancari F, Rosato S, Barbanti M, et al. Outcome After General Anesthesia Versus Monitored Anesthesia Care in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2016;30(5):1238-43. Epub 2016/08/09.
98. Motloch LJ, Rottlaender D, Reda S, Larbig R, Bruns M, Muller-Ehmsen J, et al. Local versus general anesthesia for transfemoral aortic valve implantation. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(1):45-53. Epub 2011/09/21.
99. Mayr NP, Hapfelmeier A, Martin K, Kurz A, van der Starre P, Babik B, et al. Comparison of sedation and general anaesthesia for transcatheter aortic valve implantation on cerebral oxygen saturation and neurocognitive outcomedagger. *British journal of anaesthesia*. 2016;116(1):90-9. Epub 2015/10/02.
100. Qiu CS, Jordan SW, Dorfman RG, Vu MM, Alghoul MS, Kim JYS. Surgical Duration Impacts Venous Thromboembolism Risk in Microsurgical Breast Reconstruction. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2018;34(1):47-58. Epub 2017/10/11.
101. Poggio JL. Perioperative strategies to prevent surgical-site infection. *Clinics in colon and rectal surgery*. 2013;26(3):168-73. Epub 2014/01/18.
102. Miftari N. [The effect of the duration of the surgical procedure on the appearance of surgical wound infection]. *Acta chirurgica iugoslavica*. 1990;37(2):263-7. Epub 1990/01/01. Uticaj duzine operacionog zahvata na pojavu infekcije operativne rane.
103. Bartlett A. Infection risk of urinary catheters. *Nurs Stand*. 2006;20(32):55. Epub 2006/05/06.
104. I, Looser PM, Maluenda G, Weddington TC, Kambouris NG, Barbash IM, et al. Transcatheter aortic valve replacement under monitored anesthesia care versus general anesthesia with intubation. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2012;13(4):207-10. Epub 2012/07/24.
105. Toggweiler S. How to reduce costs in transcatheter aortic valve implantation. *Open heart*. 2014;1(1):e000203. Epub 2014/12/02.
106. Droppa M, Borst O, Katzenberger T, Krause R, Grasshoff C, Gawaz M, et al. Comparison of safety and periprocedural complications of transfemoral aortic valve replacement under local anaesthesia: minimalist versus complete Heart Team. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2019;14(18):e1819-e25. Epub 2019/01/15.

107. Lauck SB, Wood DA, Achtem L, Baumbusch J, Boone RH, Cheung A, et al. Risk stratification and clinical pathways to optimize length of stay after transcatheter aortic valve replacement. *The Canadian journal of cardiology*. 2014;30(12):1583-7. Epub 2014/12/06.
108. Yang Y, George KC, Luo R, Cheng Y, Shang W, Ge S, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC nephrology*. 2018;19(1):374. Epub 2018/12/24.
109. Kim MH, Koh SO, Kim EJ, Cho JS, Na SW. Incidence and outcome of contrast-associated acute kidney injury assessed with Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease (RIFLE) criteria in critically ill patients of medical and surgical intensive care units: a retrospective study. *BMC anesthesiology*. 2015;15:23. Epub 2015/03/18.
110. Ali A, Bhan C, Malik MB, Ahmad MQ, Sami SA. The Prevention and Management of Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Mini-review of the Literature. *Cureus*. 2018;10(9):e3284. Epub 2018/11/18.
111. Malapero RJ, Gabriel RA, Gimlich R, Ehrenfeld JM, Philip BK, Bates DW, et al. An anesthesia medication cost scorecard--concepts for individualized feedback. *Journal of medical systems*. 2015;39(5):48. Epub 2015/03/04.
112. Rinehardt EK, Sivarajan M. Costs and wastes in anesthesia care. *Current opinion in anaesthesiology*. 2012;25(2):221-5. Epub 2011/12/14.
113. Mira K. Taking charge of anesthesia drug costs. *The anesthesia insider blog* 2013 2013
114. Lonjaret L, Lairez O, Minville V, Geeraerts T. Optimal perioperative management of arterial blood pressure. *Integrated blood pressure control*. 2014;7:49-59. Epub 2014/10/04.
115. Holowaychuk MK, Leader JL, Monteith G. Risk factors for transfusion-associated complications and nonsurvival in dogs receiving packed red blood cell transfusions: 211 cases (2008-2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2014;244(4):431-7. Epub 2014/02/01.
116. Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedroso JC. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. *Revista brasileira de cirurgia cardiovascular : orgao oficial da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2013;28(4):509-17. Epub 2014/03/07.
117. Sessler DI, Sigl JC, Kelley SD, Chamoun NG, Manberg PJ, Saager L, et al. Hospital stay and mortality are increased in patients having a "triple low" of low blood pressure, low bispectral index, and low minimum alveolar concentration of volatile anesthesia. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1195-203. Epub 2012/05/02.
118. Ringer SK, Ohlerth S, Carrera I, Mauch J, Spielmann N, Bettschart-Wolfensberger R, et al. Effects of hypotension and/or hypocapnia during sevoflurane anesthesia on perfusion and metabolites in the developing brain of piglets-a blinded randomized study. *Paediatric anaesthesia*. 2016;26(9):909-18. Epub 2016/06/28.
119. Rettig TC, Vermeulen E, Dijkstra IM, van Klei WA, van de Garde EM, Peelen LM, et al. Intraoperative hypotension and change in estimated glomerular filtration rate after major abdominal surgery: A prospective observational study. *European journal of anaesthesiology*. 2017;34(4):243-6. Epub 2017/03/02.
120. Green RS, Butler MB. Postintubation Hypotension in General Anesthesia: A Retrospective Analysis. *Journal of intensive care medicine*. 2015. Epub 2016/01/02.

121. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, et al. Predictors of hypotension after induction of general anesthesia. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(3):622-8, table of contents. Epub 2005/08/24.
122. Henry JB, Miller MC, Kelly KC, Champney D. Mean arterial pressure (MAP): an alternative and preferable measurement to systolic blood pressure (SBP) in patients for hypotension detection during hemapheresis. *Journal of clinical apheresis*. 2002;17(2):55-64. Epub 2002/09/05.
123. Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, Roman Goncalves AR, Poli-de-Figueiredo LF. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock*. 2006;26(2):140-5. Epub 2006/08/01.
124. Shear TD, Deshur M, Lapin B, Greenberg SB, Murphy GS, Szokol J, et al. Documentation and Treatment of Intraoperative Hypotension: Electronic Anesthesia Records versus Paper Anesthesia Records. *Journal of medical systems*. 2017;41(5):86. Epub 2017/04/13.
125. Sjoberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *Journal of internal medicine*. 2013;274(6):505-28. Epub 2013/11/12.
126. Wenzel RP, Edmond MB. The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerging infectious diseases*. 2001;7(2):174-7. Epub 2001/04/11.
127. Song Y, Liu S, Lou T, Ma Y, Wang N, Yong Q, et al. Risk factors associated with peripherally inserted central catheter-related venous thrombosis in hospitalized patients of advanced age. *The Journal of international medical research*. 2019;300060518820744. Epub 2019/01/12.
128. Tian D, Wang Y, Chen LQ. Length of ICU stay: an unneglectable risk factor for postoperative delirium. *The Annals of thoracic surgery*. 2019. Epub 2019/05/01.
129. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin JL, Lim P, et al. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *The American journal of cardiology*. 2013;111(1):94-9. Epub 2012/10/17.
130. Covello RD, Ruggeri L, Landoni G, Guarracino F, Bignami E, Gonfalini M, et al. Transcatheter implantation of an aortic valve: anesthesiological management. *Minerva anestesologica*. 2010;76(2):100-8. Epub 2010/02/13.
131. Lefrant JY, Garrigues B, Pribil C, Bardoulat I, Courtial F, Maurel F, et al. The daily cost of ICU patients: A micro-costing study in 23 French Intensive Care Units. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. 2015;34(3):151-7. Epub 2015/05/20.
132. Truong AD, Fan E, Brower RG, Needham DM. Bench-to-bedside review: mobilizing patients in the intensive care unit--from pathophysiology to clinical trials. *Crit Care*. 2009;13(4):216. Epub 2009/08/12.
133. Needham DM. Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *Jama*. 2008;300(14):1685-90. Epub 2008/10/09.
134. Rosenthal VD, Guzman S, Migone O, Safdar N. The attributable cost and length of hospital stay because of nosocomial pneumonia in intensive care units in 3 hospitals in Argentina: a prospective, matched analysis. *American journal of infection control*. 2005;33(3):157-61. Epub 2005/03/31.
135. Bauer KA. The challenge of hospital-related thrombosis. *Blood*. 2017;130(2):97-8. Epub 2017/07/15.
136. Ye X, Wong SW, Zhang J, Moo IH, Lee CC. Catheter-related upper limb venous thrombosis in a tertiary hospital setting. *ANZ journal of surgery*. 2016;86(12):1033-7. Epub 2014/10/08.

137. Kork F, Balzer F, Spies CD, Wernecke KD, Ginde AA, Jankowski J, et al. Minor Postoperative Increases of Creatinine Are Associated with Higher Mortality and Longer Hospital Length of Stay in Surgical Patients. *Anesthesiology*. 2015;123(6):1301-11. Epub 2015/10/23.
138. Baggish AL, MacGillivray TE, Hoffman W, Newell JB, Lewandrowski KB, Lee-Lewandrowski E, et al. Postoperative troponin-T predicts prolonged intensive care unit length of stay following cardiac surgery. *Critical care medicine*. 2004;32(9):1866-71. Epub 2004/09/03.
139. Tse L, Bowering JB, Schwarz SK, Moore RL, Burns KD, Barr AM. Postoperative delirium following transcatheter aortic valve implantation: a historical cohort study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 2015;62(1):22-30. Epub 2014/10/23.
140. Mohri-Ikuzawa Y, Inada H, Takahashi N, Kohase H, Jinno S, Umino M. Delirium during intravenous sedation with midazolam alone and with propofol in dental treatment. *Anesthesia progress*. 2006;53(3):95-7. Epub 2006/12/21
141. Abawi M, Nijhoff F, Agostoni P, Emmelot-Vonk MH, de Vries R, Doevendans PA, et al. Incidence, Predictive Factors, and Effect of Delirium After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovascular interventions*. 2016;9(2):160-8. Epub 2016/01/23.
142. Kasel AM. Should transcatheter aortic valve replacement be the preferential treatment for patients at risk of post-operative delirium? *Current medical research and opinion*. 2015;31(12):2165-6. Epub 2015/10/10.
143. Dehedin B, Guinot PG, Ibrahim H, Allou N, Provenchere S, Dilly MP, et al. Anesthesia and perioperative management of patients who undergo transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an observational study of general versus local/regional anesthesia in 125 consecutive patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011;25(6):1036-43. Epub 2011/08/02.
144. Maniar HS, Lindman BR, Escallier K, Avidan M, Novak E, Melby SJ, et al. Delirium after surgical and transcatheter aortic valve replacement is associated with increased mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2016;151(3):815-23 e1-2. Epub 2016/01/18.
145. D'Ascenzo F, Gonella A, Moretti C, Omede P, Salizzoni S, La Torre M, et al. Gender differences in patients undergoing TAVI: a multicentre study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2013;9(3):367-72. Epub 2013/07/23.
146. Chopard R, Meneveau N, Chocron S, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on Valve Academic Research Consortium-defined outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from the FRANCE 2 Registry). *The American journal of cardiology*. 2014;113(9):1543-9. Epub 2014/03/19.
147. Bagur R, Rodes-Cabau J, Doyle D, De Larochelliere R, Villeneuve J, Lemieux J, et al. Usefulness of TEE as the primary imaging technique to guide transcatheter transapical aortic valve implantation. *JACC Cardiovascular imaging*. 2011;4(2):115-24. Epub 2011/02/19.
148. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, et al. Transfemoral aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN and Edwards SAPIEN XT prosthesis using exclusively local anesthesia and fluoroscopic guidance: feasibility and 30-day outcomes. *JACC Cardiovascular interventions*. 2012;5(5):461-7. Epub 2012/05/09.

149. Wiegerinck EM, Boerlage-van Dijk K, Koch KT, Yong ZY, Vis MM, Planken RN, et al. Towards minimally invasiveness: transcatheter aortic valve implantation under local analgesia exclusively. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):1050-2. Epub 2014/08/26.
150. Gulur P, Nishimori M, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2006;20(2):249-63. Epub 2006/07/21.
151. Makhoul N, Jubran F, Farah R. [Weaning of COPD patients from mechanical ventilation]. *Harefuah*. 2009;148(10):703-5, 33. Epub 2010/01/16.
152. Day case and short stay surgery: 2. *Anaesthesia*. 2011;66(5):417-34. Epub 2011/03/23.
153. Greif M, Lange P, Nabauer M, Schwarz F, Becker C, Schmitz C, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN XT and Medtronic CoreValve prosthesis under fluoroscopic guidance and local anaesthesia only. *Heart*. 2014;100(9):691-5. Epub 2014/01/25.
154. Frohlich GM, Lansky AJ, Webb J, Roffi M, Toggweiler S, Reinthaler M, et al. Local versus general anesthesia for transcatheter aortic valve implantation (TAVR)--systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*. 2014;12:41. Epub 2014/03/13.
155. Brecker SJ, Bleiziffer S, Bosmans J, Gerckens U, Tamburino C, Wenaweser P, et al. Impact of Anesthesia Type on Outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation (from the Multicenter ADVANCE Study). *The American journal of cardiology*. 2016;117(8):1332-8. Epub 2016/02/20.

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 18: Präoperative echokardiographische Parameter

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert	n = x*
Echokardiographie präoperativ					
EF: Kategorie I	17 (10) [177]	11 (11) [105]	28 (9.9)	0,945	282
EF: Kategorie II	23 (13) [177]	16 (15) [105]	39 (14)	0,945	282
EF: Kategorie III	32 (18) [177]	18 (17) [105]	50 (18)	0,945	282
EF: Kategorie IV	105 (59) [177]	60 (57) [105]	165 (59)	0,945	282
MPG Aortenklappe (mmHg)	45 ±16 [136]	41 ±17 [91]	43 ±17	0,033	227
MPG Kategorie I	3 (2) [135]	7 (8)	10 (4)	0,061	226
MPG Kategorie II	33 (24) [135]	28 (31)	61 (27)	0,061	226
MPG Kategorie III	99 (73) [135]	56 (62)	155 (69)	0,061	226
PPG Aortenklappe (mmHg)	74 ±25 [82]	70 ±25 [55]	72 ±25	0,327	137
Systolischer PA Druck (mmHg)	47 ±14 [107]	46 ±17 [76]	47 ±15	0,087	183
SPA Kategorie 0	46 (24.3) [182]	23 (21) [101]	69 (23)	0,085	283
SPA Kategorie I	99 (52) [182]	48 (43) [101]	147 (49)	0,085	283
SPA Kategorie II	37 (20) [182]	30 (27) [101]	67 (22)	0,085	283
Aorteninsuffizienz I	83 (44) [189]	34 (32) [107]	117 (40)	0,097	298
Aorteninsuffizienz II	66 (35) [189]	52 (49) [107]	118 (40)	0,097	298
Aorteninsuffizienz III	36 (19) [189]	20 (19) [107]	56 (19)	0,097	298
Aorteninsuffizienz IV	4 (2) [189]	1 (0.9) [107]	5 (1.7)	0,097	298
Aortenstenose 0**	2 (1.1)	2 (2)	4 (1.4)	0,140	300
Aortenstenose II	15 (8)	18 (16)	33 (11)	0,030	300
Aortenstenose III	174 (58)	91(82)	265 (88)	0,030	300
Aortenstenose IV	0	1 (0.9)	1 (0.3)	0,030	300
Trikuspidalinsuffizienz 0	64 (34) [188]	32 (29) [109]	96 (32)	0,076	297
Trikuspidalinsuffizienz I	87 (43) [188]	65 (60) [109]	152 (51)	0,076	297
Trikuspidalinsuffizienz II	30 (16) [188]	8 (7) [109]	38 (13)	0,076	297
Trikuspidalinsuffizienz III	7 (4) [188]	4 (4) [109]	11 (4)	0,076	297
Mitralklappeninsuffizienz 0	8 (4) [188]	6 (6) [110]	14 (5)	0,471	298
Mitralklappeninsuffizienz I	116 (62) [188]	76 (69) [110]	192 (64)	0,471	298
Mitralklappeninsuffizienz II	54 (29) [188]	23 (21) [110]	77 (26)	0,471	298
Mitralklappeninsuffizienz III	10 (5) [188]	5 (5) [110]	15 (5)	0,471	298
Aortenklappenöffnungsfläche cm ²	0.72±0.21 [153]	0.7 ±0.2 [96]	0.7 ±0.2	0,170	249

(*die einzelnen „n“ beschreiben, von wie vielen Patienten die Parameter vorlagen, da nicht alle Befunde vollständig erhoben wurden, oder nicht ausreichend dokumentiert wurden () entspricht %-Zahl, [] = n, ±entspricht dem Mittelwert mit der Standardabweichung)

Tabelle 20: Präoperative Laborwerte

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert	n = x*
Präoperative Laborwerte					
Albumin (d/dl)	4.1 (3,7/4.3) [109]	4 (3/4) [95]	4,1 (3,7/4,3)	0,447	204
Nt-pro-BNP (pg/ml)	2303 (981/5847) [136]	1787 (640/4971) [101]	2183 (848/5796)	0,354	237
hs TNT (µg/l)	28,5 (17,1/50,7) [151]	29,7 (16,5/66,4) [106]	29,1 (16,9/54,2)	0,815	257
Kreatinin (mg/dl)	1,2 (0,9/1,4) [188]	1,2 (0,9/1,6) [110]	1,5 (0,9/1,4)	0,086	298
Harnstoff (mg/dl)	47 (35/67) [185]	48,5 (33/70) [110]	47 (34/69)	0,765	295
GFR (ml/min)	58 (42/60) [185]	52 (41/60) [110]	57 /42/60)	0,145	295
CRP (mg/dl)	3,9 (1,7/8,1) [188]	4,1 (1,4/15,9) [107]	3,9 (1,6/10,7)	0,687	295
Hb (g/dl)	12 (10,7/13,2) [188]	12 (10,9/13,2) [111]	12 (10,8/13,2)	0,937	299
Leukozyten (1000/µl)	7,1 (5,8/8,7) [188]	7,1 (6,3/9) [111]	7,2 (5,9/8,9)	0,453	299
Thrombozyten (1000/µl)	221 (180/276) [188]	222 (179/269) [111]	221 (179/272)	0,242	299
Quick (%)	90 (77/99) [185]	89 (67/97) [110]	90 (74/98)	0,40	295
INR	1 (1/1,2) [185]	1,1 (1/1,3) [110]	1,1 (1/1,2)	0,211	295
PTT (Sek)	32,6 (23,7/387) [184]	33,2 (28,8/43.2) [109]	32,6 (29/40.2)	0,196	293
Osteopontin (ng/ml)	692 (528/1140) [99]	551(390/899) [30]	675 (498.5/1068)	0,008	129
GDF15 (ng/l)	2225 (1607/3865) [99]	1644 (1332/2301) [28]	2150 (1509/3036)	0,013	127
ST2	24119(17045/37620) [99]	16193 (13072/2501) [28]	22997 (15697/33678)	0,003	127

(*die einzelnen „n“ beschreiben, von wie vielen Patienten die Parameter vorlagen, da nicht alle Befunde vollständig erhoben wurden, oder nicht ausreichend dokumentiert wurden
() entspricht %-Zahl, [] = n, (x/x) entspricht dem unteren/oberen Quartil)

Tabelle 28 a: Postoperative Laborwerte

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = x)	p-Wert	n = x*
Postoperative Laborwerte					
3d Albumin (d/dl)	3,6 (3,1/3,8) [95]	3,6 (3,1/3,8) [84]	3,6 (3,1/3,8)	0,838	179
3d NT-proBNP (pg/ml)	2598 (779/5243) [106]	2598 (779/5243) [87]	228 (712/4941)	0,064	193
3d hsTNT (µg/l)	129,3 (86/239) [134]	129,3 (85,7/239,2) [95]	121,9 (79,4/207,8)	0,048	229
3d Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,8/1,4) [169]	1,1 (0,8/1,4) [105]	1.1 (0,9/1,4)	0,045	274
3d Harnstoff (mg/dl)	44,5 (32,8/63) [166]	44,5 (32,8/63) [105]	44 (33/61)	0,745	271
3d GFR (ml/min)	49,5 (36,5/60) [106]	59,5 (36,5/60) [87]	50 (39/60)	0,247	193
3d CRP (mg/dl)	52,5 (30,1/88,3) [168]	52,5 (30,1/88,6) [102]	49.8 (30/82.3)	0,114	270
3d Hb (g/dl)	10,4 (9,4/11,3) [175]	10,4 (9,4/11,3) [106]	10.4 (9.4/11.4)	0,972	281
3d Leukozyten (1000/µl)	8,3 (6,7/10,4) [175]	8,3 (6,7/10,4) [106]	8,3 (6,7/10,3)	0,602	281
3d Thrombozyten (1000/µl)	150 (114/187) [175]	167 (132/201) [106]	157 (118/196)	0,024	281
3d Quick (%)	85 (71/97) [171]	85 (71/97) [103]	86 (70/96)	0,604	274
3d INR	1,1 ±0,5 [169]	1,2 ±0,3 [103]	1,2 ±0,4 [272]	0,987	272
3d PTT (Sekunden)	41,4 (32,1/51,4) [169]	41,4 (32,1/51,4) [102]	38,4 (31,9/48,4)	0,013	271

(*die einzelnen „n“ beschreiben, von wie vielen Patienten die Parameter vorlagen, da nicht alle Befunde vollständig erhoben wurden, oder nicht ausreichend dokumentiert wurden
 () entspricht oberen/unteren Quartil, [] = n, ±entspricht dem Mittelwert mit der Standardabweichung)

Tabelle 28 b: Postoperative Laborwerte

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = x)	p-Wert	n = x*
Postoperative Laborwerte					
7d Albumin (d/dl)	3,6 (33,2/3,9) [94]	3,6 (3,2/3,9) [82]	3,7 (3,3/3,9)	0,359	176
7d NT-proBNP (pg/ml)	2371 (925/5750) [107]	2371 (925/5750) [85]	1851 (716,9/4419)	0,021	192
7d hsTNT (µg/l)	79,1 (45,2/157,5) [120]	79,1 (45,2/188,9) [89]	84,1 (44,7/162,8)	0,610	209
7d Kreatinin (mg/dl)	1,1 (0,8/1,4) [152]	1,1 (0,8/1,4) [106]	1,1 (0,9/1,4)	0,139	258
7d Harnstoff (mg/dl)	45 (35/66) [153]	45 (35/66) [106]	45 (34/66)	0,197	259
7d GFR (ml/min)	49 (37,8/60) [106]	49 (37,8/60) [91]	50 (39/60)	0,306	197
7d CRP (mg/dl)	31,8 (18,9/59,7) [154]	31,8 (18,9/59,7) [104]	31,6 (17,1/58,5)	0,156	258
7d Hb (g/dl)	10,6 (9,8/11,6) [161]	10,6(9,8/11,6) [104]	10,6 (9,7/11,6)	0,340	265
7d Leukozyten (1000/µl)	7,8 (6,2/9,6) [161]	7,8 (6,2/9,6) [104]	7,8 (6,3/9,5)	0,859	265
7d Thrombozyten (1000/µl)	192 (157/247) [161]	192 (157/247) [104]	192 (156/237,5)	0,330	265
7d Quick (%)	83 (54/96) [149]	83 (54/96) (98)	85 (54/96)	0,312	247
7d INR	1,53±1,21 [149]	1,2 (1,1/1,5) [98]	1,8 ±6,1	0,318	247
7d PTT (Sek)	36,5 (30,9/49) [146]	38 (31/52,2) [98]	36,5 (30,9/49)	0,187	244
Osteopontin (ng/ml)	957 (705/1451) [84]	1035,5 (754,5/1747,8) [26]	957 (705/1451)	0,001	111
GDF15 (ng/l)	2090,5 (1556/2984,5) [84]	2299 (1599,5/3146,8) [26]	2090,5 (1556/2984,5)	0,020	111
7d ST2	26607 (17965/37733) [84]	2299 (1599,5/3146,8) [26]	26607 (17965/37733)	0,026	111

(*die einzelnen „n“ beschreiben, von wie vielen Patienten die Parameter vorlagen, da nicht alle Befunde vollständig erhoben wurden, oder nicht ausreichend dokumentiert wurden

() entspricht %-Zahl, [] = n, (x/x) entspricht dem unteren/oberen Quartil)

Tabelle 31: VARC 2-Kriterien

	GA (n = 189)	CS (n = 111)	Gesamt (n = 300)	p-Wert
VARC 2-Kriterien				
Tod (Allgemein)	72 (38,1)	15 (13,5)	87 (29)	0
Tod (Kardiovaskulär)	37 (19)	3 (2,7)	40 (13)	0
MI postprozedural	3 (1,5)	1 (0,9)	4 (1,3)	0,527
MI periprozedural	3 (1,5)	-	3 (1)	0,249
Schlaganfall Ischämischer Genese	4 (2,1)	3 (2,7)	7 (2,3)	0,514
Hämorrhagischer Genese	2 (1)	-	2 (0,66)	0,396
unklarer Genese	5 (2,6)	1 (0,9)	6 (2)	0,280
mit Behinderung	4 (2,1)	2 (1,8)	6 (2)	0,607
Blutung	38 (20,1)	19 (17,1)	57 (19)	0,316
lebensbedrohlich	7 (3,7)	1 (0,9)	8 (2,6)	0,138
schwerwiegende	18 (9,5)	12 (10,8)	30 (10)	0,431
geringfügige	14 (7,4)	7 (6,3)	21 (7)	0,457
ANV	15 (7,9)	10 (9)	25 (8,3)	0,451
Stadium I	8 (4,2)	8 (7,2)	16 (5,3)	0,199
Stadium II	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (0,66)	0,604
Stadium III	7 (3,7)	1 (0,9)	8 (2,6)	0,138
Einstichstellenkomplikationen	39 (20,6)	26 (23,4)	65 (21,7)	0,335
schwerwiegend	7 (3,7)	2 (1,8)	9 (3)	0,289
geringfügige	32 (16,9)	22 (19,8)	54 (19)	0,316
Verschlussystem	4 (2,1)	3 (2,7)	7 (2,3)	0,514
Arrhythmien	55 (29)	28 (25)	83 (27,6)	0,279
Neue/Verschlimmerte nach TAVI	34 (17,9)	22 (19,8)	56 (18,7)	0,402
AV-Block (ab Grad 2)	18 (9,5)	9 (8,1)	27 (9)	0,425
Neuer Schrittmacher	22 (11,6)	8 (7,2)	30 (10)	0,150
Vorhofflimmern	10 (5)	7 (6,3)	17 (5,7)	0,449
Konversion zur offenen OP	2 (1)	1 (0,9)	3 (1)	0,691
Herzlungenmaschiene	2 (1)	-	2 (0,66)	0,396
Koronararterienverschluss	1 (0,5)	-	1 (0,33)	0,630
Ventrikelperforation	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (0,66)	0,604
Perikardtampnade	9 (4,7)	-	9 (3)	0,015
Endokarditis	4 (2,1)	-	4 (0,13)	0,156
Klappenthrombose	1 (0,5)	1 (0,9)	2 (0,66)	0,604
Fehlsitz der TAVI	-	1 (0,9)	1 (0,33)	0,370
Erfolgreiche TAVI	160 (84)	100 (90,1)	260 (86,66)	0,122
"Early safety" (bis 30d)	35 (18,5)	11 (9,9)	46 (15,3)	0,048
"Clinical efficiency" (nach 30d)	62 (32,8)	11 (9,9)	73 (24,3)	0,001
Klappeneffizienz	2 (1)	-	2 (0,66)	0,396

(-) entspricht %- steht für „nicht eingetreten, bzw. nicht vorhanden“, die entsprechenden Daten wurden erhoben, es handelt sich nicht um Ausfälle (91)

Tabelle 35: Bivariate Korrelation der präoperativen Signifikanzunterschiede

Korrelierte Parameter	r	p	n	Ergebniss
Größe/Tod	-0,084	0,145	300	keine Korrelation
COPD/Tod	0,15	0,009	300	positive Korrelation
COPD/Kontrastmittelverbrauch	0,254	<0,001	300	positive Korrelation
COPD/Operationsdauer	0,249	<0,001	300	positive Korrelation
COPD/Gesamtzeit	0,181	0,002	300	positive Korrelation
COPD/Dauer bis Mobilisation	0,133	0,026	281	positive Korrelation
COPD/Propofolgabe	0,18	0,002	300	positive Korrelation
COPD/Opiatgabe	0,258	<0,001	300	positive Korrelation
COPD/Muskelrelaxansgabe	0,294	<0,001	300	positive Korrelation
COPD/Katecholamingabe	0,141	0,015	300	positive Korrelation
MPG/Operationsdauer	0,194	0,003	227	positive Korrelation
MPG/Intensivaufenthaltsdauer	0,175	0,009	227	positive Korrelation
MPG/Erythrozytenkonzentratgabe	0,214	<0,001	227	positive Korrelation
Osteopontin/postoperativer Pleuraerguss	0,29	<0,001	127	positive Korrelation
Osteopontin/Intensivaufenthaltsdauer	0,343	<0,001	127	positive Korrelation
GDF 15/Tod	0,331	<0,001	127	positive Korrelation
Osteopontin/GDF 15	0,581	<0,001	127	positive Korrelation
Osteopontin/ST2	0,317	<0,001	127	positive Korrelation
GDF 15/ST2	0,342	<0,001	127	positive Korrelation

(r=Pearson Korrelationskoeffizient)

Tabelle 36: Bivariate Korrelation der perioperativen Signifikanzunterschiede

Korrelierte Parameter	r	p	n	Ergebniss
Anästhesieverfahren/Tod	0,271	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Kontrastmittelverbrauch	0,216	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Operationsdauer	-0,261	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Propofolgabe	0,511	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Opiatgabe	0,747	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Relaxansgabe	0,461	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Katecholamingabe	0,318	< 0,001	300	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Dauer bis zur Mobilisation	0,164	0,006	281	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/Intensivaufenthaltsdauer	0,122	0,036	296	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/höchster ZVD	0,289	< 0,001	160	negative Korrelation
Anästhesieverfahren/niedrigster systolischer RR	0,367	< 0,001	300	positive Korrelation
Anästhesieverfahren/niedrigster diastolischer RR	0,323	< 0,001	300	positive Korrelation
Anästhesieverfahren/niedrigster MAD	0,365	< 0,001	300	positive Korrelation
Anästhesieverfahren/niedrigste Herzfrequenz	0,223	< 0,001	300	positive Korrelation
Konversion/Kontrastmittelverbrauch	0,265	< 0,001	300	positive Korrelation
Konversion/Operationsdauer	0,17	0,003	300	positive Korrelation
Konversion/EK-Gabe	0,242	< 0,001	300	positive Korrelation
Konversion/TK-Gabe	0,125	< 0,001	300	positive Korrelation
Konversion/FFP-Gabe	0,444	< 0,001	300	positive Korrelation
Perikarderguss/Katecholamingabe	0,271	< 0,001	300	positive Korrelation
Perikarderguss/EK-Gabe	0,183	< 0,001	300	positive Korrelation
Perikarderguss/TK-Gabe	0,211	< 0,001	300	positive Korrelation
Perikarderguss/FFP-Gabe	0,236	< 0,001	300	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Tod	0,237	< 0,001	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Kontrastmittelverbrauch	0,193	< 0,001	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Operationsdauer	0,322	< 0,001	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Opiatgabe	0,239	< 0,001	281	positive

Korrelierte Parameter (r=Pearson Korrelationskoeffizient)	r	p	n	Korrelation Ergebniss
Dauer bis zur Mobilisation/Katecholamingabe	0,245	< 0,001	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Pleuraerguss	0,192	< 0,001	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Delir	0,171	0,004	281	positive Korrelation
Dauer bis zur Mobilisation/Intensivaufenthaltsdauer	0,535	< 0,001	281	positive Korrelation
Intensivaufenthaltsdauer/Tod	0,191	0,001	296	positive Korrelation
Intensivaufenthaltsdauer/Opiatgabe	0,151	0,009	296	positive Korrelation
Intensivaufenthaltsdauer/höchste Herzfrequenz	0,179	0,002	296	positive Korrelation

Tabelle 38: Kaplan-Meier-Schätzung

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit								
Narkose	Mittelwerte				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
GA	1132	70,1	995,2	1270	1133	123,1	891	1374
CS	888	52,8	784,4	991,2				
Gesamt	1167	65,1	1039	1294	1210	100,8	1013	1407

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Gesamtvergleiche			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,712	1	0,191

Tabelle 40: Cox-Regressionsanalyse mit Omnibus-Test der Modellkoeffizienten

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten									
-2 Log Likelihood	Gesamt (Wert)			Änderung aus vorangegangenem Schritt			Änderung aus vorangegangenem Block		
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	Chi-Quadrat	df	Signifikanz
876,2	1,7	1	0,191	1,8	1	0,178	1,8	1	0,178

a. Beginnen mit Block-Nr. 1. Methode = Einschluß

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0 % Konfidenzintervall für Exp(B)	
							Untere	Obere
Narkose	0,377	0,29	1,691	1	0,194	1,458	0,826	2,573

-Hazard Ratio: Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Langzeitmortalität

Tabelle 41 a: Studienvergleich a

Studie	Yamamoto1		Motloch2		Dehedin		Ben-Dor		Covello		UKSH		Studie
	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	
n	44	130	33	41	91	34	27	42	27	42	189	111	n
Alter (Jahre)	84,7	83,7	83,4	82,6	83	83,5	83,7	84,1	77,6	79,5	81,9	81,7	Alter (Jahre)
Männlich (%)	46	40	55	34	50	53	36	42	K.A.	K.A.	38	5	Männlich (%)
STS-Score (%)	14,3	11,2	16,5	20,8	14	9,2	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	6,7	5,6	STS-Score (%)
Euro-Score (%)	26,6	22	K.A.	K.A.	24	23,6	28,1	40,1	22,9	27,3	25,8	26,5	Euro-Score (%)
KHK (%)	11	10	42	44	52	44	46	56	44	57	65	74	KHK (%)
Apoplex (%)	11	10	24	15	11	12	9	30	15	19	17	16	Apoplex (%)
Diabetes	13	26	27	29	19	23	32	30	30	33	30	25	Diabetes (%)
NYHA I&II (%)	K.A.	K.A.	15,20%	17,10%	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	28,1	39,6	NYHA I&II (%)
NYHA III&IV (%)	62	67	85	83	88	68	55 (IV)	49 (IV)	K.A.	K.A.	72	60	NYHA III&IV (%)
COPD (%)	23	10	12	10	30	15	9,1	14,3	37	69	24,9	11,7	COPD
Hypertonus	73,30 %	81,40%	75,80%	82,50%	64%	74%	95,50%	90%	K.A.	K.A.	89,4	91,9	Hypertonus (%)
AÖF (cm ²)	0,72	0,67	0,6	0,6	0,38	0,42	0,65	0,63	K.A.	K.A.	0,72	0,7	AÖF (cm ²)
EF (%)	45	50	55	54	50	57	55	53	K.A.	K.A.	49	50	EF (%)
GFR (ml/min)	60	68	62	49	44	56	50	37	K.A.	K.A.	58	52	GFR (ml/min)
OP-Dauer (min)	93,5	78,2	97,8	75,9	120	80	155	91	K.A.	K.A.	65	45	OP-Dauer (min)
Anä-Dauer (min)	K.A.	K.A.	167,6	112,3	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	135,74	122,52	Anä-Dauer (min)

KM-Mittel (ml)	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	107,31	87,32	KM-Mittel (ml)
ICU (d)	3,9	3,3	1,1	0,7	3	3	72 h	27 h	31.6h	15.3h	3,01	1,55	ICU (d)
Aufenthalt (d)	12,2	8,1	11,9	8,8	15,5	8,5	07. Mai	5	9;2	8;7	11	8	Aufenthalt (d)
30 d Mortalität (%)	6,7	7,8	9,1	12,2	7	9	K.A.	K.A.	0	0	9	4,5	30T Mortalität (%)
Mortalität	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	24	10%	Mortalität (%)
Schlaganfall	9	6	6	2	4	3	K.A.	K.A.	4	0	3	4	Schlaganfall (%)
Blutung	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	20	17	Blutung (%)
Gefäßkompl.	3	8	15	8	25	15	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	21	23	Gefäßkompl (%)
ANV	20	15	3	2	8	9	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	8	9	ANV (%)
Rhythmusst.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	10	14	29	25	Rhythmusst. (%)
SM neu	22	16	9	10	10	15	K.A.	K.A.	7	12	12	7	SM neu (%)
Konversion		5	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	11. Apr	K.A.	7		4,5	Konversionen (%)
Delir	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	9%	8%	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	5.3%	3,60%	Delir (%)
Follow Up	30d		30d		4 Jahre		259d	274d	3 Monate		4 Jahre	4 Jahre	Follow Up
	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GS	CS	
Studie	Yamamoto1		Motloch2		Dehedin		Ben-Dor		Covello		UKSH		Studie

(94-99, 104, 105, 107, 129, 130, 143, 148, 149, 153-155)

Tabelle 41 : Studienvergleich b

Studie	Greif	Wiegerinck		Fröhlich		Lauck		Kiramijyan		UKSH		Studie
	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	
n	461	55	178	674	845	101	43	66	467	189	111	n
Alter (Jahre)	81,09	K.A.	K.A.	x	x	81,8	82,3	81,3	82,9	81,9	81,7	Alter (Jahre)
Männlich (%)	44	K.A.	K.A.	x	x	63	58	50	51	38	51	Männlich (%)
STS-Score (%)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	6,3	7,1	9,8	8,5	6,7	5,6	STS-Score (%)
Euro-Score (%)	16,27	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	25,8	26,5	Euro-Score (%)
KHK (%)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	65	74	KHK (%)
Apoplex (%)	10	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	13	12	k.A.	k.A.	Apoplex (%)
Diabetes (%)	28	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	36	34	30	25	Diabetes (%)
NYHA I&II (%)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	14	21	K.A.	K.A.	28	40	NYHA I&II (%)
NYHA III&IV (%)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	94	87	71,9	60	NYHA III&IV (%)
COPD (%)	12	K.A.	K.A.	x	x	10	9	29	35	25	12	COPD (%)
Hypertonus (%)	77	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	89	94	89	92	Hypertonus (%)
AÖF (cm ²)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	0,7	0,7	0,69	0,67	0,72	0,7	AÖF (cm ²)
EF (%)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	52	60	53	53	s. Kategorien		EF (%)
GFR (ml/min)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	56,7	60	K.A.	K.A.	58	52	GFR (ml/min)
OP-Dauer (min)	131	120-167	97	x	x	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	65	45	OP-Dauer (min)

Anä-Dauer (min)	K.A.	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	120	110	Anä-Dauer (min)
KM-Mittel (ml)	171	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	121	133	107	87	KM-Mittel (ml)
ICU (d)	2,8	K.A.	K.A.	x	x	K.A.	K.A.	2,8	2,4	2 (1/3)	1 (1/2)	ICU (d)
Aufenthalt (d)	16,21	11,9-15	10	x	x	3	2	K.A.	K.A.	11	8	Aufenthalt (d)
30T Mortalität (%)	5	K.A.	5	x	x	3	0	10	5	9	4,5	30T Mortalität (%)
Mortalität (%)	5	K.A.	K.A.	x	x	3	0	27	18	24	10	Mortalität (%)
Schlaganfall (%)	2	K.A.	6	4	1	K.A.	K.A.	6	4	3	4	Schlaganfall (%)
Blutung (%)	12	K.A.	17			3	0	5	6	20	17	Blutung (%)
Gefäßkompl. (%)	7	K.A.	K.A.	8	16	4	7	37	30	21	23	Gefäßkompl. (%)
ANV (%)	1	K.A.	K.A.	kein U.	kein U.	7	9	15	9	8	9	ANV (%)
Rhythmusst. (%)	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	29	25	Rhythmusst. (%)
SM neu (%)	13	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	4	5	3	10	12	7,2	SM neu (%)
Konversionen (%)	0,86 (4)		2,2		6,3	K.A.	K.A.		12 (56)		4,5 (5)	Konversionen (%)
Delir (%)	K.A.	K.A.	5	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	5	4	Delir (%)
Follow Up	30d					30d		1 Jahr		4 Jahre	4 Jahre	Follow Up
	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GS	CS	GS	CS	
Studie	Greif	Wiegerinck		Fröhlich		Lauck		Kiramijyan		UKSH		Studie

(94-99, 104, 105, 107, 129, 130, 143, 148, 149, 153-155)

Tabelle 41 c: Studienvergleich c

Studie	Durand	Mayr		D'Errigo		Brecker		Petronio		UKSH		Studie
	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	
n	151	31	31	310	310	245	245	355	961	189	111	n
Alter (Jahre)	83,3	80	84	82	82,7	81.6	81.3	81.2	81.8	81,9	81,7	Alter (Jahre)
Männlich	41,10%	42%	58%	61,90%	64,50%	46.9%	49.6%	47%	46.7%	37,60%	50,50%	Männlich
STS-Score (%)	K.A.	4,3	5			5,2	5,3			6,7	5,6	STS-Score (%)
Euro-Score (%)	22,8	9,72	11,66	13,4	13,3	16,3	16,1	21	19	25,8	26,5	Euro-Score (%)
KHK (%)	K.A.	K.A.	K.A.	26	24	56	53	51	45	65	74	KHK (%)
Apoplex (%)	5	K.A.	K.A.					10	9	k.A.	k.A.	Apoplex (%)
Diabetes (%)	K.A.	K.A.	K.A.	29	29	24	25			30	25	Diabetes (%)
NYHA I&II (%)	K.A.	K.A.	K.A.	33	31					28	40	NYHA I&II (%)
NYHA III&IV (%)	76	77	71	67	69	79	79	70	74	72	60	NYHA III&IV (%)
COPD (%)	34	K.A.	K.A.	24	24			27	25	25	12	COPD (%)
Hypertonus (%)	70	K.A.	K.A.	17	18					89	92	Hypertonus (%)
AÖF (cm ²)	0,67	K.A.	K.A.	0,6	0,6	0,7	0,7			0,72	0,7	AÖF (cm ²)
EF (%)	56	K.A.	K.A.			53	52	52	51	s. Kategorien		EF (%)
GFR (ml/min)	K.A.	K.A.	K.A.	55	56					58	52	GFR (ml/min)
OP-Dauer (min)	136,60%	45	43	K.A.	K.A.	83	65	120	90	65	45	OP-Dauer (min)

Anä-Dauer (min)	K.A.	72	75	K.A.	K.A.					120	110	Anä-Dauer (min)
KM-Mittel (ml)	185,2	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	185	181			107	87	KM-Mittel (ml)
ICU (d)	2	2	4	3,5	2,9	2	2			2 (1/3)	1 (1/2)	ICU (d)
Aufenthalt (d)	8	7	8	K.A.	K.A.	9	9			11	8	Aufenthalt (d)
30T Mortalität (%)	7	K.A.	K.A.	5	4	5	4	7	6	9	5	30T Mortalität (%)
Mortalität (%)		K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	24	25	18	15	24	10	Mortalität (%)
Schlaganfall (%)	4	K.A.	K.A.	1	1	7	5			3	4	Schlaganfall (%)
Blutung (%)	23	K.A.	K.A.	38	32	36	34	25	20	20	17	Blutung (%)
Gefäßkompl. (%)	21	K.A.	K.A.	8	9			8 (major)	6 (major)	21	23	Gefäßkompl. (%)
ANV (%)	27	K.A.	6	25	28			23	16	8	9	ANV (%)
Rhythmusst. (%)	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.					29%	25%	Rhythmusst. (%)
SM neu (%)	5	K.A.	K.A.	15	19			22,50%	24,00%	11,60%	7,20%	SM neu (%)
Konversionen (%)	3	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.		5 (13)		0,33% (3)		4,5 (5)	Konversionen (%)
Delir (%)	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.	K.A.					5	4	Delir (%)
Follow Up	30d					2 Jahre		2Jahre	1Jahr	4 Jahre	4 Jahre	Follow Up
	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GA	CS	GS	CS	
Studie	Durand	Mayr		D'Errigo		Brecker		Petronio		UKSH		Studie

(94-99, 104, 105, 107, 129, 130, 143, 148, 149, 153-155)

7.2 Liste der Tabellen

	Seite
Tabelle 1: Echokardiographische Schweregrade der Aortenklappenstenose	6
Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappeninsuffizienz	21
Tabelle 3: Einteilung der Aortenklappenstenose	21
Tabelle 4: Einteilung der Mitralklappeninsuffizienz	22
Tabelle 5: Einteilung der Ejektionsfraktion	22
Tabelle 6: Einteilung des mittleren Druckgradientens über der Aortenklappe	22
Tabelle 7: Einteilung des Systolischen pulmonalarteriellen Drucks (MPG)	22
Tabelle 8: Einteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)	22
Tabelle 9: Erhobene Basisdaten	23
Tabelle 10: Laborwerte	23
Tabelle 11: TTE	24
Tabelle 12: Koronarangiographie	24
Tabelle 13: Basismedikamente	28
Tabelle 14: Anästhesiologische Parameter	28
Tabelle 15: Geschlecht und Habitus	33
Tabelle 16 Vorerkrankungen	34
Tabelle 17: Risiko-Scores	34
Tabelle 18 Präoperative Echokardiographische Parameter	87
Tabelle 19: Präoperative Koronarangiographie	35
Tabelle 20: Präoperative Laborwerte	88
Tabelle 21: Prozedurale Kriterien	36
Tabelle 22: Anästhesiologischer Parameter	37
Tabelle 23: Intraprozeduraler Anästhetika- und Flüssigkeitsverbrauch	38
Tabelle 24: Intraprozeduraler Medikamentenverbrauch zur Stabilisierung der Hämodynamik	38
Tabelle 25: Perioperative Vitalparameter	39
Tabelle 26: Konversionen	39
Tabelle 27: Postoperative Parameter	41
Tabelle 28 a und b: Postoperative Laborwerte	89-90
Tabelle 29: Postoperative Herzechokardiographie	42
Tabelle 30: Postoperative Komplikationen	42
Tabelle 31: VARC 2-Kriterien	91

Tabelle 32: Lernkurvenanalyse: perioperative Signifikanzunterschiede	44
Tabelle 33: Lernkurvenanalyse: perioperative Signifikanzunterschiede	44
Tabelle 34: Lernkurvenanalyse: perioperative Parameter	45
Tabelle 35: Bivariate Korrelation der präoperativen Signifikanzunterschiede	92
Tabelle 36: Bivariate Korrelation der perioperativen Signifikanzunterschiede	93-94
Tabelle 37: Univariate Varianzanalyse	47
Tabelle 38: Kaplan-Meier-Schätzung	94
Tabelle 39: Berechnung Ökonomischer Parameter	52
Tabelle 40: Cox Regressionsanalyse für n=300	95
Tabelle 41a-c: Studienvergleich	96-101

7.3 Liste der Abbildungen

Abbildung 1: Edwards Sapiens 3 Transkatheter Herzklappe (Copyright Edwards 29.05.19)	11
Abbildung 2: Zugangswege TAVI (Copyright swiss-heart-clinic 29.05.19)	11
Abbildung 3: Zugangswege TAVI am Herzen (Copyright Edwards 29.05.19)	11
Abbildung 4: Zeitstrahl der Datenerhebung	20
Abbildung 5: Darstellung perioperative Datenerhebung	30
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven: Überlebenszeit	48
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve auf 24 Monate (270 Tage) gekürzt	49
Abbildung 8: Hazard-Funktion	49
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve n = 200 mit Euro-Score Untergruppen	50
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve n = 200 für 30 Tage	51

7.4 Danksagung

Ich danke meinen Eltern, meiner Schwester und Holger dafür, dass sie mich in Zeiten der Dissertation unterstützt haben.

Ich danke Prof. Dr. Derk Frank für die ausgiebige Betreuung und die Überlassung des Themas. Ich danke meinen Mitbetreuern Dr. Jochen Renner und Dr. Helga Francksen für die Betreuung des anästhesiologischen Teils meiner Dissertation und die Möglichkeit der Veröffentlichung.

Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. Norbert Frey und allen Mitarbeitern der Klinik für Kardiologie. Insbesondere unseren Vorgängerinnen Nora Krau, Nora von Ingersleben und Wiebke Köhler danke ich für die Einarbeitung in die Studienbetreuung. Ich danke Doreen Brehm, Gabriele Brunke und allen Laborant*innen für die Mithilfe. Außerdem danke ich Dr. Stephan Ernst für die Einführung in die Welt der Anästhesie-Protokolle und Mandy Drebold für den letzten Schliff.

Besonders danke ich Dieter Hinzmann für die unzähligen Datensätze, die er für mich extrahieren und retten musste und Sandra Freitag-Wolf für die Betreuung der statistischen Arbeit.

7.5 Veröffentlichungen

Poster

28. Herbsttreffen des wissenschaftlichen Arbeitskreises Kardioanästhesie in Fulda
27.-29.11 2015 **Kontinuierliche analgosedierung im Vergleich zu total intravenöser Anästhesie bei Patienten zu transfemoralem Aortenklappenersatz**
H. Francksen, **A. Tesdorpf**, A. Carstens, D. Frank, R. Petzina, J. Renner
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Vorgetragen durch H. Francksen

Abstract

Anästhesiologie und Intensivmedizin 2015 Ausgabe September
Postoperative cerebro- und kardiovaskuläre Komplikationen bei Patienten zu transfemoralem Aortenklappenersatz unter Analgosedierung und unter TIVA in Abhängigkeit vom Logistischen Euroscore
H. Francksen, **A. Tesdorpf**, A. Carstens, R. Petzina, D. Frank, J. Renner
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Postervortrag

81. Jahrestagung der Gesellschaft für Kardiologie – 11.04.2015
Outcomes in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) comparing general anesthesia versus local anesthesia plus mild sedation
A. Tesdorpf, H. Francksen, S. Freitag-Wolf, R. Petzina, G. Lutter, J. Renner, N. Frey, D. Frank (Kiel)

Paper

Health Science Reports 2019;2(1):e95. Epub 2019/01/31
A retrospective study of conscious sedation versus general anaesthesia in patients scheduled for transfemoral aortic valve implantation: A single center experience.
Renner J, **Tesdorpf A**, Freitag-Wolf S, Francksen H, Petzina R, Lutter G, et al.