

Aus dem Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität
Tübingen
Robert Bosch Krankenhaus
Abteilung für Herz und Gefäßchirurgie Stuttgart

**Die Thrombozytenaggregationshemmung bei Patienten
nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation im
mittelfristigen Follow-up**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Sandica, Alina-Georgiana, geb. Vaceanu

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U.F. Franke

2. Berichterstatter: Professor Dr. C.Schlensak

Tag der Disputation: 23.05.2022

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Einführung	6
1.2. Die Aortenklappe	7
1.3. Die Aortenklappenstenose	7
1.3.1. Ätiologie	7
1.3.2. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose	9
1.3.3. Klinik und Prognose	10
1.3.4. Diagnostik der Aortenklappenstenose	11
1.3.5. Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose	15
1.3.5.1. Konservative Therapie	15
1.3.5.2. Interventionelle Ballonvalvuloplastie	15
1.3.5.3. Chirurgische Therapie	16
1.3.6. Prothesentypen der vorliegenden Studie	19
1.3.6.1. Ballonexpandierbare Prothesen	19
1.3.6.2. Selbstexpandierende TAVI-Prothesen	20
1.3.7. Komplikationen nach TAVI	21
1.3.7.1. VARC-Kriterien / VARC-2 Kriterien	21
1.4. Die antithrombozytäre Therapie	23
1.4.1. Thrombozytenaggregationshemmer	24
1.5. Ziel der Arbeit	29
2. Material und Methode	31
2.1. Patientenkollektiv und Untersuchungsgruppen	31
2.2. Datenerfassung	32
2.3. Quantifizierung der Symptomatik und Risikostratifizierung	34
2.3.1. NYHA Klassifikation	34
2.3.2. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore)	34
2.3.3. The Society of Thoracic Surgeons Score (STS Score)	35
2.4. Studiendesign	36
2.5. OP-Technik	38
2.5.1. Durchführung der transapikalen Aortenklappenimplantation	39
2.5.2. Durchführung der transfemorale Aortenklappenimplantation	40
2.5.3. Durchführung der transaortalen Aortenklappenimplantation	41
2.6. Statistische Auswertung	41
3. Ergebnisse	42
3.1. Unmatched Analyse	42
3.1.1. Vergleich der demographischen Daten	42
3.1.2. Vergleich der intraoperativen Daten	45
3.1.3. Vergleich der postoperativen Daten	46
3.1.4. Komplikationen	47
3.1.5. Mortalität	50

3.1.5.1.	Krankenhaus Mortalität	50
3.1.5.2.	6 Monate Mortalität	50
3.1.5.3.	1 Jahr Mortalität	51
3.1.5.4.	5 Jahre Mortalität	52
3.1.6.	Rehospitalisierung	53
3.1.6.1.	Rehospitalisierung aus kardialen Gründen	54
3.1.6.2.	Rehospitalisierung wegen Blutungen	55
3.1.6.3.	Rehospitalisierung wegen neurologischer Ereignisse	56
3.2.	Matched Pair Analyse	57
3.2.1.	Vergleich der demographischen Daten für beide Gruppen Nach Matched Pair	57
3.2.2.	Vergleich der intraoperativen Daten für beide Gruppen nach Matched Pair	59
3.2.3.	Postoperativer Verlauf nach Matched Pair	60
3.2.4.	Mortalität nach Matched Pair	63
3.2.4.1.	Krankenhaus Mortalität	63
3.2.4.2.	6 Monate Mortalität	63
3.2.4.3.	1 Jahr Mortalität	64
3.2.4.4.	5 Jahre Mortalität	64
3.2.5.	Rehospitalisierung	65
3.2.5.1.	Rehospitalisierung aus kardialen Gründen	65
3.2.5.2.	Rehospitalisierung wegen Blutungen	66
3.2.5.3.	Rehospitalisierung wegen neurologischer Ereignisse	66
4.	Diskussion	68
4.1	Patientengruppen und Matched-Pair analyse	68
4.2	Präoperative Parameter	71
4.3	Intraoperative Daten	71
4.4	Postoperativer Verlauf	72
4.5	Limitation der Studie	81
5.	Zusammenfassung	83
6.	Literaturverzeichnis	85
7.	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	91

Abkürzungsverzeichnis

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BMI	Body Mass Index
CCS-Klasse	Canadian Cardiovascular Society Angina Classification
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CW-Doppler	Continuous Wave-Doppler
DPT	Duale (ASS und Clopidogrel) Plättchenhemmung Gruppe
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiographie
FFP	Fresh Frozen Plasma, gefrorenes Frischplasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLM	Herz-Lungen-Maschine
LV	linker Ventrikel
LVEDP	enddiastolischer linksventrikulärer Füllungsdruck
IVS(D)	Interventrikuläre Septumdicke
NYHA	New York Heart Association
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
p_{max}	maximaler Gradient
p_{mean}	mittlerer Gradient
PW-Doppler	Pulsed Wave-Doppler
SPT	Single (ASS oder Clopidogrel) Plättchenhemmung Gruppe
SR	Sinusrhythmus
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
VARC	Valve Academic Research Consortium
Vgl.	Vergleich
VHF	Vorhofflimmern
V_{max}	maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe
Vs.	Versus

1. Einleitung

1.1. Einführung

Die kalzifizierte Aortenklappenstenose (AS) ist bei Patienten älter als 65 Jahre in Europa und Nord Amerika das häufigste erworbene Klappenvitium mit einer Prävalenz von 2-7% (Stewart et al. 1997), (Daniel et al. 2006). Die Aortenklappenstenose ist häufiger bei Männern und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Patientenalter an.

Als Therapie der Wahl bei hochgradiger, symptomatischer AS gilt der chirurgische Aortenklappenersatz mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Entsprechend der ESC-Leitlinie, Version 2017 besteht für diese Patienten eine I B Indikation mit prognostischer Indikation (Baumgärtner et al. 2017). Die ACC/AHA-Leitlinie, Version 2020 besteht für symptomatische Patienten eine 1A Indikation (Otto et al. 2020).

Trotzdem haben Lung et al. in einer europaweiten Befragung 2005 festgestellt, dass mehr als 30% der Patienten, die eine symptomatische AS hatten, aufgrund eines hohen Alters und/oder schlechter LV-Funktion abgelehnt wurden, obwohl der Aortenklappenersatz die einzige Therapiemöglichkeit gewesen wäre (Lung et al. 2005). Insbesondere zur Therapie der Hochrisikopatienten, die chirurgisch als inoperabel gelten, wurden bereits Anfang der 90er Jahre die ersten tierexperimentellen Versuche der kathetergestützten Aortenklappen-Implantation unternommen (Anderson et al. 1992).

Alain Cribier hatte im Jahr 2002 die erste erfolgreiche Implantation einer solchen Aortenklappe (AK) bei einem 57-jährigen Patienten mit einer hochgradigen AS in kardiogenem Schock durchgeführt (Cribier et al. 2002). Seitdem wurden zahlreiche völlig verschiedene Herzklappenprothesen für eine kathetergestützte Implantation entwickelt. Die Implantationszahlen weisen ein zweistelliges jährliches Wachstum auf. Inzwischen sind diese kathetergestützten Aortenklappenimplantationen

hinsichtlich ihrer Sicherheit und Haltbarkeit für viele Patienten mit einem Aortenklappenvitium als gleichwertig anzusehen (Partner-3-Trial) (Mack et al. 2019).

1.2. Die Aortenklappe

Die AK trennt den linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) von der Aorta. Die normale AK besteht aus drei halbmondförmigen Taschen: die Valvulae semilunaris posterior, dextra und sinistra. Die Benennung der Taschenklappen und Sinus erfolgt analog zu den entspringenden Koronararterien. Histologisch entsprechen diese Taschenklappen Endokard-Duplikaturen. In der Mitte des freien Randes der auch Cuspe genannten Valvula semilunaris befindet sich der sogenannte Nodus-Arantii. Dieser stellt eine Gewebsverdickung dar und dichtet die einzelnen Taschen zusätzlich ab. Der Besitz elastischer Fasern erleichtert die radiale Ausdehnung der Segel ohne während des Herzzyklus zu prolabieren (Cohn LH 2007). Die Funktion der AK besteht in der Realisierung eines ausschließlich antegraden Blutstromes bei möglichst geringem Widerstand.

1.3. Die Aortenklappenstenose

Eine AS besteht, wenn die Klappenöffnungsfläche (normal 3,0-4,0 cm²) reduziert ist. Der durch die Reduktion bedingte Widerstandsanstieg an der verengten Klappe bedingt eine Druckbelastung des linken Ventrikels (LV).

1.3.1. Ätiologie

Die Aortenklappenstenosen kommen als angeborene und erworbene Formen vor.

Bei den **angeborenen Formen** sind 3 Typen beschrieben: subvalvuläre, valvuläre und supralvalvuläre Aortenstenose. Bei Patienten mit angeborener uni- oder bikuspidaler AK treten Kalzifikationen sehr häufig auf. Die konsekutive Stenose wird meist in der fünften bis siebenten Lebensdekade operationswürdig. Unikommissurale Klappen werden schneller betroffen (Subramania et al. 1984).

Die **erworbenen Formen** sind in ca. 80 % degenerativ verkalkend (Lung et al.2003), in etwa 11 % rheumatisch bedingt oder treten nach Radiatio (Heidenreich et al. 2003) und selten bei Ochronose (Hangaishi et al.1998) auf.

Die degenerativ verkalkende AS des älteren Menschen oder primär-degenerative AS wird durch eine progressive Fibrokalzifizierung und Verdickung der Aortenklappensegel beschrieben, welche über Jahre eine Abnahme der Klappenbeweglichkeit verursachen kann. Die Klappe ist trikuspid, die Kalzifikation beginnt im Bereich des Anulus und schreitet von der Basis bis zu den freien Klappenrändern fort. Auch die Sinus valsalvae und die Aorta ascendens können betroffen sein. Der Mechanismus ist ähnlich wie bei der Atherosklerosis und hat die gleichen Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus (Brien et al.2002), (Rajamannan et al.2003), (Otto et al.1999). Otto et al. haben die zellulären und molekularen Faktoren, welche für diesen Prozess verantwortlich sind, untersucht. Bei den frühen Läsionen konnte ein aktiver entzündlicher Prozess nachgewiesen werden, der viele Ähnlichkeiten zur Arteriosklerose mit Lipidablagerungen, Makrophagen- und T-Zell-Infiltration und Basalmembranstörungen aufweist. Unterschiedlich sind eine führende Mineralisierung und der Nachweis von glatten Muskelzellen (Abbildung 1) (Otto et al. 1994).

Die rheumatische AS ist selten eine isolierte Erkrankung. Sie ist meist kombiniert mit einer Aorteninsuffizienz (AI) und einem Mitralvitium. Die Prävalenz ist in den Entwicklungsländern am höchsten (Lung et al.2011),(Lindman et al.2016). Die rheumatische Stenose ist charakterisiert durch eine Verkleinerung der Klappenöffnung und durch eine Verschmelzung der Klappensegel und eine Fusion aller drei Kommissuren. Die Klappe verdickt später nach rezidivierender rheumatischer Valvulitis.

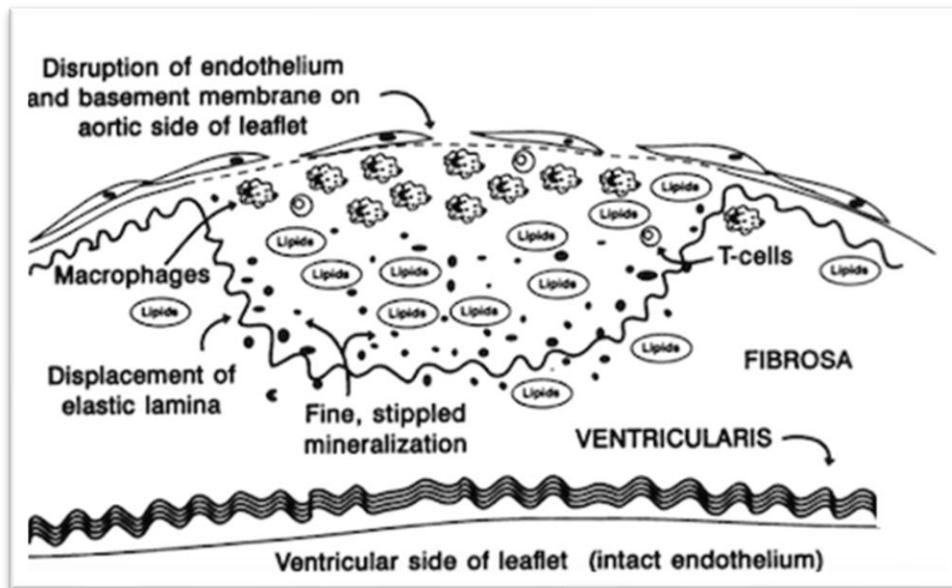


Abbildung 1: Die schematische Darstellung der frühen Läsionen der AS nach Otto CM et al. 1994

Die Ochronose ist eine seltene genetische Erkrankung infolge eines konstitutionellen Mangels an Homogentisinsäureoxidase. Der Enzymdefekt verursacht die Akkumulation von Homogentisinsäure im Bindegewebe, was eine Zerstörung des Bindegewebes mit verschiedenen Systemstörungen zur Folge hat. Die kardiovaskuläre Ochronose betrifft die Herzklappen und ist vor allem am Aorten- und Mitralklappenring ausgeprägt.

1.3.2. Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Die Kalzifikation der AK führt zu einer eingeschränkten Mobilität und die zusätzlichen Verkalkungen der Segel führen zur Reduktion der Öffnungsfläche. Die Reduktion der Klappenöffnungsfläche bedingt eine Druckbelastung des linken Ventrikels mit kompensatorischer, konzentrischer LV-Hypertrophie bei normalem LV-Volumen. Die linksventrikuläre Pumpfunktion ist für längere Zeit normal und die Hypertrophie führt zur diastolischen Dysfunktion mit erhöhtem LVEDP (Abbildung 2).

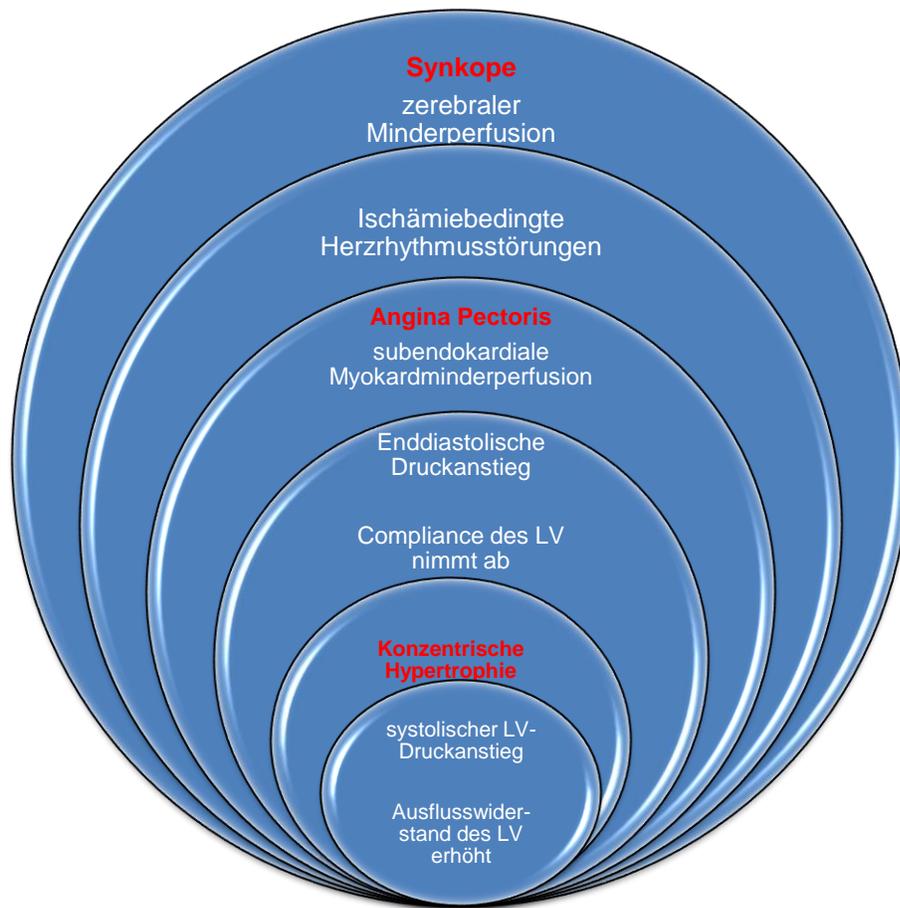


Abbildung 2: Pathophysiologie der Aortenklappenstenose und die zugehörige klinische Symptomatik

1.3.3. Klinik und Prognose

Die AS verursacht keine spezifischen Frühsymptome. Die klassische Symptom-Trias besteht aus Angina pectoris (35 - 60%), Dyspnoe (50%) und Synkopen (15 %) (Abbildung 3). Die Beschwerden treten in der Regel erst auf, wenn die Stenose hochgradig ist: bei einer Aortenklappenöffnungsfläche unter 1 cm², einem mittleren systolischen Gradienten größer als 40 mmHg oder einem systolischen peak-to-peak Gradienten größer als 50 mmHg. Ohne Therapie nimmt die Überlebensrate bei symptomatischen Patienten sehr schnell ab. Die Zeitspanne von Beginn der Symptomatik bis zum Tod beträgt abhängig von der klinischen Symptomatik

durchschnittlich 5 Jahre bei Angina pectoris, 3 Jahre bei Synkopen und nur noch 2 Jahre bei manifester Herzinsuffizienz (Ross et al. 2006) (Abbildung 3).

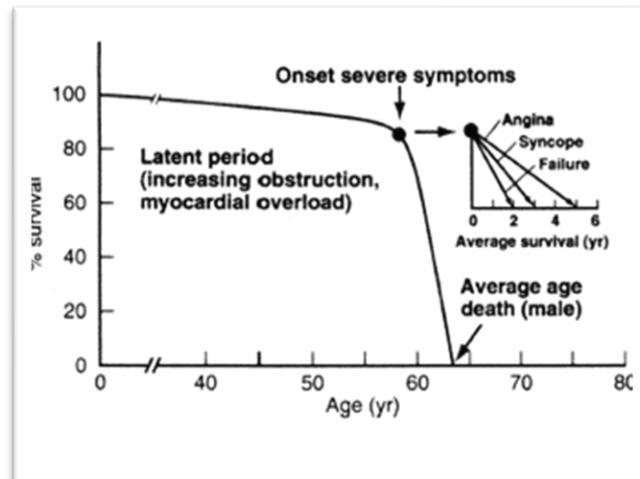


Abbildung 3: Symptome und natürlicher Verlauf bei Patienten mit AS nach Ross et al. 2006

Die Überlebensrate betrug in der Beobachtungsstudie von Varadarajan P et al. an 453 Patienten mit einer AS nach 1 Jahr 62%, nach 5 Jahren 32% und nach 10 Jahren 18% (Varadarajan et al. 2006).

1.3.4. Diagnostik der Aortenklappenstenose

Die AS wird häufig vor Symptombeginn durch Auskultation diagnostiziert. Typisch für die Aortenstenose ist ein systolisches Schwirren im 1-3. ICR rechts parasternal mit Ausstrahlung in die Karotiden. Die „klassische“ Pulsqualität ist der Pulsus parvus et tardus als ein Zeichen für eine hochgradige Aortenklappenstenose.

Im **EKG** findet sich ein Indifferenztyp oder Linkstyp. Als Ausdruck der Hypertrophie imponiert ein Sokolow-Lyon-Index $> 3,5$ mV und häufig eine linkspräkordiale T-Negativierung (V4-6).

Im **Röntgenbild** können eine Vergrößerung des linken Ventrikels, eine

poststenotische Dilatation der Aorta oder Klappenkalk sichtbar sein. Im Stadium der Dekompensation sind eine Linksherzverbreiterung und vor allem eine Lungenstauung sichtbar.

Transthorakale und transösophageale Echokardiographie

Die Echokardiographie zählt zu den sicheren, effektiven und strahlenfreien Untersuchungsmethoden. Mit dieser Untersuchung werden 1. **Ätiologie** und Schweregrad der AS, 2. **Morphologie** der AS und 3. **LV-Volumen, -Hypertrophie und -Funktion** erfasst (Franke et al. 2006). Trotz normaler LV-Funktion liegt bei einem Teil der Patienten mit konzentrischer LV-Hypertrophie eine diastolische Dysfunktion vor mit einem steiferen und schlechter dehnbareren Myokard des linken Ventrikels. Die Sterblichkeit ist bei diesen Patienten erhöht (Mihaljevic et al. 2008), (Gjertsson et al. 2005).

Die Klappenöffnungsfläche kann entweder durch Planimetrie oder Kontinuitätsgleichung bestimmt werden. Die Gradientenberechnung erfolgt nach der Bernoulli-Gleichung (Formel 1).

$$\mathbf{KÖF_{eff} = ALVOT \times VTILVOT / VTISTenose}$$

Formel 1: Berechnung der effektiven Klappenöffnungsfläche (KÖF_{eff} – Effektive KÖF, ALVOT - Fläche des Ausflusstrakts, VTI LVOT - Geschwindigkeits-Zeit-Integral im Ausflusstrakt, VTISTenose - Geschwindigkeits-Zeit-Integral in der Stenose .

Die Kontinuitätsgleichung ist bei „Low-Gradient“-Aortenklappenstenosen sowie bei eingeschränkter LV-Funktion nur eingeschränkt zu verwenden, da sie falsch positive Ergebnisse liefern kann. Zur Differenzierung einer relevanten AS werden diese Patienten unter Dobutamin-Test mit 5-20 µg/kg/min untersucht (Nishimura et al. 2002) (Abbildung 4).

Die direkte Planimetrie (Abbildung 5) ist die Domäne der transösophagealen

Echokardiographie (TEE). Die Aortenklappe kann vom Kurzachsenschnitt bei ca. 60° dargestellt und exakt die größte Öffnungsfläche in der Systole gemessen werden. Bei massiven Klappenverkalkungen ist diese Methode häufig nicht anwendbar .

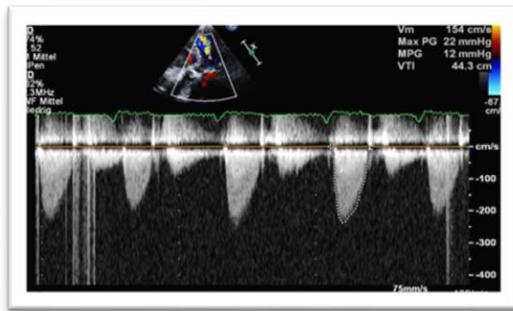


Abbildung 4: Messung des mittleren Gradienten durch CW-Doppler bei einer Patientin mit hochgradig reduzierter LV-Funktion



Abbildung 5: Planimetrische Bestimmung der Klappenöffnungsfläche im TEE bei 60°

Die AS wird in drei Stufen graduiert (Tabelle 1).

Tabelle 1: Schweregrade der Aortenklappenstenose (KÖF-Klappenöffnungsfläche)

	KÖF	Mittlerer Druckgradient	Flussgeschwindigkeit
Leichtgradige AS	>1,5 cm ²	<25 mmHg	<3m/s
Mittelgradige AS	1-1,5 cm ²	25-40 mmHg	3-4m/s
Hochgradige AS	<1,5 cm ²	>40 mmHg	>4m/s

Bei der AS mit niedrigem Gradienten (mittlerer Druckgradient <40 mmHg) und einer Aortenklappenöffnungsfläche $< 1,0$ cm² kann der Schweregrad nicht sicher eingeordnet werden. Seit 2017 stellen die Leitlinien den Schlagvolumenindex und die EF ins Zentrum der weiteren Klassifizierung (Baumgartner et al. 2017).

Linksherzkatheteruntersuchung und Ventrikulographie

Obwohl die Echokardiographie gut validiert ist, bleibt die Herzkatheteruntersuchung der Goldstandard zur Messung des Druckgradienten über der AK. Die Indikation zur retrograden Sondierung bei schwerer Verkalkung der AK sollte, wegen des Embolierisikos (22%) sorgfältig gestellt werden (Omran et al. 2003). Aus diesen Gründen empfehlen die ESC-Leitlinien den hämodynamischen Schweregrad der Stenose bei symptomatischen Patienten nur dann invasiv zu beurteilen, wenn andere Untersuchungen nicht schlüssig sind. Die simultane Messung des Druckes vor und nach der AK erbringt die genaueste Beurteilung der AS. Alternativ kann auch der sogenannte Rückzugsgradient die AS sicher beurteilen. Die Koronarangiographie vervollständigt die Untersuchung zum Ausschluss von hämodynamisch relevanten Stenosen, die präoperativ oder simultan zu versorgen wären.

Computertomographie und Kardio-MRT

Die Echokardiographie kann nicht bei allen Patienten (COPD, Adipositas) signifikante Ergebnisse erbringen. Bei der transthorakalen Echokardiographie werden die Messungen durch eingeschränkte Schallfenster erschwert, so dass ergänzende Diagnostikverfahren notwendig werden. Die modernen CT-Geräte ermöglichen die planimetrische Bestimmung der Klappenöffnungsfläche und können das Ausmaß der Aortenklappenverkalkung bestimmen (Bouvier et al.2006).

Mit einer Sensitivität von 78% und einer Spezifität von 89% kann auch die Kardio-MRT zur Bestimmung der Klappenöffnungsfläche mittels Planimetrie bei stark

verkalkten Klappen herangezogen werden (Kupfahl et al.2004).

1.3.5. Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

1.3.5.1. Konservative Therapie

Patienten mit einer asymptomatischen leicht oder mittelschweren AS brauchen keine spezielle Therapie außer einer regelmäßigen Kontrolluntersuchung. Patienten mit Zeichen der Herzinsuffizienz können medikamentös nur symptomatisch behandelt werden. Die medikamentöse Behandlung erzielt keine Lebenszeitverlängerung und stellt damit keine Alternative dar (Varadarajan et al.2006), (Cowell et al.2005) (Abbildung 6).

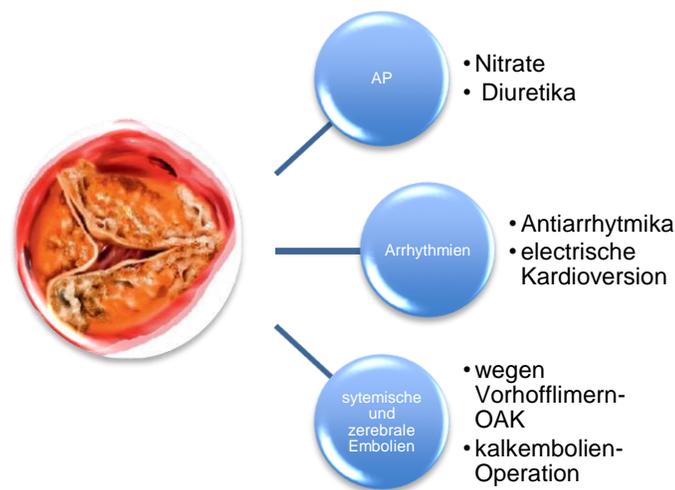


Abbildung 6: Konservative Therapie (AP-angina pectoris, OAK-orale Antikoagulation)

1.3.5.2. Interventionelle Ballonvalvuloplastie

Als Alternative zur chirurgischen Behandlung für die AS berichteten in 1986 Cribier et al. in Europa und McKay et al. in den USA über die Ballonvalvuloplastie (Cribier et al.1986). Während dieser Prozedur wird die stenosierte, verkalkte AK mit Hilfe eines Ballonkatheters dilatiert. Die Symptomatik bessert sich, weil sie zu einer Zunahme der Klappenöffnungsfläche führt und den Druckgradienten über der

Klappe senkt (Akdeniz et al.2011), (Sack et al.2008).

Die Restenoserate liegt bei der Ballonvalvuloplastie zwischen 65-77% innerhalb von 6 Monate (Kuntz et al.1991). Aus diesem Grund kann diese Prozedur nach den aktuellen Leitlinien nur bei hämodynamisch instabilen Hochrisikopatienten als palliative Therapiemöglichkeit und als „Bridging to surgery“ (Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/ konventioneller Aortenklappenersatz) eingesetzt werden (Klasse IIb, Evidenzgrad C) (Baumgärtner et al. 2017).

1.3.5.3. Chirurgische Therapie

Der operative Aortenklappenersatz stellt heutzutage den Goldstandard in der Therapie der schweren, symptomatischen AS dar.

Geschichte des Aortenklappenersatzes

Noch 1931 sagte Paul Dudley White "Es gibt keine Therapie für die AS". Hufnagel implantierte 1952 als erster ein Kugelventil in die deszendierende Aorta, um eine AI zu behandeln (Hufnagel et al.1953). Erst die Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation machte die Korrektur dieses Klappenvitiums unter direkter Sicht möglich. Die erste Implantation einer solchen „Caged Ball Valve“ in Aortenklappenposition erfolgte im März 1960 durch Harken (Harken et al. 1960).

Konventioneller Aortenklappenersatz

Seit 1960 gibt es eine ständige Weiterentwicklung der Aortenklappenprothesen. Es gibt zwei Arten von Prothesen: die biologischen und die mechanischen Klappenprothesen. Als Vorteil gilt die längere Haltbarkeit und fehlende Degeneration mechanischer Klappenprothesen; der Nachteil ist eine hohe thrombogene Aktivität, weshalb Patienten mit mechanischem Klappenersatz lebenslang eine orale Antikoagulation einnehmen müssen (Rahimatoola et al. 2010), (Butchart et al.1991).

Biologische Klappenprothesen haben nur ein geringes thrombogenes Risiko, die Limitation der biologischen Klappen jedoch ist ihre begrenzte Haltbarkeit. Die bekannt geringere Funktionsdauer der Bioprothesen liegt in einer strukturellen Klappendegeneration begründet. Die strukturelle Klappenfunktionsstörung ist je nach Modell unterschiedlich ausgeprägt. Im Unterschied zur nativen Klappe nimmt die Geschwindigkeit der Kalzifikation einer biologischen Klappenprothese mit steigendem Alter der Patienten ab (Welke et al. 2011).

Kathetergestützter Aortenklappenersatz

Durch neue Technologien wurde seit 1992 eine neue Klappenform entwickelt, die mittels eines Katheters implantiert wird (Anderson et al.1992). Im Jahre 2000 erfolgte durch Bonhoeffer die erste interventionelle Klappenimplantation mittels Katheter im Menschen in Form eines Pulmonalklappenersatzes (Bonhoeffer et al. 2000). Die erste AK aus Rinderperikard, die in einen Stent eingenäht war, wurde 2002 über einen retrograden transseptalen Weg durch die Vena femoralis implantiert (Cribier 2002). Wenig später wurde ein retrograder Zugang etabliert, welcher weniger Komplikationen mit sich brachte (Hanzel et al.2005), (Webb et al. 2006).

Seit 2007 befindet sich die Methode in routinemäßiger klinischer Anwendung mit kontinuierlich steigenden Implantationszahlen. Die Studiendaten zur TAVI zeigen, dass die Methode eine sichere Therapie für Hochrisiko-Patienten mit einer geringen Mortalitätsrate darstellt. Der Führungsdraht wird nach Punktion der Arteria femoralis über die Arteria iliaca, die Aorta descendens und den Aortenbogen bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die Implantation wird nach vorheriger Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Bei fehlender Zugangsmöglichkeiten via Femoralarterien, aufgrund einer schweren pAVK oder eines geringen Gefäßdurchmessers ist seit 2006 die AK-Implantation mittels einer Minithorakotomie transapikal möglich (Lichtenstein et al. 2006).

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und Deutsche Gesellschaft für

Herz und Thoraxchirurgie (DGTHG) hat 2020 ein neues Positionspapier herausgegeben, in dem einheitliche Qualitätsstandards für TAVI-Eingriffe formuliert wurden. Ein kathetergestützter Klappenersatz sollte nur in einem Hybridsaal einer Klinik mit eigener herzchirurgischer Abteilung durchgeführt werden Die gleichzeitige Anwesenheit von Herzchirurg, Kardiologe, Anästhesist und Kardiotechniker ist notwendig, da das Management von potentiellen Komplikationen die sofortige fachliche Kompetenz erforderlich macht (Kuck et al. 2020)

Indikation für den Einsatz der kathetergeführten Aortenklappenimplantation

Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS) sind folgende Operationsindikationen bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer AS definiert (Baumgartner et al 2017), (Tabelle 2).

Tabelle 2: TAVI (Transcatheter aortic valve implantation) Indikation nach ESC/EACTS-Leitlinien (Baumgartner et al.2017)

Indikation zur TAVI		
TAVI sollte nur von einem interdisziplinären Herzteam durchgeführt werden, welches aus Kardiologen, Kardiochirurgen und anderen Spezialisten besteht.	I	C
TAVI ist indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer AS, die nach Beratung im Herzteam nicht für einen konventionellen AKE geeignet sind, bei denen in Anbetracht der Komorbiditäten eine Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich ist und eine Lebenserwartung von mehr als einem Jahr gegeben ist.	I	B

Tabelle 2 (fortsetzung)

Indikation zur TAVI		
TF-TAVI sollte bei Hochrisikopatienten (STS oder EuroSCORE II > 4% oder log. EuroSCORE I > 10%) mit schwerer, symptomatischer AS erwogen werden, die zwar auch für eine Operation geeignet wären, aber für welche die TAVI vom Herzteam aufgrund des individuellen Risikoprofils und der anatomischen Gegebenheiten favorisiert wird.	I	B

1.3.6. Prothesentypen der vorliegenden Studie

Für TAVI gibt es bereits zahlreiche verschiedene Prothesentypen zur Verfügung. Es werden hier nur die für die vorliegende Arbeit relevanten Prothesentypen näher beschrieben.

1.3.6.1. Ballonexpandierbare Prothesen

Edwards SAPIEN® (Edwards, Irvine, CA, USA)

Die Klappenprothesen der Firma Edwards können sowohl antegrad (transapikal), als auch retrograd (transfemoral, transaxillär oder transaortal) eingesetzt werden. Die Klappenprothesen bestehen aus einem ballonexpandierenden Stent und einer Glutaraldehyd-fixierten, bovinen Perikardklappe; die gleiche, die sich bereits in den Perimount-Prothesen für den konventionellen Aortenklappenersatz befindet.

Das System liegt aktuell in 3 Versionen vor:

- a. SAPIEN XT: Cobalt-Chrom Stent, (Größe: 23mm, 26mm, 29mm)
- b. SAPIEN 3: Cobalt-Chrom Stent, (Größe: 20mm, 23mm, 26mm, 29mm)
- c. SAPIEN 3 Ultra: Cobalt-Chrom Stent, (Größe: 20mm, 23mm, 26mm, 29mm)

Das neue Stent Design für Sapien XT und die außenliegende Polyethylen-terephthalat-Dichtmanschette dienen der Minimierung von paravalvulären Lecks (Abbildung 7). Die native AK bleibt in situ. Die Prothesen werden mit Hilfe eines Ballons entfaltet. Der Durchmesser des Einführungskatheters beträgt 18-22 French.

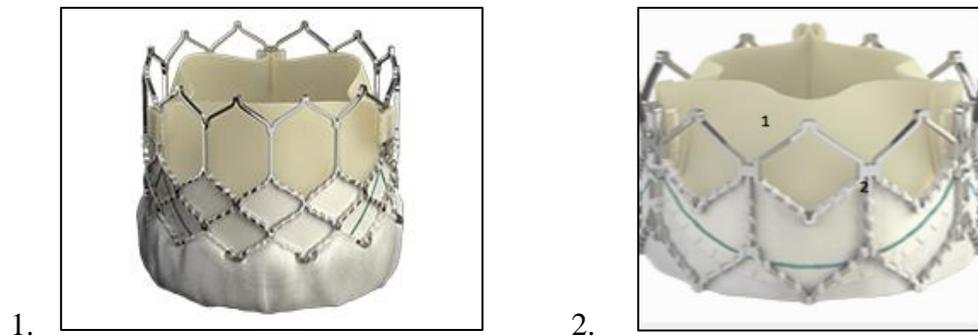


Abbildung 7: 1. Edwards Sapien 3 Transkatheter-Herzklappe, 2. Sapien XT Transkatheter-Herzklappe (1- Bovin Perikardgewebe, 2 - Cobalt-Chrom Stent).
(<https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/transcatheter>)

1.3.6.2. Selbstexpandierende TAVI-Prothesen

Medtronic CoreValve™ (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)

Die Core-Valve-Prothese der Firma Medtronic besteht aus einem selbstexpandierenden Nitinolstent mit einer Schweineperikardklappe. Die Prothese ist nur für den retrograden (transfemoral, transaxillär oder transaortal) Zugang vorgesehen. Der Stent hat eine kelchförmige Form am breiten distalen Ende mit zusätzlicher Verankerungsmöglichkeit in der Aorta. Der Durchmesser des Einführungskatheters beträgt 18 French (Außendurchmesser). Es gibt vier Klappengrößen: 23 mm, 26 mm, 29 mm und 34 mm.

JenaValve-Prothese

Die JenaValve-Prothese besteht aus porcinem Perikard innerhalb eines selbstexpandierbaren Nitinolstents. Die Prothese ist repositionierbar und kann auch zurückgezogen werden. Die Ausrichtung der Prothese erfolgt entsprechend der anatomischen Gegebenheiten. Der Fixierungsmechanismus an den nativen Klappensegeln macht die Klappe auch für Patienten mit isolierter AI verwendbar. Die Prothese wird transapikal implantiert und ist in 23 mm, 25 mm und 27 mm Größen erhältlich.

1.3.7. Komplikationen nach TAVI

Unter den operativen Komplikationen, die bei einer TAVI auftreten können, stehen Gefäßverletzungen, Schrittmacherpflichtigkeit, Blutungen, neurologische Ereignisse und Prothesendysfunktionen im Vordergrund. Die Beschreibung wurde durch die Valve Academic Research Consortium (VARC) -Kriterien differenziert.

1.3.7.1. VARC-Kriterien / VARC-2 Kriterien

Um die Komplikationen nach TAVI in allen Studien gleichartig zu erfassen, wurden spezifische Kriterien für TAVI-Studien erarbeitet. Das Valve Academic Research Consortium (VARC) hat seit 2009 zwölf standardisierte, klinische Kriterien zur Komplikations- und Sicherheitsanalyse für Studien definiert, um die klinischen Untersuchungen weltweit besser vergleichen zu können. Das VARC legte 2011 klinische Ereignisse und relevante Endpunkte fest (Gurvitch et al.2011). Die überarbeiteten, 2013 veröffentlichten, VARC-2-Kriterien haben zusätzlich Erregungsleitungs-störungen, Arrhythmien und sonstige Komplikationen, einschließlich der zuvor nicht kategorisierten, relevanten unerwünschten Ereignisse aufgenommen (Kappetein et al.2013). In der Tabelle 3 sind diese klinischen

Endpunkte erläutert.

Tabelle 3: VARC2-Kriterien (Gurvitch et al. 2011), (Kappetein et al. 2013) Modified Rankin Scale: Standardisierte Maßzahl, die den Grad der Behinderung nach einem stattgehabten Hirninfarkt klassifiziert (0=Keine Symptome bis 6= Tod infolge des Hirninfarktes)

Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> - intraprozedural und 72 Stunden postoperative - Todesursache
Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> - signifikanter Anstieg der myokardialen Biomarker - Kontrolle 12, 24 und 72 h postoperativ - tägliche Bestimmung bis Abfall
Stroke	<ul style="list-style-type: none"> - Hämorrhagisch - Ischämisch - TIA - Quantifizierung mittels modifizierter Rankin Scala
Blutungskomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - unterteilt nach den Kriterien des Bleeding Academic Research Consortium (BARC) <ul style="list-style-type: none"> a) Life-threatening Bleeding <ul style="list-style-type: none"> - tödliche Blutung BARC Typ 5 - Organblutung BARC Typ 3b und 3c - hypovolämischer Schock wegen Blutung BARC Typ 3b - Hb-Abfall oder mehr als 4 EK's als Transfusion BARC Typ 3b b) Major Bleeding <ul style="list-style-type: none"> - Hb-Abfall oder 2-3 EK's als Transfusion c) Minor Bleeding <ul style="list-style-type: none"> - Hämatom in der Leiste BARC Typ 2 oder 3a
Akutes Nierenversagen	
Gefäß-Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Major Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> a) Dissektion, Anulusruptur, LV-Perforation b) Lebensbedrohliche Zugangskomplikationen c) Distale Embolisation mit Organversagen d) Schwere pAVK, Nervenverletzung - Minor Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> a) Nichtlebensbedrohliche Zugangskomplikationen b) Distale Embolien mit Embolektomie ohne Organversagen c) Gefäßeingriffe (Druckverband, Stentimplantation, Lyse-Therapie) - Fehlfunktion von Verschlusssystemen
Erregungsleitungsstörung und Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> - neues Vorhofflimmern/Vorhofflattern - AV-Blockierungen - Schenkelblock

Sonstige Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> - Konversion zur offenen Chirurgie - Notfallanschluss an die extrakorporale Zirkulation - Koronarobstruktion - Tamponade - Mitralklappenschädigung - Endokarditis - Klappenthrombose - Klappenfehlplatzierung - Embolien
Prothesendysfunktion	<ul style="list-style-type: none"> - Stenose - Insuffizienz
Lebensqualität	

1.4. Die antithrombozytäre Therapie

Die wichtigsten Probleme, die nach einem Herzklappenersatz auftreten können, sind: die begrenzte Lebensdauer biologischer Prothesen, die infektiöse Endokarditis, paravalvuläre Leckagen mit signifikanter Regurgitation und Hämolyse, thromboembolische Ereignisse und antikoagulationsbedingte Blutungen.

"Clottig is the major problem" haben erstmals Frater und Ellis im Jahr 1961 festgestellt, als sie bei 19 von 23 Hunden Thrombusformationen an den Mitralklappenprothesen nachgewiesen hatten (Frater et al.1961). Biologische Klappen weisen eine geringere Thrombogenität auf. Ein Klappenimplantat bewirkt eine sofortige Reaktion mit dem zirkulierenden Blut. Der Oberfläche fehlt ein Endothel. Nach der Implantation kommt diese unregelmäßige Oberfläche in Kontakt mit dem zirkulierenden Blut und wird sofort durch eine dünne Schicht aus Blutplättchen und Fibrin abgedeckt. Bei der biologischen Klappe kommt es zu keiner größeren Plättchen-Kollagen-Reaktion im Vergleich zu frischem Gewebe. Eine Ursache dieser nur schwach ausgeprägten Reaktion könnte die Vorbehandlung mit Glutaraldehyd sein (Magilligan et al.1984).

Die ESC/EACTS Leitlinien empfehlen nach TAVI eine duale Plättchenhemmung für 3-6 Monate und ASS lebenslang (Empfehlungsgrad IIa, Evidenz C). Bei Patienten

mit erhöhtem Risiko für Blutungen empfehlen die Guidelines eine einfache Blockade der Thrombozytenaggregation (Empfehlungsgrad IIb, Evidenz C (Baumgartner et al.2017))

Die American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA) Leitlinien (2020) empfehlen nach TAVI Clopidogrel 75 mg/Tag plus ASS 100 mg/Tag für 3-6 Monaten (nur bei Patienten mit niedrigem Risiko für Blutungen) und ASS 100 mg/Tag lebenslang (Empfehlungsgrad IIb, Evidenz B-NR) (Otto et al.2020).

Thrombozyten

In vielen klinischen Studien wurde nachgewiesen, dass die Thrombozyten ein wichtiger Faktor in der Pathogenese thromboembolischer Ereignisse sind (Shaun et al.2011), (Nieswandt et al.2011). Thrombozyten sind kernlose Zellfragmente, die im Knochenmark aus den Megakariozyten gebildet werden. Im peripheren Blut finden sich 150.000-400.000 Plättchen pro μl mit einem Durchmesser von 1,5 bis 3 μm . Somit entsprechen sie den kleinsten Bestandteilen des Blutes, mit einer Lebensdauer von 7-10 Tagen. Im Zellinneren befinden sich neben Mitochondrien verschiedene Typen von Granula. Die Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle bei der primären Hämostase; originäre Funktionen sind Adhäsion und Aggregation sowie die Freisetzung ihrer blutstillenden Stoffe (Thon et al.2012).

1.4.1. Thrombozytenaggregationshemmer

Für den Einsatz von Thrombozytenaggregationshemmern gilt eine sorgfältige Abwägung zwischen dem potentiellen Nutzen gegenüber dem Risiko.

Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) (Abbildung 8) wurde 1887 von dem Chemiker F. Hoffmann synthetisiert. Der antiaggregatorische Effekt von ASS wurde zuerst 1954 von Y.Bounameaux und H. van Canwenberg beschrieben. Die irreversible Hemmung

der Cyclooxygenase wurde 1971 nachgewiesen (Vane et al.1971). ASS gilt als Goldstandard in der Prophylaxe von Komplikationen atherothrombotischer Krankheiten.

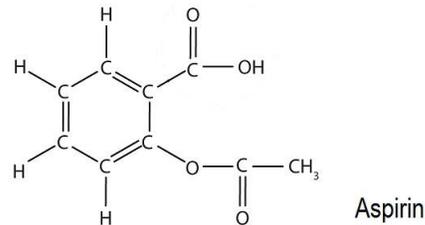


Abbildung 8. Strukturformel der ASS

a) Pharmakokinetik von ASS

ASS wird nach oraler Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 70 %. Nach der Resorption wird es esterolytisch in weitere Säuren gespalten. Bereits nach circa zehn Minuten kann ein maximaler Plasmaspiegel der Acetylsalicylsäure im Blut gemessen werden. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig und beträgt 0,25 g in 2,5 Stunden, 1 g in 5 Stunden und bei Intoxikationen mehr als 30 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt renal in Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins.

b) Pharmakodynamik

Bereits ab 30 mg am Tag wirkt ASS als Thrombozytenaggregationshemmer. ASS vermittelt die antiaggregatorische Wirkung über die Acetylierung und folglich irreversible Hemmung der Cyclooxygenase 1 (COX-1). Die resultierende Blockade des Arachnidonsäurestoffwechsels hemmt die Prostaglandin H₂- und G₂-Synthese und gleichzeitig die Freisetzung der vasoaktiven Substanzen Thromboxan A₂ (TXA₂) und Prostacyclin (PGI₂). PGI₂ wird vorwiegend in den Zellen des Gefäßendothels gebildet. Seine Hauptwirkung ist vasodilatatorisch und plättchenstabilisierend. TXA₂ wird in aktivierten Thrombozyten gebildet und aus

diesen freigesetzt. Nach Freisetzung bindet es an einen spezifischen Thromboxanrezeptor und vermittelt so seine vasokonstriktive sowie proaggregatorische Wirkung (Schrör 1997, Blanke P. 2009) (Abbildung 9).

Clopidogrel

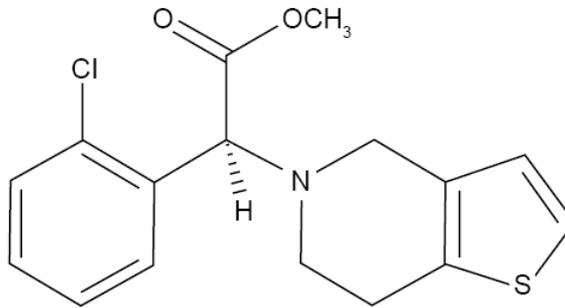


Abbildung 9: Strukturformel der Clopidogrel

a) Pharmakokinetik

Clopidogrel gehört zur Gruppe der Adenosindiphosphat-(ADP)-Rezeptor-Antagonisten vom Subtyp P2Y₁₂ aus der Familie der inhibitorischen G_i-Protein-gekoppelten Purinrezeptoren (GPCR) (Tang et al.2006). Clopidogrel ist ein "Prodrug". Erst nach Resorption entsteht durch Oxidation über Zytochrom P-450 3A4 und anschließende Hydrolyse der pharmakologisch aktive Metabolit.

b) Pharmakodynamik

Der Wirkmechanismus basiert auf der irreversiblen, selektiven Inhibition des thrombozytären G_i-Protein-gekoppelten ADP-Rezeptors P2Y₁₂ (Hollopeter et al 2001, Blanke P. 2009). Durch die Hemmung des P2Y₁₂-Rezeptors unterbindet der aktive Metabolit des Clopidogrel die durch ADP induzierte Inhibition der Adenylatcyclase und den dadurch verursachten Abfall des thrombozytären cAMP-Spiegels (Savi P. et al 1992, Blanke P. 2009) . Die Substanzen aus den Granula,

welche an der Thrombozytenaggregation beteiligt sind, werden nicht freigesetzt. Dadurch wird die Fibrinogenbrückenbildung zwischen den Thrombozyten verhindert

In der Monotherapie hat Clopidogrel die gleiche Effektivität wie ASS.

Die duale Plättchenhemmung

Die Thrombozyten können durch zahlreiche Mediatoren aktiviert werden. Die gemeinsame Endstrecke ist der Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor, an den Fibrinogen bindet und zur Vernetzung aktivierter Thrombozyten führt.

Aspirin und Clopidogrel haben wegen ihres unterschiedlichen Wirkmechanismus additive Effekte in der Hemmung der Thrombozytenaggregation (Angiolillo et al.2010) (Abbildung10).

Klinische Bedeutung von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel

Das thrombotische Risiko biologischer Klappen ist nicht genau determiniert. Allerdings kann man davon ausgehen, dass die Thrombogenität von biologischen Klappen so niedrig ist, dass eine Antikoagulation nicht unbedingt notwendig ist (Riaz et al. 2016), (van der Wall et al.2016). In 2009 haben Noble et al. die Core Valve Prothesen verstorbener Patienten mikroskopisch und makroskopisch untersucht. Dabei konnte keine wesentliche Pannusbildung auf den Klappensegeln nachgewiesen werden (Noble et al.2009).

Für die Einschätzung des prothrombotischen Risikos nach TAVI-Operationen wurden die Daten aus dem Bereich der Koronarinterventionen extrapoliert und dementsprechend die duale antithrombozytäre Therapie etabliert. Die Thrombozytenaktivierung spielt die Schlüsselrolle bei der Bildung von Thromben im arteriellen Stromgebiet nach einer perkutaner Koronarintervention (PCI) (Alexander et al.2016).

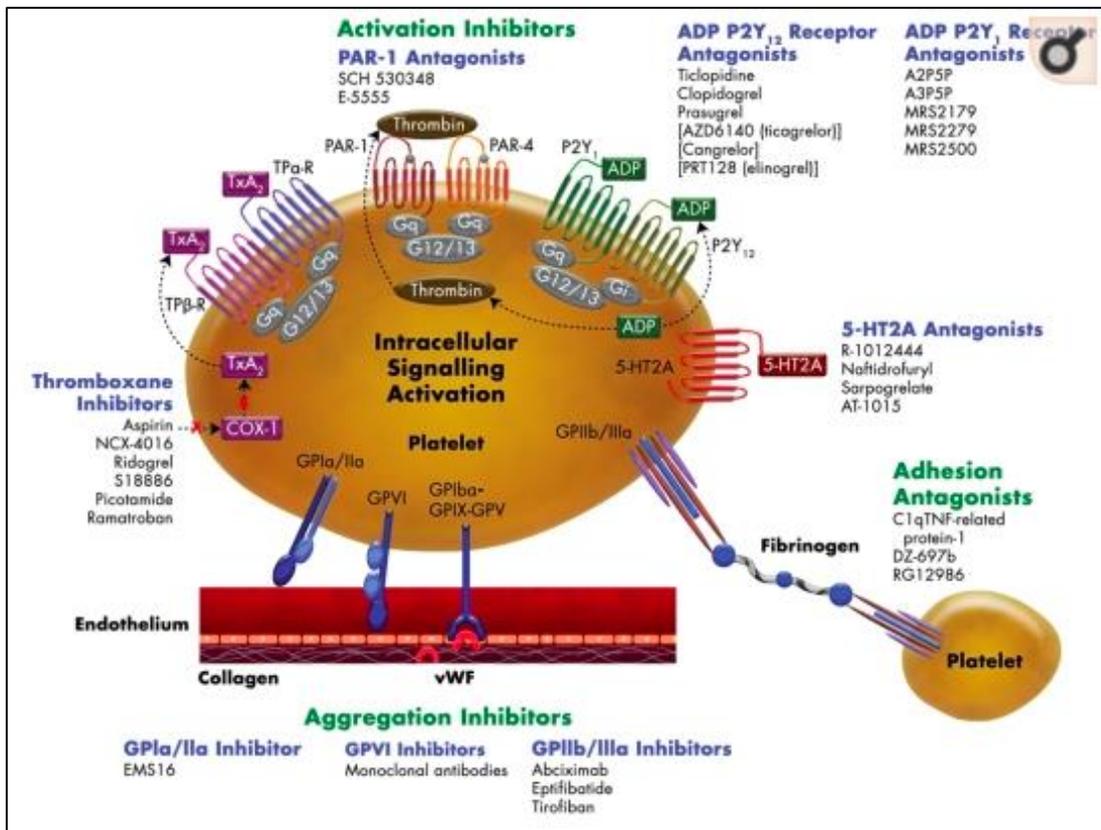


Abbildung 10 Pharmakologische Ansatzpunkte zur Thrombozytenfunktionshemmung nach Angiolillo DJ et.al. 2010 . (COX-1 Cyclooxygenase 1, TxA2 Thromboxan A2, ADP Adenosinphosphat, vWF von Willebrand Faktor, 5-HT2A Serotonin Rezeptor, PAR Protease-aktivierter Rezeptor).

Zur Vermeidung thromboischämischer Ereignisse nach koronarer Stentimplantation ist eine duale antithrombozytäre Medikation leitliniengerechter Standard. Die Risikofaktoren für späte Stentthrombosen (>30 Tagen) wurden in 2006 von Joner et al. präsentiert. Die vier wichtigsten Faktoren waren: 1) die lokale Reaktion, 2) die Stentlokalisierung (ostial oder an der Bifurkation), 3) die Fehlpositionierung und 4) Restenosen (Joner et al.2006).

In großen, prospektiv randomisierten Studien wurde der Nutzen der antithrombozytären Medikation mit ASS und /oder Clopidogrel überprüft. In der **PCI-CURE-Studie** (Substudie der CURE-Studie) mit 2568 Patienten mit NSTEMI und

PCI, zeigte sich, dass die Patienten, die vor der PCI zehn Tage ASS und Clopidogrel bekommen hatten und diese Therapie vier Wochen nach Implantation weiterhin erhielten, einen signifikanten Vorteil gegenüber den Patienten hatten, die die Therapie nur für vier Wochen nach Intervention bekommen hatten (Lewis et al.2005).

In 2004 wurde die **MATCH-(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk patients)-Studie** veröffentlicht. Die Gabe von ASS zusätzlich zu Clopidogrel bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA und mindestens einem vaskulären Risikofaktor erbrachte eine 6,8-prozentige relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt ischämischer Schlaganfall, MI, vaskulärer Tod oder Rehospitalisierung wegen akuter Ischämie. Bei diesen Hochrisiko-Patienten wurden in der Clopidogrel plus ASS Gruppe große und lebensbedrohliche Blutungsereignisse nachgewiesen. Es zeigte sich jedoch kein Unterschied bezüglich der Mortalität (Diener et al.2004).

1.5. Ziel der Arbeit

Bis vor wenigen Jahren war der konventionelle Aortenklappenersatz die einzige Therapieoption bei hochgradiger Aortenklappenstenose. Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation stellt bei Patienten erhöhtem perioperativen Risiko eine Therapiealternative dar. Unklar ist, welche gerinnungsmodifizierende Therapie Patienten nach einer solchen TAVI-Implantation erhalten müssen, um einerseits thromboembolische Komplikationen zu vermeiden und andererseits keine zusätzlichen Blutungskomplikationen zu verursachen.

Die ESC/EACTS Leitlinien von 2017 empfehlen eine duale Plättchenhemmung für 3-6 Monate (IIa C) und eine einfache Plättchenhemmung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Blutungen (IIb C) (Baumgartner et al.2017).

Die ACC/AHA Leitlinien von 2020 empfehlen bei TAVI Patienten ASS 75mg-100 mg/Tag lebenslang und zusätzlich Clopidogrel 75 mg/Tag für 3- 6 Monaten (IIb B-

NR) (Otto et al.2020).

Für beide Empfehlungen ist die Evidenz sehr gering, weil Daten zur optimalen Dauer und Art fehlen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Ergebnisse, der aktuell empfohlenen, dualen Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und ASS, wie sie nach koronaren Stentimplantationen üblich ist, mit einer thrombozytenhemmenden Monotherapie, wie sie nach der Implantation von biologischen AS empfohlen wird.

2. Material und Methode

2.1. Patientenkollektiv und Untersuchungsgruppen

In die vorliegende Arbeit wurden insgesamt 578 Hochrisikopatienten, die im Zeitraum von August 2008 bis Dezember 2013 im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart in der Abteilung für Herz- und Gefäßchirurgie eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Transapikal, Transfemoral und Transaortal) erhalten hatten, ausgewertet. Es wurden nur die Patienten mit elektiver Operationsindikation eingeschlossen. Die Daten wurden prospektiv gesammelt. 274 Patienten hatten eine Monotherapie mit ASS oder Clopidogrel (SPT-Gruppe) und 116 Patienten eine duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel (DPT-Gruppe) erhalten. Die übrigen 188 Patienten hatten Coumadin oder eines der neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) erhalten. Es wurden verschiedene Klappenprothesen verwendet. Die OP-Indikation wurde von Anbeginn gemeinsam im Herz-Team, bestehend aus erfahrenen Herzchirurgen, Kardiologen und Kardioanästhesisten, gestellt.

Aus der Datenbank wurden folgende Daten übernommen. a) *Demographische Daten*: präoperative Risikofaktoren, Operationsindikation, die präoperative Klappenmorphologie sowie Begleiterkrankungen. b) *Operative Daten*: Operationsdauer, Art des Zuganges. c) *Postoperative stationäre Daten*: operationsbedingte Komplikationen, Mortalität, neurologische Ereignisse, perioperativer Myokardinfarkt, Blutungen, Transfusionen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Patienten mit einer präoperativ bestehenden, oralen Antikoagulation wurden exkludiert, um eine Vergleichbarkeit der Risikofaktoren für den primären Endpunkt, thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen, zu gewährleisten. Deshalb wurden insgesamt 390 Patienten in diese Studie eingeschlossen, davon 274 Patienten mit einer alleinigen Medikation mit ASS oder Clopidogrel (SPT-Gruppe) und 116 mit einer dualen Plättchenhemmung mittels ASS plus Clopidogrel

(DPT-Gruppe). Die Patientendaten wurden prospektiv erfasst und retrospektiv analysiert.

2.2 Datenerfassung

Präoperative Daten

Alle Patientendaten wurden im RBK im Patienten-Daten-Management-System Gapit® der Firma I-Soft in digitaler Form gesammelt. Die Befunde umfassen:

1. präoperative Basisuntersuchungsbefunde

Beschwerdesymptomatik,

Allgemeinanamnese (einschließlich Medikamentenanamnese)

körperliche Untersuchungsbefunde,

NYHA-Status,

CCS-Status,

2. Laborparameter

Blutbild,

Kreatinin,

GFR,

Elektrolyte,

Schilddrüse Werte,

3.12-Kanal-EKG,

4. Röntgenthorax,

5. Echokardiographische Befunde,

6. CT-Angiographie der Becken-Bein-Arterien und der gesamten Aorta,

7. CT-Darstellung der Aortenklappe mit Bestimmung des Aortenklappenperimeters,

8. Lungenfunktionsdiagnostik,

9. Carotis-Doppler-Sonographie und

10. Koronarangiographie

Erhebung der intraoperativen Daten

Intraoperativ wurde die Implantationsprozedur mittels TEE begleitet. Die Aortographie zur Platzierung und Lagekontrolle der Prothese und zum Ausschluss der Verlegung von Koronarostien wurden im WebPax-Systems des RBK gesichert. Daten zur OP-Dauer, Durchleuchtungszeit und zur applizierten Kontrastmittelmenge wurden im Gapit® dokumentiert.

Erhebung der postoperativen Daten

Die Patienten wurden nach der Operation sediert und beatmet zur frühpostoperativen Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Dort wurden die Patienten am Monitor überwacht, klinisch untersucht, elektrokardiographisch auf neu auftretende Reizleitungsstörungen und echokardiographisch auf Funktion der neuen Bioprothese, Perikarderguss und linksventrikulären Funktion kontrolliert. Bei allen Patienten erfolgte routinemäßig die Aufzeichnung eines 12-Kanal-EKGs, der Körpertemperatur, die Röntgen-Thorax-Kontrolle im Liegen sowie die Kontrolle der laborchemischen Parameter (Blutbild, Serumelektrolyte, Gerinnungsfunktion, Nierenretentionsparameter). Die Kontrolle der kardialen Enzyme (CK, CK-MB, cTnI) wurde nach 2, 8 und 16 durchgeführt. Bei hämodynamisch instabilen Patienten wurde eine Kreislaufüberwachung mit Hilfe eines kontinuierlichen Monitorings entweder mittels eingeschwemmten Swan-Ganz-Katheters oder mit Hilfe der Pulskonturanalyse mit dem Vigileo® (Edwards Lifesciences Corp., CA, USA) oder Picco-System® (PULSION Medical Inc., Irving TX, USA) vorgenommen. Ein gegebenenfalls auftretendes akutes Nierenversagen wurde nach den RIFLE-Kriterien graduiert⁸⁰ und entsprechend nephrologisch behandelt. Des Weiteren wurde der neurologische Status erhoben, um einen möglichen apoplektischen Insult bzw. eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) auszuschließen. Bei Verdacht auf zerebrale Dysfunktion erfolgte eine Schädel-CT.

Die weitere Therapie erfolgte situationsentsprechend auf der Überwachungs- bzw. Normalstation. Vor der Entlassung wurden die Klappen- und linksventrikuläre

Pumpfunktion mittels einer transthorakalen Echokardiographie kontrolliert. Abschließend wurden zusätzlich ein EKG, eine Röntgen-Thorax-Kontrolle und eine Laborkontrolle durchgeführt.

2.3. Quantifizierung der Symptomatik und Risikostratifizierung

2.3.1. NYHA Klassifikation

Der klinische Schweregrad einer Linksherzinsuffizienz wird anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) bei Patienten in vier Stadien unterschieden⁶³ (Abbildung11).

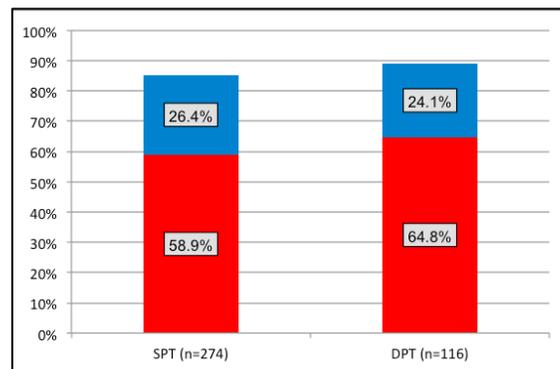


Abbildung 11: NYHA Klassifikation III und IV Verteilung innerhalb des Patientenkollektivs (■ NYHA III, ■ NYHA IV)

2.3.2. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore)

Für die Risikostratifizierung werden in der Herzchirurgie der EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons score) der Ontario Province Risk Score, der French Score, der Pons Score, der Cleveland Clinic Score u. a. verwendet. Diese Risikoscores bewerten dabei den Einfluss der Faktoren, die neben der eigentlichen Herzerkrankung die Sterblichkeit einer Operation bestimmen.

Die Schätzung der perioperativen Mortalität bei herzchirurgischen Eingriffen und die

Einteilung in Risikogruppen erfolgt historisch mit dem EuroSCORE. Der EuroScore wurde zwischen 1995 und 1999 eingeführt (Nashef et al.1999). Die patientenspezifischen Faktoren sind Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, herzchirurgische Voroperationen und der aktuelle Gesundheitszustand. Im Jahr 2003 wurde der EuroScore durch den logistischen EuroScore (log EuroScore) ergänzt. Der logistische EuroScore ist für die Abschätzung im Hochrisikobereich geeignet (Philippe et al.2003). Obwohl in den meisten Publikationen der EuroScore I verwendet wird, ist bekannt, dass die Validität der Berechnung stark eingeschränkt ist. Das Mortalitätsrisiko wird bei Nichtkoronaroperationen etwa um das Dreifache überschätzt.

Der EuroScore II bildet das Risiko für Herzklappenpatienten deutlich besser ab, ist aber erst später eingeführt worden. Deshalb ist die Vergleichbarkeit mit bestehenden Studien stark limitiert. In der vorliegenden Studie konnte der EuroScore II nicht verwendet werden, da zu Beginn des Untersuchungszeitraumes dieser noch nicht bestimmt wurde und eine nachträgliche Berechnung die Daten verfälscht hätte.

2.3.3. The Society of Thoracic Surgeons score (STS Score)

Im Jahr 1994 wurde in den USA der STS Score entwickelt, eingeführt und weiter validiert (Clark et al 1994). Grundlage hierfür war die in den 1980er Jahren erstellte STS National Adult Cardiac Surgery Database, welche Informationen und Daten herzchirurgischer Eingriffe in den USA sammelte. Durch eine kontinuierliche Erweiterung umfasste diese Datenbank Ende 2008 bereits mehr als 270.000 operative Eingriffe aus 892 Krankenhäusern und war somit weltweit die größte herzchirurgische Datenbank (Data analyses of the Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database 2009). Die aktuelle Version des Scores wurde 2007 veröffentlicht und lässt sich online unter <http://riskcalc.sts.org/> berechnen. Zunächst war er nur für isolierte Bypassoperationen möglich. Seit der

Aktualisierung von 2007 sind zusätzlich Risikoabschätzungen für isolierte Eingriffe an den Herzklappen sowie für deren Kombination mit Bypassoperationen möglich.

Der aktuelle STS-Score umfasst 58 Parameter. Aufgrund seiner größeren Komplexität ist der STS Score bezüglich der Vorhersage der perioperativen Mortalität genauer als der EuroSCORE I (Ad et al.2007).

2.4. Studiendesign

Einschlusskriterien

Es wurden alle Patienten, die im Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart einen kathetergestützten Aortenklappenersatz bekommen hatten, in die Studie eingeschlossen. Es wurden Patienten mit nachweislich deutlich erhöhtem Risiko eingeschlossen. Dabei handelte es sich um Patienten mit Rezidiv-Operationen mit intakten Koronarbybässen, Porzellanaorta, Patienten nach Strahlentherapie im Thorax-Bereich und sehr alte Patienten.

Ausschlusskriterien

Folgende Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen: Kardiogener Schock oder hämodynamische Instabilität (systolischer Blutdruck < 90mmHg), relevante, nicht behandelte KHK mit Hauptstammstenose > 70%, Notfalloperationen und Operationen bei multimorbiden Patienten mit geringer 1-Jahr-Überlebenschance.

Matched-Pair-Analyse

Neben der Auswertung der klinischen Parameter des Gesamtkollektivs wurde eine „Matched-Pair“-Analyse durchgeführt. Diese „Matched-Pair“-Analyse soll die Vergleichbarkeit der Gruppenkollektive herstellen, in dem die Parameter Alter,

Euroscore und Geschlecht eins zu eins zur Gruppenbildung herangezogen werden. Für die Matched-Pair-Analyse wurden ausschließlich die Patienten mit dem am häufigsten verwendeten Klappentyp (Edwards-Sapien-Prothese) analysiert, um potentielle klappenspezifische Effekte zu vermeiden.

Für die Matched-Pair-Analyse wurden gleiche Paare bezüglich der Kriterien Alter, Geschlecht und logistischer EuroSCORE gebildet. Es wurden nur Patienten mit **Edwards-Prothesen** inkludiert, um ein möglichst homogenes Vergleichskollektiv zu schaffen. Nach dieser Paarbildung blieben von insgesamt 390 Patienten 86 Patienten-Paare für die Matched-Pair-Analyse übrig. Die der Paarbildung zugrundeliegenden Parameterbeschreibungen waren:

- Geschlecht: männlich vs. weiblich,
- Alter: < 83 Jahre vs. \geq 83 Jahre,
- Logistischer Euroscore: < 20 vs. 20 – 40 vs. >40.

Diejenigen Patienten, für die keine Paare gebildet werden konnten, wurden ausgeschlossen (Abbildung 12).

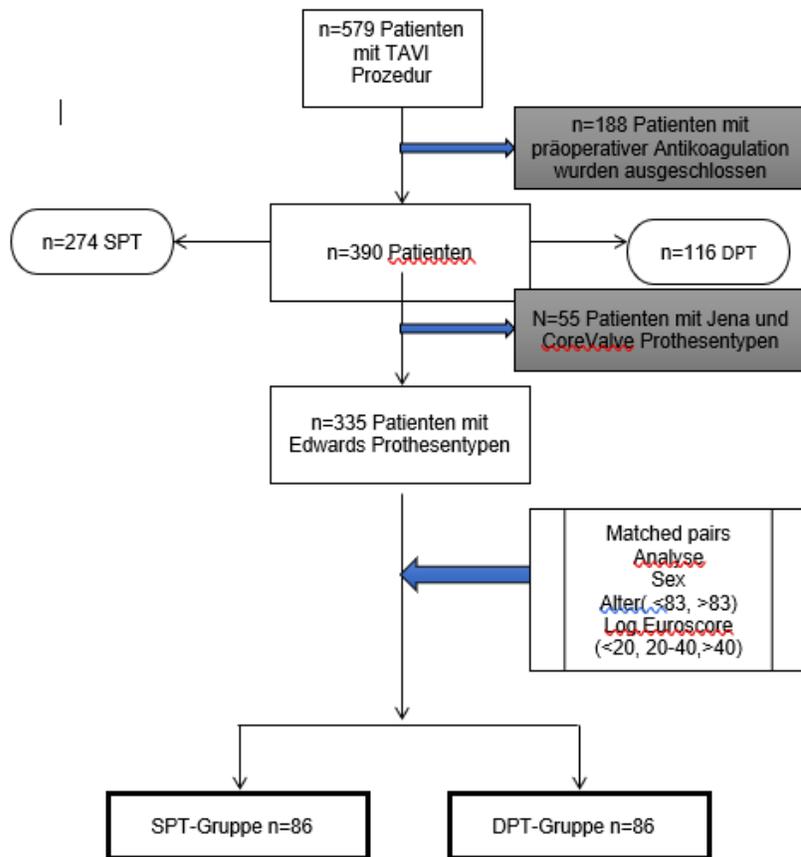


Abbildung 12: Flow-Diagramm der Patientenselektion

2.5. OP-Technik

Nach der kompletten Diagnostik wurden alle Patienten in unserem TAVI-Team besprochen. Die implantierten Klappenmodelle sind in Abbildung 13 dargestellt. Die Edwards-Prothesen wurden mit 89% in der SPT-Gruppe und 79% in der DPT-Gruppe am häufigsten benutzt.

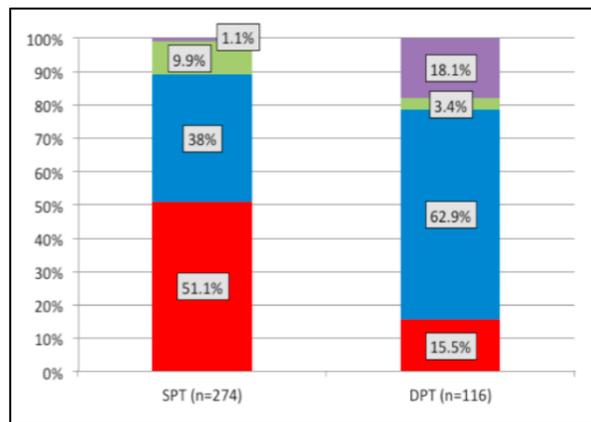


Abbildung 13: Implantierte Klappenmodel innerhalb des Patientenkollektivs

(■ Sapien Prothesen, ■ Sapien XT Prothesen, ■ JenaValve Prothesen, ■ CoreValve Prothesen)

Bei der TAVI wird nach Ballondilatation eine auf einem Katheter fixierte Klappenprothese bis ins Herz vorgeschoben und auf Höhe der nativen AK implantiert. Die native AK wird nicht exzidiert, sondern verbleibt in situ. Bei jeder TAVI-Prozedur befindet sich eine vorbereitete HLM im Saal, die im Notfall sofort benutzt werden kann. Die perioperative Antibiotikaphylaxe erfolgte mittels intravenöser Gabe von 2 g Cefazolin (oder 600 mg Clindamycin bei Penicillin-Allergie). Mit der intravenösen Heparin-Applikation (300IE/kg, i.v.) wird eine „Activated Clotting Time“ (ACT) von > 250 Sekunden angestrebt, um periprozedurale Thrombosierungen auszuschließen.

2.5.1. Durchführung der transapikalen Aortenklappenimplantation

In Intubationsnarkose erfolgt der Zugang zum Herzen über eine laterale Thorakotomie im 5.-6. ICR links. Nach Hautschnitt wird die Herzspitze dargestellt und das Perikard eröffnet. Nach der Positionierung eines temporären, epikardialen Schrittmacher-Kabels auf dem linken Ventrikel werden zwei filzarmierte Tabaksbeutelnähte mit einem inneren Durchmesser von 1,5–2cm vorgelegt. Unter Röntgen-Durchleuchtung wird die Herzspitze punktiert und ein Führungsdraht durch die AK bis in die Aorta deszendens vorgeschoben. Vor der Durchführung der

Ballonvalvuloplastie wird das Herz mit einer Frequenz von 180-200 Schlägen/min stimuliert ("Rapid Pacing"), um den systolischen linksventrikulären Druck zu senken und den Blutfluss über die AK zu minimieren. Nach der Valvuloplastie wird die auf dem Katheter sitzende Herzklappenprothese, die zuvor auf ein Minimum gecrimpt worden war, über die Schleuse ins Herz eingeführt. Unter erneutem „Rapid pacing“ wird nach Kontrastmittelinjektion zur abschließenden Lagekontrolle die Prothese durch Ballondilatation freigesetzt. Nach endgültiger Positionierung wird der Ballon deflatiert. Vor der Entfernung des gesamten Systems wird eine TEE und Angiographie mit Kontrastmittel durchgeführt. Bei paravalvulärem Leck wird entschieden, ob eine Nachdilatation der Klappe notwendig ist. Nach Entfernung der Schleuse werden die Tabaksbeutelnähte geknotet und damit die Herzspitze verschlossen. Nach Antagonisierung des Heparins mit Protamin können die Katheter entfernt werden. Das Perikard wird adaptiert. Um eine mögliche Nachblutung zu erkennen, wird bei jedem Patienten eine Thoraxdrainage eingelegt. Die Wunde wird in Schichten verschlossen. Die postoperative Überwachung erfolgt auf der Intensivstation (Bleiziffer et al.2009), (Walther et al.2009). Zum optimalen Schmerzmanagement bekommen die Patienten einen Interkostalkatheter. Der Katheter wird am dritten postoperativen Tag entfernt (Exadaktylos et al. 2004).

2.5.2. Durchführung der transfemorale Aortenklappenimplantation

Die transfemorale Aortenklappenimplantation wird in Intubationsnarkose oder unter Verwendung einer Lokalanästhesie in Analgosedierung durchgeführt. In der Regel ist die Operation in perkutaner Technik möglich, bei sehr adipösen Patienten werden die Leistengefäße chirurgisch dargestellt. Es erfolgt die Punktion der V. jugularis und die Positionierung einer passageren, rechtsventrikulären Schrittmachersonde unter Durchleuchtungskontrolle. Der Führungsdraht wird nach Punktion der Arteria femoralis über die Arteria iliaca, die Aorta und den Aortenbogen bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Die weiteren Schritte der Prozedur sind die gleichen wie bei der transapikalen Implantation. Der Verschluss der Punktionsstelle der A.

femoralis wird mittels eines nahtgestützten Verschlusssystems vorgenommen. Die venöse Punktionsstelle wird manuell komprimiert (Willson et al.2011).

2.5.3. Durchführung der transaortalen Aortenklappenimplantation

Die transaortale Aortenklappenimplantation wird in Intubationsnarkose durchgeführt. Als Zugang dient die partielle, obere oder selten die komplette Sternotomie. Die Schleuse, über die die Prothese in den Aortenklappenannulus eingebracht wird, wird in der distalen Aorta ascendens plaziert (Bapat et al.2012).

2.6. Statistische Auswertung

Die gesamte Statistik wurde mit dem Datenanalyse-Programm SPSS® für Windows 20 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Die kategorischen Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten und alle kontinuierlichen Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung (bei Normalverteilung) bzw. Median und dem zugehörigen Interquartilenabstand (bei nicht normalverteilten Daten) angegeben.

Statistische Gegenüberstellungen diverser Untergruppen wurden für alle kategorialen Daten anhand des Chi-Quadrat-Tests bzw. mit dem Fisher's Exakt Test für kleine Fallzahlen durchgeführt. Für ordinale und alle quantitativ nicht normalverteilten Werte wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test und für quantitativ normalverteilte Daten der ungepaarte t-Test verwendet.

Die Kaplan-Meier-Kurve beschreibt die Sterberate bzw. Überlebenschance bezogen auf den Zeitverlauf und wurde zur Abschätzung des Langzeitüberlebens der Patienten angewendet. Unterschiede zwischen diversen Untergruppen wurden mit dem Log-Rank-(Mantel-Cox)-Test ermittelt. Ein p-Wert $< 0,050$ wurde als signifikant angesehen. Ein $p \leq 0,001$ wurde als hochsignifikant definiert (Landau et al. 2003), (Ho et al. 2006), (Sheskin et al.2003).

3. Ergebnisse

3.1. Unmatched Analyse

3.1.1. Vergleich der demographischen Daten

Es wurden insgesamt 390 Patienten in diese Studie eingeschlossen, davon 274 Patienten in der SPT- Gruppe und 116 in der DPT-Gruppe. Die Daten wurden retrospektiv analysiert.

In der SPT-Gruppe waren 160 Patienten (58,4 %) weiblich, in der DPT-Gruppe 69 Patienten (59,5%, $p = 0,842$) (Abbildung 14).

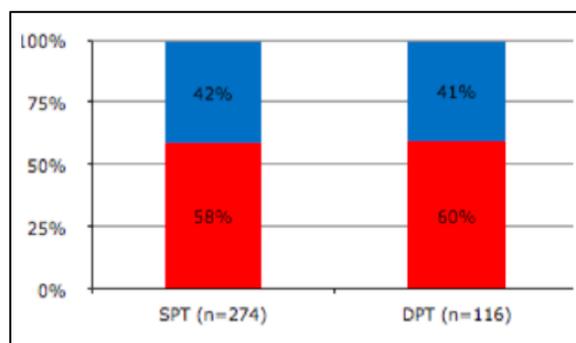


Abbildung 14: Geschlechtsverteilung des Patientenkollektives
(■ Frauen, ■ Männer)

Das durchschnittliche Alter für das gesamte Patientenkollektiv (SD) zum Operationszeitpunkt betrug 81,6 (5,6) Jahre (Abbildung 15). Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektives betrug am Tag der Operation $81,4 \pm 6,0$ Jahre für die SPT-Gruppe und $82,03 \pm 4,9$ Jahre für die DPT-Gruppe ($p = 0,453$).

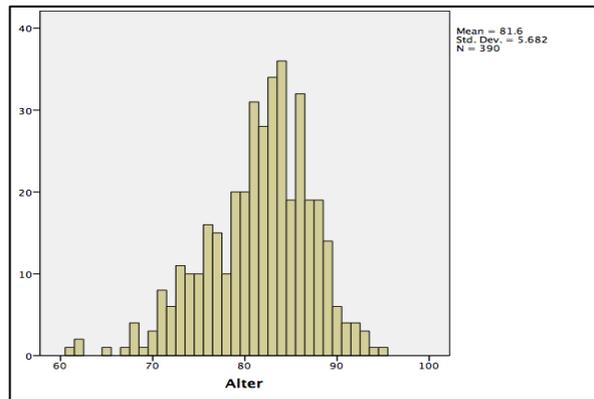


Abbildung 15: Altersverteilung des Patientenkollektiv

Klinisch zeigten sich präoperativ keine signifikanten Unterschiede bezüglich metabolischer Erkrankungen, der COPD, neurologischer Ereignisse und Herzrhythmusstörungen. Die Tabelle 4 zeigt die demografischen Daten des gesamten Patientenkollektivs.

Tabelle 4: Präoperative Daten des gesamten Patientenkollektivs (SPT- single Antiplättchenhemmung Gruppe, DPT-duale Antiplättchenhemmung Gruppe, COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, NI = Niereinsuffizienz, NYHA = New York Heart Association, OAD = Orale Antidiabetika, pro-BNP= pro brain natriuretic peptide (pg/ml), SR = Sinusrhythmus; *NI Stadium I GFR>89, Stadium II 60-89, Stadium III 30-59, Stadium IV 15-29, Stadium V <15, STS score= the Society of Thoracic Surgeons score) Fisher's exact test oder χ^2 -test für kategoriale Variable, ³Wilcoxon-Mann-Whitney test für quantitative Variable

	SPT-Gruppe (n = 274)	DPT-Gruppe (n = 116)	p-Wert
Alter	81,4±5,9	82,03±4,9	0,453 ³
Geschlecht Frauen n (%)	160 (58,4%)	69 (59,5%)	0,842 ²
Logistic Euroscore (%)	30,6±16,3	26,7±16,1	0,004³
STS mortality score (%)	7,5±4,8	6,2± 4,7	0,001³
Pro-BNP, mean	6775 (1083-4858)	7491 (990-5914)	0,766 ³

Tabelle 4 (fortsetzung)

	SPT-Gruppe (n = 274)	DPT-Gruppe (n = 116)	p-Wert
NYHA			0,472 ¹
Klassifikation,n(%)			
Klasse I	10 (3,8%)	1 (0,9%)	
Klasse II	29 (10,9%)	11 (10,2%)	
Klasse III	156 (58,9%)	70 (64,8%)	
Klasse IV	70 (26,4%)	26 (24,1%)	
KHK, n (%)	161(58,8%)	70 (60,3%)	0,283 ²
Herzinfarkt,n (%)	44 (64,1%)	15 (12,9%)	0,431 ²
Arterielle	267(97,4%)	107 (92,2%)	0,013 ¹
Hypertonie,n(%)			
Pulmonale	141(51,5%)	57 (49,1%)	0,675
Hypertonie, n(%)			
Diabetes mellitus			0,866 ²
Diät	16 (5,8%)	9 (7,8%)	
OAD	31 (13,1%)	13 (11,2%)	
Insulin	32 (1,7%)	13 (11,2%)	
COPD	56 (21%)	15 (12,9%)	0,063 ²
COPD mit	28 (50%)	10 (66,7%)	
Medikation			
prä-OP			0,053 ³
GFR(ml/min)*			
NI Stadium I	40 (14,6%)	23 (19,8%)	
NI Stadium II	108 (39,4%)	48 (41,4%)	
NI Stadium III	106 (38,7%)	38 (32,8%)	
NI Stadium IV	11 (4%)	3 (2,6%)	
NI Stadium V	9 (3,3%)	4 (3,4%)	

Tabelle 4 (fortsetzung)

	SPT-Gruppe (n = 274)	DPT-Gruppe (n = 116)	p-Wert
Dialyse	13 (4,7%)	5 (4,3%)	0,852 ²
Rhythmus prä-OP			0,174 ¹
SR	191(69,7%)	69 (59,5%)	

3.1.2. Vergleich der intraoperativen Daten

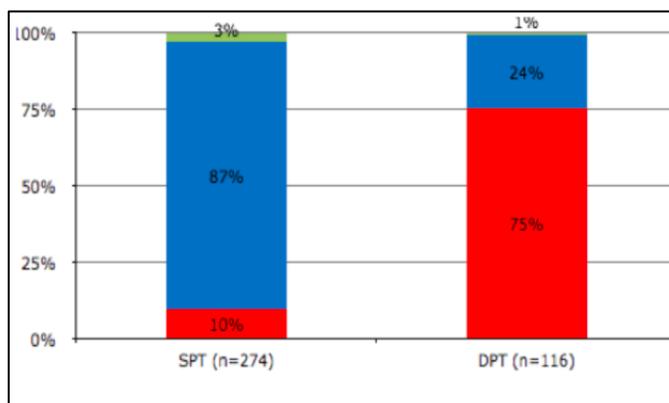


Abbildung 16: Verwendete Zugangswege innerhalb des Patientenkollektivs (■ Transfemoral, ■ Transapikal, ■ Transaortal)

In Tabelle 5 sind die Zugänge, die implantierten Klappenmodelle und die OP-Zeit dargestellt. Die Schnitt-Naht-Zeit war in der SPT-Gruppe $73,9 \pm 49,3$ etwas kürzer als in der DPT-Gruppe mit $80,9 \pm 29,4$ ($p < 0,05$). Auch die intraoperativen Komplikationen sind in Tabelle 6 dargestellt. Eine Reanimation war bei sieben Patienten (2,7%) der SPT-Gruppe und einem Patienten (0,9%) der DPT-Gruppe während des Eingriffs notwendig. Der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine war bei acht Patienten nötig. Bei acht Patienten (2,9%) der SPT-Gruppe wurde aufgrund von Komplikationen eine Konversion zum konventionellen AKE notwendig (2 x Anulusruptur, 2 x schwere postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz, 2 x Ventrikelruptur, 1 x Dislokation der Aortenklappenprothese nach aortal und 1x hämodynamische Instabilität).

Tabelle 5: Intraoperative Daten des gesamten Patientenkollektivs (¹Fisher's exact test, ²Wilcoxon-Mann-Whitney test)

	SPT-Gruppe (n=274)	DPT-Gruppe (n=116)	p-Wert
Zugang,n(%)			<0,05 ¹
Transfemorale	26 (9,5%)	87 (75%)	
Transapikal	239 (87,2%)	28 (24,1%)	
Transaortal	9 (3,3%)	1 (0,9%)	
OP-Zeit	73,9 (± 49,3)	80,9 (± 29,4)	<0,05 ²
Prothesen Typ, n(%)			
Sapien	140 (51,1%)	18 (15,5%)	
Sapien XT	104 (38,0%)	73 (62,9%)	
Jena Valve	27 (9,9%)	4 (3,4%)	
Core Valve	70 (26,4%)	21 (18,1%)	
Reanimation, n(%)	7 (2,6%)	1 (0,9%)	0,445 ¹
Konversion	8 (2,9%)	0	0,112 ¹

3.1.3. Vergleich der postoperativen Daten

Nachbeatmungszeit, Intensiv- und Krankenhausaufenthalt

Die Dauer des Gesamtkrankenhausaufenthaltes unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (SPT 13,8 ± 11,6 Tage, DPT 13,0 ± 7,3 Tage, p=0,086). Hochsignifikant ist der Unterschied für die Dauer des Intensivaufenthaltes mit einem Medianwert von 2,6 ± 4,4 in der SPT-Gruppe im Vergleich zu 1,5 ± 1,6 in der DPT-Gruppe (p=0,0009), genauso wie für die Nachbeatmungszeit in Stunden (16,4 ± 70,0 vs 4,8 ± 9,6, p=0,004, Tabelle 6).

Tabelle 6: Die Intensiv- und Krankenhausaufenthaltsdauer (Wilcoxon-Mann-Whitney test)

	SPT-Gruppe (n=274)	DPT-Gruppe (n=116)	p-Wert
Beatmungsdauer (h)	16,3±70,4; 0-72h	4,8±9,6; 0-90h	0,004
Intensivaufenthalt (d)	2,6±4,4; 1-36d	1,5±1,6; 1-16d	0,0009
Krankenhausaufenthalt (d)	13,8±11,6; 0-99d	13,04±7,3; 4-43d	0,86

3.1.4. Komplikationen

In Tabelle 7 wurden die Komplikationen im Verlauf des stationären Aufenthaltes dargestellt.

Eine **Rethorakotomie** war nur in der SPT-Gruppe bei 8 Patienten (2,9 %) notwendig. Bei zwei Patienten wurde als Blutungsquelle eine Interkostalarterie gefunden.

Während und 72 Stunden nach Operation ist kein Patient gestorben.

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei 19 Patienten in der SPT-Gruppe (6,9 %) und 6 Patienten in der DPT-Gruppe (5,2%) zu **neurologischen Komplikationen**. Eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) mit passageren neurologischen Symptomen erlitten 3 Patienten der SPT-Gruppe. Ischämische und hämorrhagische neurologische Ereignisse waren nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. 80 Patienten (20,5%) entwickelten postoperativ ein hirnorganisches Psychosyndrom ohne Häufigkeitsunterschied zwischen den Gruppen.

Eine **lebensbedrohliche Blutung** (Hb-Abfall und Substitution von mehr als 4 Erythrozytenkonzentraten) wurde bei 13,7% in der SPT-Gruppe und bei 6,9% in der

DPT-Gruppe festgestellt. Schwere Blutungen (**major bleeding**, Hb-Abfall und Transfusion von 2-3 EK) waren mit 24,9% in der SPT-Gruppe fast doppelt so hoch wie in der DPT-Gruppe.

Tabelle 7: Übersicht über die postoperativen Komplikationen (VARC =Valve Academic Research Consortium, TIA= transitorische ischämische Attacke, p.o=postoperativ, EK= Erythrozytenkonzentrat, FFP=fresh frozen plasma, TK= Thrombozytenkonzentrat, SM= Schrittmacher) Fisher's exact test

	SPT-Gruppe (n=274)	DPT-Gruppe (n=116)	p-Wert
Rethorakotomie	8 (2,9%)	0	0,112
Mortalität intraprozedural und 72 Stunden postoperativ	0	0	
Neurologische Ereignisse	19 (6,9%)	6 (5,2%)	0,760
• Hämorrhagisch	1	0	
• Ischämisch	8	5	
• TIA	3	0	
• Sonstiges	7	1	
Hirnorganisches Psychosyndrom	60 (20,9%)	20 (17,2%)	0,338
Blutungen nach VARC2 Kriterien			
• Life-threatening Bleeding	38 (13,7%)	8(6,9%)	0,051
• Major Bleeding	68(24,63%)	15(12,9%)	0,009
• Minor Bleeding	8(2,29%)	10(8,6%)	0,014

Tabelle 7 (fortsetzung)

	SPT-Gruppe (n=274)	DPT-Gruppe (n=116)	p-Wert
Blutprodukte			
• EK pro Patient	1,7±3,5	0,7±1,4	<0,001
• FFP pro Patient	0,7±3,0	0,1±0,3	0,019
• TK pro Patient	0,2±1,0	0,0±0,1	0,058
SM-Implantation	15 (5,5%)	8(6,9%)	0,074
Intermittierende Dialyse	6 (2,1%)	0	

Kleinere Blutungen (minor Bleeding, Blutungen in der Leiste verursacht durch den Zugang bei der transfemorale Implantation) waren entsprechend des deutlich häufiger verwendeten Zugangsweges in dieser Gruppe häufiger in der DPT-Gruppe (8,6 vs. 2,9%; **p=0.014**).

Die Patienten in der SPT-Gruppe hatten einen erhöhten Erythrozytenkonzentrat- und Frischplasmabedarf im Vergleich zu Patienten in der DPT-Gruppe ($p < 0,05$ und $p = 0,008$). Für Thrombozytentransfusionen gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,058$).

Die Notwendigkeit der Implantation eines **Herzschrittmachers**, aufgrund eines postoperativen AV-Blocks lag bei 5,89% für das gesamte Kollektiv, mit 5,5% in der SPT-Gruppe und 6,9% in der DPT-Gruppe ($p = 0,074$).

Eine erneute intermittierende **Dialyse** wurde bei 6 Patienten der SPT-Gruppe (2,1%) durchgeführt. Permanent dialysepflichtig blieb ein Patient.

3.1.5. Mortalität

Während und 72 Stunden nach Operation ist kein Patient gestorben.

3.1.5.1. Krankenhaus Mortalität

Während der ersten 30 Tage ist kein Studienpatient gestorben. Insgesamt verstarben 3 der 390 Patienten, während des stationären Aufenthaltes. Die Patienten verstarben auf der Intensivstation. Dies entspricht einer hospitalen Mortalitätsrate von 0,8% im Gesamtkollektiv. In der SPT-Gruppe betrug bei zwei Todesfällen die Mortalitätsrate 0,7% und in der DPT-Gruppe ergab sich bei einem Todesfall eine Mortalität von 0,9% ($p=0,891$). 2 Patienten wurden mit TA-TAVI (2/265) versorgt, was einer perioperativen Mortalität von 0,7% entspricht. Einer dieser Patienten wurde mit TF-TAVI (1/112) versorgt, was einer perioperativen Mortalität von 0,9% entspricht.

Die Todesursachen waren in zwei Fällen ein Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis bei Pneumonie (Tag 36) und bei kardiogenem Schock (Tag 46). Der dritte Patient verstarb im Rahmen eines septischen Nierenversagen (Tag 36).

3.1.5.2. 6-Monats-Mortalität

Insgesamt sind 33 Patienten (6 Monate Überlebensrate 91,5%) innerhalb der ersten **6 Monate** nach der Operation verstorben, 23 Patienten in der SPT-Gruppe (8,4%) und 10 Patienten in der DPT-Gruppe (8,6%). 14 dieser 33 Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursachen (3,6%). Dabei waren aus der SPT-Gruppe 11 Patienten (4,0%) und 3 Patienten (2,6%) aus der DPT-Gruppe (Tabelle 8). Im Gruppenvergleich ergab sich ein p-Wert von $p=0,941$ für die Sterblichkeit bzw. für die Sterblichkeit aus kardialen Gründen von $p=0,488$.

Tabelle 8: Überblick über die kardialen Todesursachen mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit

Patient	Gruppe	p.o. Tag	Ursache
1	SPT-Gruppe	45	Kardiale Dekompensation infolge einer hochgradiger MI
2	SPT-Gruppe	46	Kardiogener Schock
3	SPT-Gruppe	60	Herzinfarkt
4	SPT-Gruppe	61	Mitralklappenendokarditis
5	SPT-Gruppe	62	Kammerflimmern
6	DPT-Gruppe	78	Kardiale Dekompensation
7	DPT-Gruppe	88	Aortenprothesenendokarditis
8	SPT-Gruppe	107	Kardiale Dekompensation
9	SPT-Gruppe	111	Kammerflimmern
10	SPT-Gruppe	124	Herzinfarkt
11	DPT-Gruppe	131	Kardiale Dekompensation
12	SPT-Gruppe	131	Kardiale Dekompensation
13	SPT-Gruppe	135	Herzinfarkt
14	SPT-Gruppe	182	Kardiale Dekompensation

3.1.5.3. 1-Jahres-Mortalität

Ein Jahr nach der Operation waren insgesamt 46 Patienten (aktuelle 1-Jahres-Überlebensrate 88,2%) verstorben, 32 Patienten in der SPT-Gruppe (11,7%) und 14 Patienten in der DPT-Gruppe (12,1%).

17 dieser 46 Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursachen (4,4 %). Dabei waren aus der SPT-Gruppe 12 Patienten (4,4%) und 5 Patienten (4,3%) aus der DPT-Gruppe. Im Gruppenvergleich ergab sich ein p Wert von $p=0,913$ für die Sterblichkeit bzw. für die Sterblichkeit aus kardialen Gründen von $p=0,976$.

3.1.5.4. 5-Jahres-Mortalität

Nach Kaplan-Meier errechnete sich eine aktuarische Überlebenswahrscheinlichkeit nach **einem Jahr** und nach **5 Jahren** von 84,9% [95% KI 80.6-89.2%] bzw. 44.2% (95% KI: 36.6 – 51.8%) für die SPT-Gruppe und von 85.7% [95% KI, 79.2-92.2%] bzw. 56.7% (95% CI: 44.9 – 68.5%) für die DPT-Gruppe (Abbildung 17). Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p=0.076$).

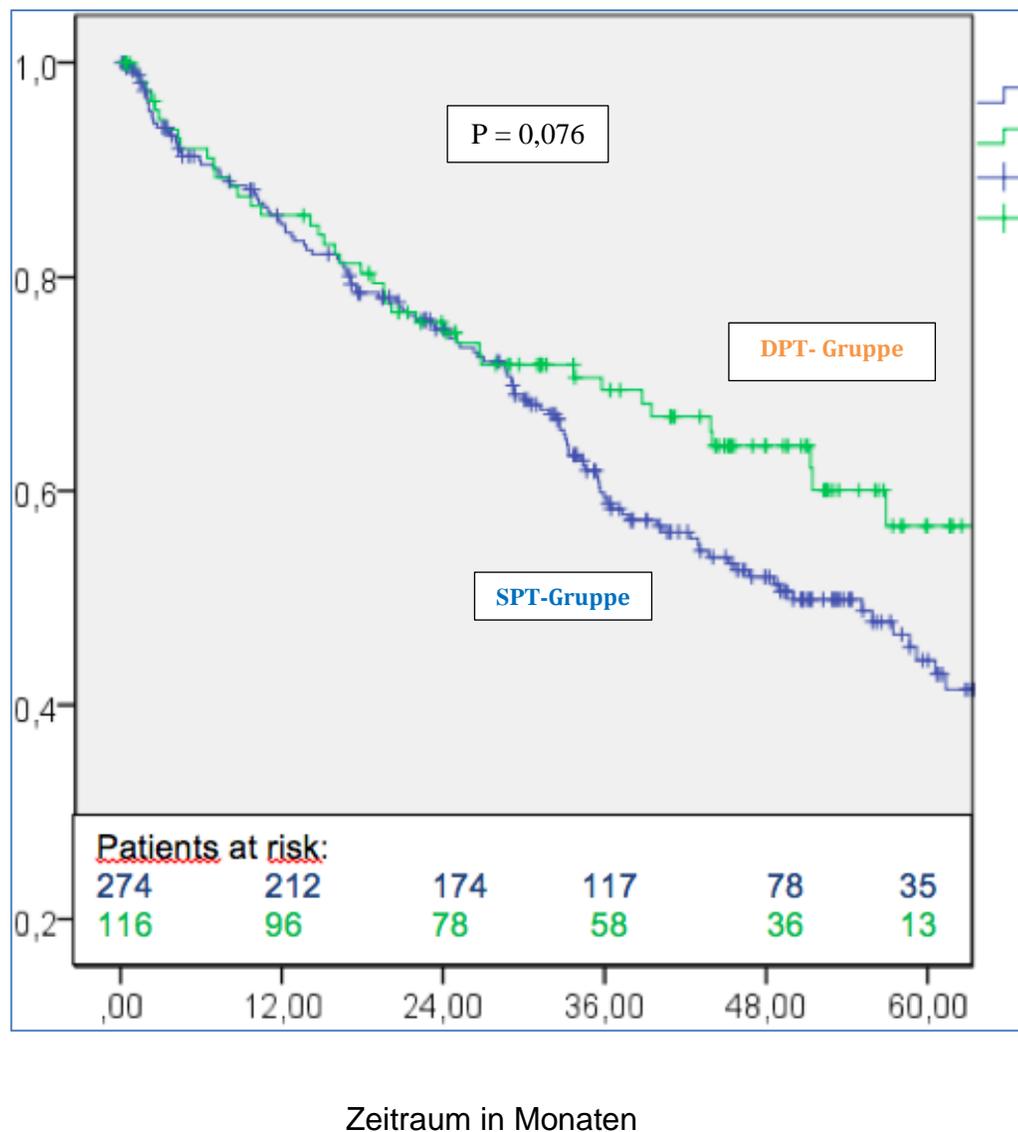


Abbildung 17: Aktuarisches Überleben der Patienten ($p=0.076$)

3.1.6. Rehospitalisierung

Im Follow-up wurden die Patienten im Durchschnitt weniger als einmal erneut stationär behandelt (0,92). Die Inzidenz variierte zwischen 0 und 10 mal. Die erste Rehospitalisierung wurde zwischen dem 8. postoperativen Tag und dem 1703. Tag notwendig, im Median 250 Tage postoperativ.

Insgesamt kam es im Verlauf zu einer Rehospitalisierung bei 176 der 390 Patienten (45,1%). Im Gruppenvergleich ergab sich ein p-Wert von 0,456 für alle Rehospitalisierungen (Abbildung 18).

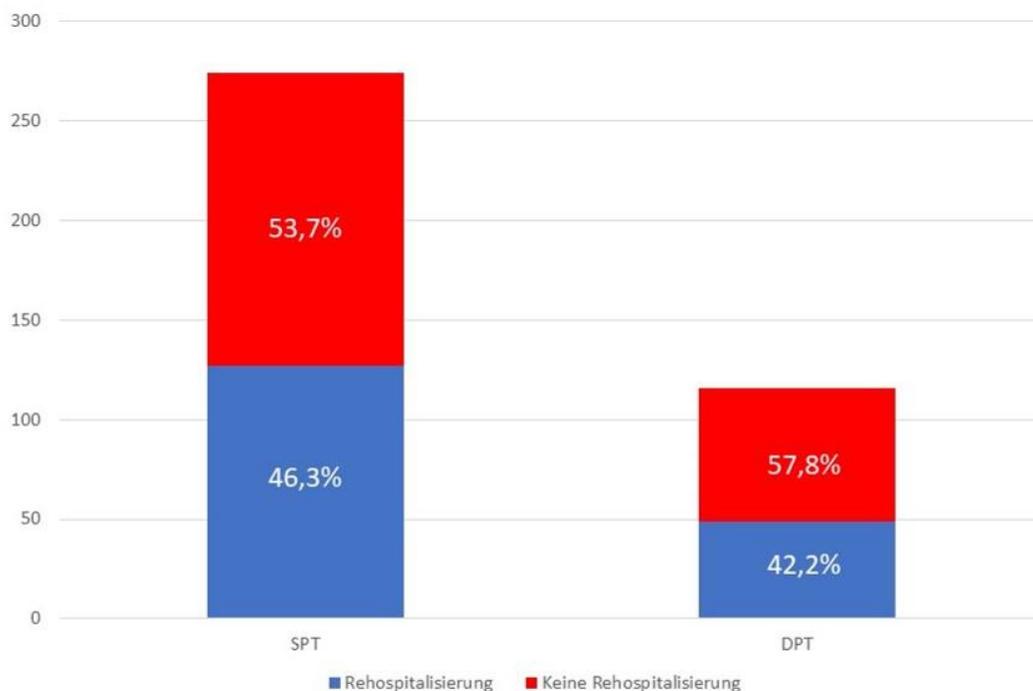


Abbildung18: Notwendige Rehospitalisierungen im Gruppenvergleich

Dabei wird zwischen Rehospitalisierungen aus kardialen bzw. nicht kardialen Gründen unterschieden.

3.1.6.1. Rehospitalisierung aus kardialen Gründen

Insgesamt 68 Patienten wurden aus kardialen Gründen erneut hospitalisiert.

Als **frühpostoperativ** wurden alle Rehospitalisierungen innerhalb der ersten drei Monate nach TAVI-Prozedur. Gründe für die Rehospitalisierung aus kardialen Gründen waren bei den insgesamt 13 Patienten:

- 6 Patienten: dekompensierte Linksherzinsuffizienz;
- 4 Patienten: Herzinsuffizienz bei Tachyarrhythmia absoluta im Rahmen von Vorhofflimmern;
- 1 Patient: Postkardiotomie-Syndrom (Tag 35);
- 1 Patient: dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz (Tag 50);
- 1 Patient: NSTEMI ohne Interventionsbedarf (Tag 51).

Für die späten Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen lagen für die 54 Patienten folgende Gründe vor:

- 20 Patienten: dekompensierte Linksherzinsuffizienz;
- 7 Patienten: NSTEMI/ STEMI (1 Patient –Myokardrevaskularisation Tag 454);
- 5 Patienten : instabile Angina Pectoris;
- 5 Patienten: Schrittmacher-Implantation bei AVB III. Grades;
- 4 Patienten: Herzinsuffizienz bei Tachyarrhythmia absoluta im Rahmen von Vorhofflimmern ;
- 4 Patienten: hypertensive Entgleisung;
- 3 Patienten: Schwindel und Synkopen;
- 2 Patienten: dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz;
- 2 Patienten: hochgradige Prothesenstenose;
- 1 Patient: schwere pulmonale Hypertonie;

- 1 Patient: Mitralklappenendokarditis.

3.1.6.2. Rehospitalisierung wegen Blutungen

Insgesamt kam es bei 19 Patienten zu einem Krankenhausaufenthalt wegen Blutungen postoperativ. In der SPT-Gruppe betraf das 12 Patienten (4,4%) und in der DPT-Gruppe 7 Patienten (6,0%, p-Wert = 0,488). Drei Patienten der SPT-Gruppe verstarben während des erneuten Aufenthaltes (Tabelle 9).

Tabelle 9: Überblick über die Ursachen der Rehospitalisierung wegen Blutungen mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit (OGI-Blutung Obere gastrointestinale Blutung, UGI-Blutung Untere gastrointestinale Blutung)

Patient	Gruppe	p.o. Tag	Ursache
1	SPT-Gruppe	20	OGI-Blutung
2	SPT-Gruppe	23	Hämathemesis
3	DPT-Gruppe	25	Divertikelblutung
4	DPT-Gruppe	30	Vaginale Blutung
5	DPT-Gruppe	33	UGI-Blutung
6	SPT-Gruppe	35	OGI-Blutung
7	SPT-Gruppe	47	Hämorrhagischer Schock bei retroperitonealer Blutung - Tod
8	SPT-Gruppe	57	Hämatothorax
9	SPT-Gruppe	73	OGI-Blutung
10	DPT-Gruppe	111	UGI-Blutung
11	DPT-Gruppe	200	OGI-Blutung
12	SPT-Gruppe	287	OGI-Blutung
13	DPT-Gruppe	365	UGI-Blutung
14	SPT-Gruppe	808	Hirnblutung

Tabelle 9 (fortsetzung)

Patient	Gruppe	p.o. Tag	Ursache
15	SPT-Gruppe	767	Hirnblutung- Tod
16	SPT-Gruppe	778	Hämatemesis
17	SPT-Gruppe	1014	OGI-Blutung - Tod
18	DPT-Gruppe	1076	OGI-Blutung
19	SPT-Gruppe	1119	OGI-Blutung

3.1.6.3. Rehospitalisierung wegen neurologischer Ereignisse

Nach der initialen Entlassung wurden insgesamt 10 (2,5%) Patienten, 8 Patienten der SPT-Gruppe (2,05 %) und 2 Patienten in der DPT-Gruppe (1,7%) wegen neurologischer Ereignisse hospitalisiert. In Gruppenvergleich ergab sich ein nicht signifikanter p-Wert von 0,495. Ein Patient der SPT-Gruppe ist in Folge einer Hirnblutung gestorben (Tabelle 10).

Tabelle 10: Überblick über die neurologischen Ereignisse mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit

Patient	Gruppe	p.o. Tag
1	SPT-Gruppe	41
2	DPT-Gruppe	57
3	SPT-Gruppe	238
4	SPT-Gruppe	363
5	SPT-Gruppe	432
6	DPT-Gruppe	712
7	SPT-Gruppe	808
8	SPT-Gruppe	863
9	SPT-Gruppe	920
10	SPT-Gruppe	1290

3.2. Matched Pair Analyse

3.2.1 Vergleich der demographischen Daten für beide Gruppen nach Matched Pair

Die demographischen Daten zeigten nach der Gruppenbildung keine Unterschiede (Tabelle 11).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern in der Anamnese wurde der HAS-BLED Score (H-Hypertonie, A-Abnormale Nierenfunktion/Leberfunktion, S-Schlaganfall in der Anamnese, B-Blutung in der Anamnese, L-labile INR-Einstellung, Alter > 65, D – Drugs) berechnet. Bei Patienten mit einer Punktzahl über 3 wurde auf die Antikoagulation (Marcumar oder NOAK) verzichtet. Insgesamt erfüllten 18 Patienten in der SPT- Gruppe und 25 Patienten in der DPT-Gruppe diese Kriterien. 12 Patienten (14%) der SPT-Gruppe und 13 Patienten (15,1%) der DPT-Gruppe hatten von diesen ein permanentes Vorhofflimmern.

Tabelle 11: Die demographischen Daten der Matched Pairs Analyse (¹Fisher's exact test oder X²-test, ²Wilcoxon-Mann-Whitney Test)

	SPT-Gruppe (n=86)	DPT-Gruppe (n=86)	p-Wert
Alter	81,5±6,2	82,0±5,2	0,726 ³
Weibl. Geschlecht	56 (65,1%)	56 (65,1%)	0,999 ²
Log. EuroSCORE	26,3± 15,7	26,1±15,9	0,945
NYHA			0,344 ¹
Klassifikation			
NYHA I	5(5,9%)	1(1,3%)	
NYHA II	10(11,8%)	7(8,8%)	
NYHA III	48(56,5%)	53(66,3)	
NYHA IV	22(25,9%)	19(23,8%)	
KHK	46(53,5%)	53(61,6%)	0,563 ²
prä-OP Stroke	9 (10,5%)	3 (3,5%)	0,236 ¹
pulmonale Hypertonie	36 (41,9%)	40 (46,5%)	0,539 ²
prä-OP			0,274 ³
GFR(ml/min)	14(16,3%)	18(20,9%)	
NI Stadium I	39(45,3%)	33(38,4%)	
NI Stadium II	23(26,7%)	32(37,2%)	
NI Stadium III	4(4,7%)	1(1,2%)	
NI Stadium IV	6(7,0%)	2(2,3%)	
NI Stadium V			
Reoperation	18(20,9%)	18(20,9%)	0,999 ²

3.2.2 Vergleich der intraoperativen Daten für beide Gruppen nach Matched Pair

Die Prothesengrößen 23 und 26 mm waren am meistens implantiert worden. Abbildung 19 zeigt die Verteilung der Prothesengrößen auf den gewählten Zugangsweg.

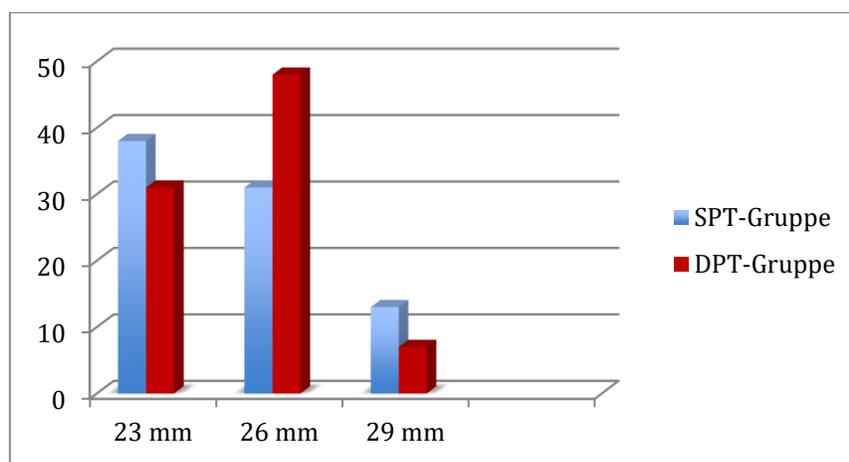


Abbildung 19: Implantierte Prothesengrößen in SPT-Gruppe und DPT-Gruppe

In der Tabelle 12 werden die OP-Zeit und die Konversionsrate dargestellt. Die durchschnittliche OP-Zeit betrug in der SPT-Gruppe $66,51 \pm 36,35$ min und in der DPT-Gruppe $80,4 \pm 30,35$ min ($p < 0,05$). Eine Konversion zum konventionellen Aortenklappenersatz wurde nur bei zwei Patienten aus der SPT-Gruppe notwendig.

Tabelle 12: Die intraoperativen Daten des gesamten Patientenkollektivs nach Matched Pairs Analyse
¹Fisher's exact test ²Wilcoxon-Mann-Whitney test (für quantitative Variable).

	SPT-Gruppe (n=86)	DPT-Gruppe (n=86)	p-Wert
Zugang, n(%)			
Transfemorale	7(8.1%)	61(70.9%)	
Transapikal	77(89.5%)	25(29.1%)	
Transaortal	2(2.3%)	0	
OP-Zeit, mean(±SD)	66.51±36.35	80.41±30.35	<0.05 ²
Konversion	2(2.3%)	0	0.497 ¹

Der erste Patient wies nach transfemorale Implantation eine hochgradige AI auf und erhielt die biologische AK Prothese über eine partielle Sternotomie. Bei einem zweiten Patienten kam es bei der Valvuloplastie zu einer Aortenannulusruptur. Es schloss sich eine notfallmäßige komplette Sternotomie an. Der Aortenklappenannulus wurde rekonstruiert und eine biologische Klappe implantiert.

3.2.3 Postoperativer Verlauf nach Matched Pair

Da bereits im Gesamtkollektiv alle Patienten die ersten 72 Stunden überlebten, ist auch nach der Paarbildung kein Patient in diesem Zeitraum verstorben. Nach der Matched-Pair-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der postoperativen Beatmungs- (SPT-Gruppe: 6,6 ±15,2 h vs. DPT-Gruppe: 5,0 ± 10,7 h, p=0,506), und Krankenhausaufenthaltsdauer (SPT-Gruppe 12,0 ± 6,4 und DPT-Gruppe 12,2 ± 6,2 Tage, p = 0,819) wohl aber für die Intensivaufenthaltsdauer (SPT-Gruppe 2,5 ± 3,5 und DPT-Gruppe 1,4 ± 0,9 Tage, p=0,006) festgestellt werden. Eine **Rethorakotomie** war bei keinem Patienten notwendig.

Zu **neurologischen Komplikationen** kam es während des stationären Aufenthaltes bei jeweils 4 Patienten beider Gruppen (je 4,7 %). In allen Fällen handelte es sich um ischämische Insulte, die mittels Bildgebung verifiziert wurden. Bei allen Patienten besserte sich die sehr unterschiedlich stark ausgeprägte Symptomatik noch während des stationären Aufenthaltes.

Lebensbedrohliche und schwere Blutungen traten in der SPT-Gruppe insignifikant häufiger auf. Die Patienten der SPT-Gruppe hatten dementsprechend einen signifikant höheren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten ($1,65 \pm 3,3$ vs. $0,7 \pm 1,35$, $p = 0,009$).

Die Notwendigkeit der Implantation eines **Herzschrittmachers**, aufgrund eines postoperativen AV-Blocks lag bei 4,7% in der SPT-Gruppe und 5,8% in der DPT-Gruppe ($p = 0,732$).

Eine intermittierende **Dialyse** wurde bei 5 Patienten der SPT-Gruppe (5,8%) und bei zwei Patienten der DPT-Gruppe (2,3%) durchgeführt. Permanent dialysepflichtig blieb ein Patient der DPT-Gruppe (1,2%) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht über die postoperativen Komplikationen nach Matched Pairs Analyse (VARC =Valve Academic Research Consortium, TIA= transitorische ischämische Attacke, p.o=postoperative, EK= Erythrozytenkonzentrat, FFP=fresh frozen plasma , TK= Thrombozytenkonzentrat) Fisher's exact test

	SPT-Gruppe (n=86)	DPT-Gruppe (n=86)	p-Wert
Rethorakotomie	0	0	
Mortalität intraprozedural und 72 Stunden postoperativ	0	0	
Neurologische Ereignisse	4(4,7%)	4(4,7%)	0,999
<ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagisch • Ischämisch • TIA 	0 4 0	0 4 0	
Blutungen nach VARC2 Kriterien			
<ul style="list-style-type: none"> • Life-threatening Bleeding • Major Bleeding • Minor Bleeding 	14(16,2%) 14(16,2%) 0	6(6,9%) 11(12,7%) 0	0,057 0,516 0
Blutprodukte			
<ul style="list-style-type: none"> • EK pro Patient • FFP pro Patient • TK pro Patient 	1,7±3,3 0,7±2,5 0,2±1,3	0,7±1,4 0,1±0,4 0,0±0,1	0,009 0,101 0,094
SM-Implantation	4(4,7%)	5(5,8%)	0,732
Nierenversagen mit Dialyse	5(5,8%)	2 (2,3%)	0,013
<ul style="list-style-type: none"> • Intermittierend • Permanent 	5(5,8%) 0	1(1,2%) 1(1,2%)	

3.2.4 Mortalität nach Matched Pair

Während und 72 Stunden nach der Operation ist kein Patient gestorben.

3.2.4.1. Krankenhaus Mortalität

Innerhalb 30 Tagen ist kein Patient gestorben. Während des stationären Aufenthaltes ist ein Patient aus DPT-Gruppe verstorben 1,16% (1/86). Dies entspricht einer Mortalitätsrate von 0,6% (1/172). Der Patient verstarb im Rahmen eines septischen Nierenversagen (Tag 36).

3.2.4.2 6 Monate Mortalität

Insgesamt sind 7 Patienten (6 Monate Überlebensrate 96,16%) innerhalb der ersten 6 Monate nach der Operation verstorben, 3 Patienten in der SPT-Gruppe (3,5%) und 4 Patienten in der DPT-Gruppe (4,6%) (Tabelle 14). 5 dieser 7 Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursache. Im Gruppenvergleich ergab sich ein p-Wert von $p = 0,5$ für die Sterblichkeit bzw. für die Sterblichkeit aus kardialen Gründen von $p=0,5$.

Tabelle 14: Überblick über die kardialen Todesursachen mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit

Gruppe	p.o. Tag	Ursache
SPT-Gruppe	62	Kammerflimmern
DPT-Gruppe	78	Kardiale Dekompensation
DPT-Gruppe	88	Aortenprothesenendokarditis
SPT-Gruppe	111	Kammerflimmern
DPT-Gruppe	131	Kardiale Dekompensation

3.2.4.3. 1-Jahres-Mortalität

Ein Jahr nach der Operation waren insgesamt 15 Patienten (1Jahr Überlebensrate 91,2%) verstorben, 5 Patienten in der SPT-Gruppe (5,8%) und 10 Patienten in der DPT-Gruppe (11,6%).

8 dieser 15 Patienten verstarben aufgrund einer kardialen Ursachen (4,6% (8/172)). Dabei waren aus der SPT-Gruppe 2 Patienten (2,3%) und 6 aus der DPT-Gruppe (6,9%). Im Gruppenvergleich ergab sich ein p-Wert von $p=0,140$ für die Sterblichkeit bzw. für die Sterblichkeit aus kardialen Gründen von $p=0,139$.

3.2.4.4. 5-Jahres-Mortalität

Nach Kaplan-Meier errechnete sich eine aktuarische Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr und nach 5 Jahren von 93.7% [94%KI: 88.4–99.0%] und 55.7% [95% KI: 43.5–67.9%] für die SPT-Gruppe und 87.8% [95% KI: 80.7–94.9%] und 61.4% [49.1–73.7%] für die DPT-Gruppe (Abbildung 20). Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0.415$).

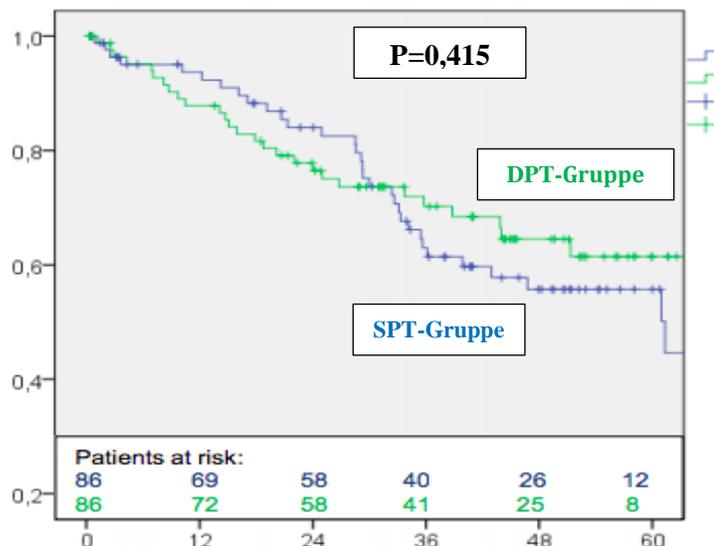


Abbildung 20: Aktuarisches Überleben der Patienten ($p=0,415$)

3.2.5. Rehospitalisierung

Insgesamt kam es im Verlauf zu einer Rehospitalisierung bei 69 der 172 Patienten (40,1%). Im Gruppenvergleich ergab sich ein p-Wert von $p=0,378$ für alle Rehospitalisierungen. Dabei wird auch nach Matched-Pairs-Analyse zwischen Rehospitalisierungen aus kardialen bzw. nicht kardialen Gründen unterschieden.

3.2.5.1 Rehospitalisierungen aus kardialen Gründen

Insgesamt 33 Patienten wurden aus kardialen Gründen hospitalisiert (SPT-Gruppe 21 Patienten, 24,4%) und DPT-Gruppe 12 Patienten (13,9%) p-Wert= 0,60).

Gründe für die Rehospitalisierung waren bei 21 Patienten in der SPT-Gruppe:

- 5 Patienten: dekompensierte Linksherzinsuffizienz;
- 4 Patienten: Tachyarrhythmia absoluta;
- 3 Patienten: instabile Angina Pectoris;
- 3 Patienten: Schwindel und Synkope;
- 2 Patienten: NSTEMI ohne Interventionsbedarf;
- 1 Patient: hypertensive Entgleisung;
- 1 Patient: schwere pulmonale Hypertonie;
- 1 Patient: dekompensierte Rechtsherzinsuffizienz;
- 1 Patient: Mitralklappenendokarditis.

Gründe für die Rehospitalisierung waren bei 12 Patienten in der DPT-Gruppe:

- 6 Patienten: dekompensierte Linksherzinsuffizienz;
- 3 Patienten: Tachyarrhythmia absoluta;
- 1 Patient: hypertensive Entgleisung;
- 1 Patient: Schrittmacher Implantation bei AVB III.Grades;

- 1 Patient: hochgradige Prothesenstenose

3.2.5.2 Rehospitalisierungen wegen Blutungen

Es wurden auch Rehospitalisierungen wegen Blutungen bei Patienten erfasst. Insgesamt kam es bei 9 Patienten zu einem weiteren Krankenhausaufenthalt wegen Blutungen (SPT-Gruppe 4 Patienten, 4,6% und DPT-Gruppe 5 Patienten, 5,8%, p-Wert= 0,485; Tabelle 15).

Tabelle 15: Überblick über die Ursachen der Rehospitalisierung wegen Blutungen mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit nach Matched Pairs Analyse (OGI-Blutung Obere gastrointestinale Blutung, UGI-Blutung Untere gastrointestinale Blutung)

Gruppe	p.o. Tag	Ursache
SPT-Gruppe	20	OGI-Blutung
DPT-Gruppe	30	Vaginale-Blutung
DPT-Gruppe	33	UGI-Blutung
SPT-Gruppe	35	OGI-Blutung
SPT-Gruppe	73	OGI-Blutung
DPT-Gruppe	111	UGI-Blutung
DPT-Gruppe	200	OGI-Blutung
SPT-Gruppe	287	OGI-Blutung
DPT-Gruppe	365	UGI-Blutung

3.2.5.3 Rehospitalisierungen wegen neurologischer Ereignisse

Nach Entlassung wurden insgesamt 2 Patienten (1,1%), jeweils 1 Patient pro Gruppe (1,1%) wegen neurologischer Ereignisse erneut stationär behandelt. In

Gruppenvergleich ergab sich ein nicht signifikanter p-Wert ($p=0,751$) (Tabelle 16).

Tabelle 16: Überblick über die neurologischen Ereignisse mit Angaben des Zeitintervalls in Tagen und Gruppenzugehörigkeit nach Matched Pairs Analyse

Gruppe	p.o. Tag	Ursache
SPT-Gruppe	41	Schlaganfall
DPT-Gruppe	712	Schlaganfall

4.0 Diskussion

4.1 Patientengruppen und Matched-Pair Analyse

Die vergleichende Studie hatte die Aufgabe die Ergebnisse der TAVI bei Hochrisikopatienten retrospektiv zu analysieren und zu erforschen, ob eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel für 6 Monate nach Intervention notwendig ist.

Wir haben in unsere Studie nur Hochrisikopatienten eingeschlossen. Die TAVI-Prozedur ist in den letzten Jahren Standard in der Behandlung der schweren symptomatischen AS bei Patienten mit hohem Operationsrisiko sowie bei Patienten in höherem Lebensalter geworden. Die Indikation für die TAVI-Prozedur wurde im Herz-Team (Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten) gestellt und nur bei Patienten mit signifikanten Kontraindikationen für eine konventionelle Operation oder mit hohem Operationsrisiko durchgeführt (Baumgartner et al.2017), (Otto et al.2020).

Unsicherheiten in Bezug auf die Thrombogenität von Bioprothesen und das optimale Behandlungsregime sind nicht neu. Obwohl der chirurgische Herzklappenersatz schon seit vielen Jahrzehnten als Standardtherapie weltweit praktiziert wird, gibt es noch immer keine einheitliche Thromboembolie-Prophylaxe für diese Patienten (van der Wall et al.2016). Dieses wird vor allem durch den Konflikt zwischen der Thromboembolieprophylaxe, der Thrombogenität der biologischen Prothesen und der möglichen Blutungskomplikation einer Thrombozytenaggregationshemmung bei einem relativ alten, häufig multimorbiden Patientenkollektiv begründet. Insbesondere für die TAVI-Kandidaten nimmt das Risiko der Thrombotytenaggregationshemmung durch die Multimorbidität deutlich zu. Seit der ersten klinischen Anwendung einer Transkatheterklappenimplantation durch Cribier gibt es in der Literatur kaum Studien, welche Nutzen und Risiko verschiedener

Therapieregime verglichen haben (Ussia et al.2011), (Poliacikova et al.2013), (Stabile et al.2014), (Durand et al.2014), (Rodes-Cabau et al. 2017)

Seit 2017 empfehlen die europäischen Leitlinien die duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel für 3 bis 6 Monaten oder bei Patienten mit erhöhten Blutungsrisiko eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung, wobei Daten zur optimalen Dauer und Art der Therapie fehlen (Baumgartner 2017).

Die durch Usia et.al 2011 publizierte, randomisierte Single-center-Studie erfasste insgesamt 79 Patienten, 39 in der SPT-Gruppe und 40 in der DPT-Gruppe mit einem Nachbeobachtungsintervall von nur 6 Monaten (Ussia et al.2011). In der vorliegenden Arbeit konnten wir wesentlich mehr Patienten (390 Patienten: 274 in der SPT-Gruppe und 116 in der DPT-Gruppe und 172 Patienten nach Matched Pair Analyse: 86 in der SPT-Gruppe und 86 in der DPT-Gruppe) über einen wesentlich längeren Zeitraum (5-Jahres-Follow up) auswerten. Die eigenen Patienten waren sowohl vor als auch nach der Paarbildung kränker und symptomatischer als in der Studie von Usia (logistischer Euroscore: 21 ± 16 in der SPT-Gruppe, 23 ± 15 in der DPT-Gruppe vs. vor Matching $30 \pm 16,3$ in der SPT-Gruppe, $26,7 \pm 16,1$ in der DPT-Gruppe; nach Matching $26,3 \pm 15,7$ in der SPT-Gruppe, $26,1 \pm 15,9$ in der DPT-Gruppe, NYHA III und IV 59% in der SPT-Gruppe, 65% in der DPT-Gruppe vs. vor Matching 85,4% in der SPT-Gruppe, 88,9% in der DPT-Gruppe; nach Matching 82,4% in der SPT-Gruppe, 90,1% in der DPT-Gruppe).

Die 2013 publizierte nicht-randomisierte Arbeit von Poliacikova et. al erfasste insgesamt 171 Patienten mit 91 Patienten in der SPT-Gruppe, 58 in der DPT-Gruppe und 22 in der Warfarin-Gruppe. Auch in dieser Analyse, für die keine Risikoadjustierung vorliegt, wurde das Follow-up nach 6 Monaten beendet (Poliacikova et al.2013).

In der Studie von Durand et. al wurden aus einem Gesamtkollektiv von 362 Patienten

164 Patienten mit einer Monotherapie (ASS oder Clopidogrel) mit 128 Patienten mit dualer Plättchenhemmung (ASS plus Clopidogrel) verglichen. Die Patientendaten wurden sowohl insgesamt als auch mittels Matched-Pairs-Analyse (91 Patienten in der SPT, 91 Patienten in der DPT-Gruppe) über ein Follow-up von 30 Tagen analysiert (Durand et al.2014). Das Studiendesign ähnelt sehr dem eigenen, ist mit dem kurzen Nachbeobachtungszeitraum aber nicht geeignet, Vorteile eines Therapieregimes im Mittel- oder Langzeitverlauf herauszuarbeiten, da insbesondere Embolien und Blutungskomplikationen erst im längerfristigen Verlauf zu erwarten sind.

Im gleichen Jahr wurde die randomisierte Doppelblindstudie von Stabile et. al mit 120 Patienten, 60 in der SPT-Gruppe (ASS) und 60 in der DPT-Gruppe (ASS plus Clopidogrel) mit einem 6-Monates-Follow-up publiziert (Stabile et al.2014).

Der ARTE Trial von 2017 erfasste 222 Patienten, 111 in der SPT –Gruppe und 111 in der DPT-Gruppe. Das Follow-up wurde nach 3 Monaten beendet (Rodes-Cabau et al.2017).

Für die eigene Studie hatten wir uns für die retrospektive Analyse der Daten entschieden, da aus dem großen, vorhandenen Patientenkollektiv relativ große Gruppen mit relativ einheitlicher Konstellation zu generieren waren. Der Vorteil dieses Designs besteht in der schnellen Verfügbarkeit relativ langer postoperativer Verläufe. Es wurden nur Patienten mit einem Prothesentyp verwendet, da anzunehmen ist, dass sich die verschiedenen Klappentypen schon wegen ihres sehr unterschiedlichen Designs hinsichtlich ihrer Thrombogenität unterscheiden. Der Vorteil einer prospektiv randomisierten Studie wird im Falle der TAVI-Therapie durch die unterschiedlichen Zugangswege und der morphologischen Ursachen für die Auswahl einer bestimmten Prothese relativiert. Die Auswahl des Zugangsweges hatte dementsprechend auch in der eigenen Studie Auswirkungen auf die Vergleichbarkeit, da die Patientengruppen hinsichtlich des Zugangsweges nicht

gleichverteilt waren. Die Patienten der DPT-Gruppe wurden dominant über einen transfemorale Zugang, die der SPT-Gruppe mehrheitlich über einen transapikalen Zugang operiert. Dieser Unterschied konnte auch nicht durch die Paarbildung ausgeglichen werden. Durch die Matched-Pair-Analyse konnten wir aber die Einflüsse von Alter, Geschlecht und EuroSCORE nivellieren.

4.2. Präoperative Parameter

Die Geschlechtsverteilung unseres Patientenkollektivs entspricht den historischen Daten und den Daten anderer Studien zur isolierten AS. Nach Braunwald sind circa 60% der Patienten männlichen Geschlechts (Braunwald et al.1994).

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs war am Tag der Operation 81.41 ($\pm 5,97$) Jahre für die SPT-Gruppe und 82.03 (± 4.93) Jahre für die DPT-Gruppe und nach dem Matching 81,53 ($\pm 6,27$) für die SPT-Gruppe und 82,03 ($\pm 5,27$) für die DPT-Gruppe. Verglichen mit den oben zitierten Studien ist unser Patientenkollektiv gleich oder älter (Ussia et al.2011), (Poliacikova et al.2013), (Stabile et al.2014), (Durand et al.2014), (Rodes-Cabau et al. 2017) .

4.3. Intraoperative Daten

Wir haben für die Patienten alle Klappengrößen (23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm) verwendet. Die 23 mm und 26 mm Prothesen von Edwards wurden am meistens verwendet. Auch bei Durand et. all wurden die 23mm und 26mm Prothesen am häufigsten implantiert (Durand et al. 2014).

In unserem Patientenkollektiv kam es während der Prozedur bei 8 Patienten (2,9%) zu einer hämodynamischen Instabilität, die einen notfallmäßigen Anschluss der HLM und eine Konversion zur AKE notwendig machte. Die intraoperative Konversionsrate von 2,9% ist im gleichen Bereich wie die, die von Seiffert et al. angegeben wurde

(2,8%) (Seifert et al.2013). In anderen Publikationen wurde die Konversionsrate zwischen 1,2% und 4,6% angegeben (Hein et al.2013).

4.4. Postoperativer Verlauf

Trotz sehr vieler Studien über TAVI-Prozeduren haben nur wenig die Intensivaufenthalts- und die Krankenhausverweildauer berichtet. In unserer Studie betrug die Liegedauer auf der Intensivstation im Mittel $2,6 \pm 4,4$ für SPT-Gruppe und $1,5 \pm 1,6$ für die DPT-Gruppe. Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer lag bei $13,81 \pm 11$ (SPT-Gruppe) bzw. bei $13,04 \pm 7,3$ (DPT-Gruppe). Al-Attar et al. hatten 2009 noch einen Krankenhausaufenthalt von 15 ± 6 Tagen für die transfemorale TAVI und 19 ± 10 Tagen für die transapikale TAVI mitgeteilt (Al-Attar et al.2009). Bei Gilard et al. 2012 betrug die Liegedauer auf der Intensivstation $4,9 \pm 4,8$ Tage mit einer Gesamtaufenthaltsdauer von $11,1 \pm 8,0$ Tage (Gilard et al. 2012).

Komplikationen

Anulusruptur

Die Anulusruptur gehört zu den lebensbedrohlichen Komplikationen, welche zu einer raschen Kreislaufinstabilität mit hoher Mortalität führt. Die Häufigkeit einer Anulusruptur wird in der Literatur mit einer Rate von $<1\%$ beschrieben (Genereux et al.2012), (Pasic et al. 2015). In Deutschland lag die Rate 2017 bei $0,2\%$ (Gaede et al.2017).

In unserer Studie lag die Häufigkeit einer Anulusruptur bei $0,5\%$ (2 Patienten in der SPT-Gruppe /390 Patienten) und nach Matched Pair Analyse bei $0,6\%$ (1 Patient in der SPT-Gruppe/ 172 Patienten).

Postoperative Schrittmachernotwendigkeit

Der inkomplette oder komplette AV-Block ist die häufigste klappenassoziierte Komplikation nach TAVI und variiert je nach Prothesenmodellen zwischen 3,5% und 28,6 % (Siontis et al.2014), (van Rosendael et al.2018), (Wendler et al.2017). Die Implantationsrate eines Herzschrittmachers lag in unserer SPT-Gruppe bei 5,5% und in unserer DPT-Gruppe bei 6,9%. Nach Matched Pair Analyse lag sie bei 4,7 % in der SPT-Gruppe bzw. 5,8 % in der DPT-Gruppe. Dieses Ergebnis ist gut vergleichbar mit den Daten von Bosmans et al. aus dem belgischen TAVI-Register mit 4% nach transfemorale und 6% nach transapikale Implantation bei Edwards Prothesen (Bosmans et al.2011). Eltchaninoff et al. berichten von einer SM-Implantationsrate von 11,8 % (Eltchaninoff et al.2011). Aus der Qualitätsicherung für Deutschland ergab sich für alle TAVI-Prothesen eine Rate von 9,6% (Gaede et al.2020).

Nierenversagen

TAVI Patienten haben eine erhöhte Prävalenz für ein akutes Nierenversagen mit einer Häufigkeit von bis zu 7,5% (Genereux et al.2012). Im deutschen Qualitätsregister liegt die Rate für eine neu aufgetretene Nierenersatztherapie sogar bei 3,0%. Die Kontrastmittelexposition präoperativ für Diagnostik und während der Prozedur, die kurze Zeit einer systemischen arteriellen Hypotension („Rapid-Pacing“, Ballonvalvuloplastie, Klappen-implantation) und Cholesterinembolisation sind die potentiellen Risikofaktoren für eine postoperative Niereninsuffizienz (Bagur et al.2010). Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie war nach Matched Pairs Analyse in der SPT-Gruppe bei 5,8% und in der DPT-Gruppe bei 2,3%.

Neurologische Ereignisse

Bei der Aortenbogenpassage im Rahmen der transfemorale TAVI, bei der Ballonvalvuloplastie, der Positionierung oder Implantation der Klappenprothese können sich Kalkpartikel lösen und in die hirnversorgenden Gefäße embolisieren. Die Häufigkeit neurologischer Ereignisse lag in der eigenen Untersuchung bei 6,9 %

in der STP-Gruppe und bei 5,2 % in der DPT-Gruppe. Der Vergleich der gepaarten Gruppe erbrachte keinen Unterschied (jeweils 4,7%). Die zusätzliche Clopidogrelapplikation brachte keinen Vorteil ($p=1,0$).

Das passagere Psychosyndrom wurde bei 20,5 % der Patienten gesehen. Bereits seit langem ist bekannt, dass ein höheres Alter zum Operationszeitpunkt mit einer erhöhten Inzidenz postoperativer neurologischer Verhaltensänderungen einhergeht. In der Studie von Tse et al. aus 2015 fand sich nach transfemorale TAVI ein postoperatives Delir bei 12% und nach transapikaler Implantation bei 53 % (Tse et al. 2015).

Nach der initialen Entlassung wurden insgesamt 10 (2,5%) Patienten, 8 Patienten der SPT-Gruppe (2,05 %) und 2 Patienten in der DPT-Gruppe (1,7%) wegen neurologischer Ereignisse hospitalisiert. In Gruppenvergleich ergab sich ein nicht signifikanter p-Wert von 0,495.

Auch nach Matched Pair Analyse ergab sich in Gruppenvergleich ein nicht signifikanter p-Wert ($p=0,751$). Nach Entlassung wurden insgesamt 2 Patienten (1,1%), jeweils 1 Patient pro Gruppe (1,1%) wegen neurologischer Ereignisse erneut stationär behandelt.

Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Studien, welche die neurologische Ereignisse bei Patienten mit TAVI-Prothesen beobachtet haben. Zwischen beide Gruppen wurden keine Unterschiede gesehen und die zusätzliche Gabe von Clopidogrel brachte keinen Vorteil.

Tabelle 17: Studien vergleichend neurologische Ereignisse (NS:nicht signifikant)
(Ussia et al. 2011, Stabile et al. 2014, Durand et al.2014, Rodes Cabau et al.2017)

Author (Jahr) TAVI-Prothesen	Frühergebnisse SPT-Gruppe vs. DPT-Gruppe	Spätergebnisse SPT-Gruppe vs. DPT-Gruppe
Ussia (2011) CoreValve Prothesen	Major Stroke: 5% vs. 3% (p=0,49) Minor Stroke: 0 vs.0 TIA: 3% vs. 3% (p=0,75)	30 Tage Major Stroke: 5% vs. 3% (p=0,49) Minor Stroke: 0 vs.0 TIA: 3% vs. 3% (p=0,75) 6 Monate Major Stroke: 5% vs. 3% (p=0,49) Minor Stroke: 0% vs. 0% TIA: 3% vs. 3% (p=0,75)
Stabile (2014) Sapien XT Prothesen		30 Tage Major Stroke: 1,7% vs.1,7% (p=NS) Minor Stroke: 1,7% vs. 0% (p=NS)
Durand (2014) Edwards, CoreValve Prothesen		30 Tage <i>Vor Matching:</i> Major Stroke: 2,3% vs. 0% (p=0,83) Minor Stroke:1,6% vs.0,6% (p=0,583) TIA: 0,8% vs. 0,6% (p=1,0) <i>Nach Matching:</i> Major Stroke: 1,1% vs. 0% (p=1,0) Minor Stroke: 1,1% vs. 1,1% (p=1,0) TIA: 0% vs. 1,1% (p=1,0)
Rodes Cabau (2017) Sapien XT, Sapien 3 Prothesen		30 Tagen TIA: 0,9% vs. 2,7% (p=0,313) 90 Tagen TIA: 0,9% vs. 2,7% (p=0,313)

Blutungen nach VARC2-Kriterien

Blutungskomplikationen haben nach TAVI verschiedene Ursachen, dazu zählen vaskuläre Zugangskomplikationen, Gefäßdissektionen oder Myokardverletzungen (Hayashida et al.2011), (Wong et al.2010). Verschiedene Studien berichten, dass nicht alle Komplikationen mechanischen Ursprungs sind. Viele Patienten erhalten nach der Intervention Bluttransfusionen ohne nachgewiesene Blutungsquelle. Eine präoperative Anämie findet sich bereits bei etwa 50 % der Patienten (Nuis et al.2013).

Nach VARC-Kriterien hatten (1.Life-threatening 13,7 % in der SPT-Gruppe; 6,9% in der DPT-Gruppe $p=0,051$, 2. Major Bleeding 24,63% in der SPT-Gruppe; 12,9% in der DPT-Gruppe $p=0,09$) Patienten in der SPT-Gruppe häufiger eine schwerwiegende Blutung gegenüber den Patienten der DPT-Gruppe. Dementsprechend fand sich ein signifikant höherer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten. Auch bei der Matched-Pairs-Analyse hatten die Patienten der SPT-Gruppe häufiger schwerwiegende Blutungen, allerdings insignifikant, und benötigten signifikant mehr Erythrozytenkonzentrate. Da dieses intraoperative Ergebnis noch vor der Strategie der Thrombozytenaggregation eintrat, muß man davon ausgehen, dass eher der operative transapikale Zugang für dieses Ergebnis verantwortlich ist.

Nach der Entlassung kam es bei 19 Patienten zu einem Krankenhausaufenthalt wegen Blutungen. In der SPT-Gruppe 4,4% und in der DPT-Gruppe 6,0% mit einem $p=0,488$. Auch nach Matched-Pairs-Analyse hatten die Patienten in der DPT-Gruppe häufiger Rehospitalisierungen wegen Blutungen, allerdings nicht signifikant $p=0,485$.

Unsere Daten sind vergleichbar mit den Daten von Ussia et al. und Poliacikova et al, welche erhöhte Blutungen in der DPT-Gruppe zeigten, allerdings auch nicht significant. Stabile et al., Durand et al. und Rodes Cabau et al., haben gezeigt, dass

die Patienten mit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung signifikant häufiger Blutungen aufwiesen. (Tabelle 18)

Tabelle 18: Studien vergleichend Blutung Ereignisse
(Ussia et al. 2011, Durand et al.2014, Rodes Cabau et al.2017)

Author	Früherergebnisse SPT-Gruppe vs. DPT-Gruppe	Späterergebnisse SPT-Gruppe vs. DPT-Gruppe
Ussia 2011	Life threatening bleeding 5% vs. 5% (p=0,92) Major Bleeding: 3% vs. 5% (p=0,61) Minor Bleeding: 10% vs. 8% (p=0,55)	30-Tagen Life threatening bleeding 5% vs. 5% (p=0,92) Major Bleeding: 3% vs. 5% (p=0,61) Minor Bleeding: 10% vs. 8% (p=0,55) 6-Monaten Life threatening bleeding 5% vs. 5% (p=0,92) Major Bleeding: 3% vs. 5% (p=0,61) Minor Bleeding: 10% vs. 8% (p=0,55)
Durand 2014		<i>Vor Matching:</i> Life threatening bleeding 8,5% vs. 31,2% (p=0,005) Major Bleeding: 2,4% vs. 13,3% (p=0,0001) Minor Bleeding 2,4% vs. 5,5% (p=0,221) <i>Nach Matching:</i> Life threatening bleeding 3,3% vs. 14,3% (p=0,021) Major Bleeding 2,2% vs. 12,1% (p=0,022) Minor Bleeding 4,4% vs. 4,4% (p=1,0)
Rodes Cabau 2017		30-Tage Life threatening bleeding 2,7% vs. 4,5% (p=0,484) Major Bleeding 3,6% vs. 10,8% (p=0,038) 90-Tage Life threatening bleeding 0,9% vs. 6,3% (p=0,65) Major Bleeding 2,7% vs. 4,5% (p=0,484)

Überleben

In den letzten Jahren ging die TAVI-Prozedur mit einer geringeren Sterblichkeit einher. Die meisten Studien berichten über eine tendenziell niedrigere 30-Tage-Mortalität (Ussia et al.2011, Poliacikova et al.2013, Durand et al.2014). Ussia et al. und Durand et al. berichten eine fast gleich 30-Tage-Sterblichkeits-Rate von 10% und 8,6%. Poliacikova et al. beobachteten eine 30-Tage-Sterblichkeit von 4,7%.

Die 6-Monats-Mortalität betrug bei Ussia et al. Und bei Poliacikova et al. 11% bzw. 9,1%. In der Ussia-Studie starb 1 Patient aufgrund einer kardialen Ursachen (1 Patient in der DPT-Gruppe $p=0,51$). Der Unterschied zwischen den Gruppen war in beiden Studien nicht signifikant.

Die in dieser Studie beobachtete 30-Tage-Mortalität von 0 war exzellent im Vergleich zu Ussia et al, Durand et al und Poliacikova et al. Die 6-Monats-Mortalität von 8,5 % und nach Matched-Pairs-Analyse von 12,1%, war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich ($p=0,941$ und $p=0,5$). Die kardiovaskuläre Todesursache betrug für das Gesamtkollektiv 3,6% (14 Patienten) und nach Matched –Pair 2,9 % (5 Patienten). Zwischen den Gruppen war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,488$ und $p=0,5$).

Die Daten aus dem STS-ACC TVT Register (Society of Thoracic Surgeons-American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy), in der insgesamt 276.316 Patienten (zwischen 2011-2019) ausgewertet wurden, demonstrieren eine Ein-Jahres-Mortalität von 24,29 % in 2013 und von 12,5% im Jahr 2018 (Caroll et al.2019).

Eine weitere Metaanalyse, in der insgesamt 13857 Patienten aus 10 Studien ausgewertet wurden, berichtet über eine Ein-Jahres-Mortalität von 17 % und eine 5-Jahres Mortalität von 52 % (Chakos et al.2014) .

In einer prospektiven Studie von Zahn et al. wurden 1444 Patienten aus dem deutschen Register nachuntersucht. Über einen Follow-up-Zeitraum von 1 Jahr und 5 Jahren, lag die Mortalitätsrate bei 21,8%, respektive 59,1%. Eine zusätzliche Analyse zeigte eine 5-Jahres-Überlebensrate von nur 28,4% bei Patienten mit einem logistischen Euroscore >40%, von 34,5 % bei Patienten mit logistischem Euroscore 20-40 und von 45,4% bei Patienten mit einem Euroscore < 20 (Zahn et al.2017).

Die Ein-Jahres-Mortalität betrug in der SPT-Gruppe 11,7% und in der DPT-Gruppe 12,1% und nach Matched-Pairs in der SPT-Gruppe 5,8% und in der DPT-Gruppe 11,6%. Nur etwa die Hälfte der Patienten verstarb an kardialen Ursachen. Mit einer aktuarischen Überlebenswahrscheinlichkeit von 55,7% nach 5 Jahren lagen unsere Daten besser als in der Arbeit von Zahn et al.

Grundsätzlich wird angenommen, dass Frauen im Rahmen herzchirurgischer Operationen eine höhere Sterblichkeit aufweisen als Männer. In einer Studie von D'Ascenzo et al. zeigte sich jedoch, dass TAVI eine sichere Option für Hochrisikopatienten unabhängig vom Geschlecht darstellt (D'Ascenzo et al. 2013). Die Studie von Onareti et al., welche die Ergebnisse des italienischen TAVI-Registers präsentierte, demonstrierte für Frauen ein schlechteres Outcome mit häufigeren Komplikationen und mit erhöhtem Transfusionsbedarf sowohl nach TAVI als auch nach konventioneller AKE (Onorati et al.2014). Die Metaanalyse von Stange et al., die 14 Studien mit 7973 Patienten auswertete, konnte ebenfalls eine deutlich erhöhte Sterblichkeitsrate für Frauen nachweisen (Stangl et al.2014).

In der vorliegenden Studie hatten alle Patienten, die innerhalb eines Jahres gestorben waren, Übergewicht. Demgegenüber gibt es in der Literatur das „obesity paradox“. Darin geht man davon aus, dass adipöse Patienten eine bessere Überlebenschance aufweisen. Drei Studien haben dieses „obesity paradox“ unterstützt (van der Boon et al.2013), (Yamamoto et al. 2013), (Königstein et

al.2015). Allerdings konnte auch die Untersuchung von Abramowitz et al. keinen Hinweis für dieses "obesity paradox" nach TAVI nachweisen (Abramowitz et al. 2016).

Nach einer TAVI-Prozedur wird in Leitlinien als antithrombotischer Schutz eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel für 6 Monate oder 3 Monate bei Patienten mit erhöhten Risiken für Blutungen empfohlen.

In der Studie von Ussia et al. konnte kein Vorteil für die zusätzliche Gabe von Clopidogrel nachgewiesen werden (Ussia et al.2011). Auch in der Studie von Poliacikova et al. konnte kein Vorteil für die DPT-Gruppe nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine erhöhte Rate an Blutungskomplikationen für die DPT-Gruppe (Poliacikova et al.2013).

Die Studie von Stabile et al. ist durch die kurze Nachbeobachtungsphase von 6 Monaten nur eingeschränkt hinsichtlich ihrer Aussagen zu verwerten. Aber auch in dieser Studie gab es keinen Vorteil für die zusätzliche Gabe von Clopidogrel (Stabile et al.2014). In der Studie von Durand et al. hatten Patienten mit Monotherapie weniger Blutungskomplikationen (Durand et al.2014).

In der Rodes-Cabau et al. Beobachteten in ihrer Studie mit 222 Patienten, dass das Risiko für schwere oder lebensbedrohliche Blutungen in der DPT-Gruppe um das Dreifache im Vergleich zur SPT-Gruppe ansteigt. Zusätzlich im Vergleich zur ASS und Clopidogrel Gabe ging die Monotherapie mit ASS mit einer tendenziell geringeren Rate an Todesfällen, Herzinfarkten und TIA einher (Rodes-Cabau 2017).

In der randomisierten, kontrollierten POPularTAVI-Studie Cohort A wurden 665 Patienten (Durchschnittsalter 80 Jahre, Therapieregime ASS vs. ASS plus Clopidogrel) nach 3 Monate und einem Jahr nachuntersucht. Die Patienten waren wegen einer symptomatischen AS einer TAVI unterzogen worden. Anhand der zwei

primären Endpunkte (Risiko für Blutungsereignisse: $p=0,0001$ und Risiko für nicht Prozedur-bezogene Blutungen $p=0,005$) konnte ein signifikanter Vorteil für den SPT-Gruppe nachgewiesen werden. Anhand des sekundären kombinierten Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, nicht Prozedur bezogene Blutungen, Schlaganfall, Myokardinfarkt), konnte bei einem $p=0,001$ ein signifikanter Vorteil für die SPT-Gruppe nachgewiesen werden. Diese Daten zeigen, dass nach TAVI eine Monotherapie mit ASS sicherer und nicht weniger wirksam als eine dreimonatige duale Plättchenhemmung ist (Brouwer et al.2020).

Auch die Ergebnisse unserer Studie unterstützen die Ergebnisse insbesondere hinsichtlich der Inzidenz neurologischer Ereignisse und Mortalität. Es besteht kein Vorteil durch die zusätzliche Gabe von Clopidogrel. Die deutlich höhere Inzidenz von Blutungen in der SPT-Gruppe resultierend in einem höheren Transfusionsbedarf ist eindeutig Ergebnis des transapikalen Zugangsweges, da die Patienten zum Zeitpunkt der Blutung und der Transfusion noch gar keine duale Therapie erhalten hatten. Vor und nach Matched Pair Analyse zeigte sich, dass die Rehospitalisierung wegen Blutungen häufiger in der DPT-Gruppe vorkam. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass nach einer TAVI eine antitrombozytäre Monotherapie sicherer ist.

Die duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel hat sich bei Patienten nach einer PCI und bei akutem Koronarsyndrom bewährt, für die älteren und multimorbiden TAVI-Patienten bringt die zusätzliche Gabe von Clopidogrel keinen Benefit.

4.5. Limitation der Studie

Unsere Studie wurde retrospektiv durchgeführt. Eine Subgruppierung war aufgrund der kontinuierlichen Breite der Parameter in unserer Studie notwendig. Die

durchgeführte Matched –Pair-Analyse nach Alter, Sex und log. Euroscore sollte diesen Nachteil minimieren. Der größte Nachteil besteht in der Tatsache, dass der Zugangsweg in den Gruppen nicht gleich verteilt war. So wurden die Patienten nach TF-TAVI dominant mit einem DPT-Regime behandelt, die Patienten mit einem transapikalen Zugang aber dominant mittels SPT. Da es sich bei Patienten mit transapikalem Zugang aber aufgrund einer fortgeschrittenen pAVK als Hauptgrund für diesen Zugang um kränkere Patienten handelt (Reents et al.2019), (Kumar et al.2018), sind die Ergebnisse zwischen den Gruppen nicht vollständig vergleichbar. Insgesamt scheint aber die einfache Thrombozytenaggregationshemmung auf jeden Fall keinen Nachteil gegenüber der dualen Therapie zu haben.

5. Zusammenfassung

Seit der ersten Implantation im Jahr 2002 ist die Indikation für TAVI-Prozeduren sowohl bei inoperablen als auch bei Patienten mit hohem und intermediärem Risiko gut etabliert. Die Zahl der in Deutschland durchgeführten TAVI nimmt jedes Jahr weiter zu. Die Fortentwicklung der TAVI-Prozedur ging mit einer geringeren Sterblichkeit, weniger periprozeduralen Herzinfarkten, weniger schweren Blutungskomplikationen, weniger Gefäßkomplikationen, weniger Annulusrupturen, weniger Nierenversagen und auch mit weniger Schlaganfällen einher.

Nach einer TAVI-Prozedur wird in der Leitlinien als antithrombotischer Schutz eine duale Plättchenhemmung mit ASS plus Clopidogrel für drei bis sechs Monate empfohlen.

Ziel unserer Arbeit war es, anhand des eigenen Patientenkollektivs die Ergebnisse der dualen Plättchenhemmung mittels ASS und Clopidogrel für 6 Monate mit einer Monotherapie zu vergleichen. Von August 2008 bis Dezember 2013 wurden 579 Hochrisikopatienten einer TAVI-Prozedur unterzogen. 390 Hochrisikopatienten wurden analysiert, 274 in der SPT-Gruppe und 116 in der DPT-Gruppe. Eine „Matched-Pair-Analyse“ basierend auf Alter, logistischem Euroscore und Geschlecht ergänzte die Auswertung, um den Nachteil der retrospektiven Datenauswertung auszugleichen. Nach dieser Paarbildung blieben von insgesamt 390 Patienten 86 Patienten-Paare zur Auswertung.

Der Vergleich vor und nach der Matched-Pair-Analyse erfolgte sowohl hinsichtlich prä-, intra- und postoperativer Aspekte, als auch unter Auswertung des mittelfristigen Verlaufs.

Bei einem Anteil von 61,3 % (390) weiblicher Patienten und einem Durchschnittsalter von $81,6 \pm 5,6$ Jahren fanden wir signifikante Unterschiede bei dem log.

EuroSCORE und STS-Score ($p=0,004$ und $p=0,001$). Mit einem Anteil von 87,2% an TA-TAVI - Prozeduren in der SPT-Gruppe waren die Unterschiede zu erwarten. Für die Patienten der DPT-Gruppe (TA-TAVI 24,1%) waren postoperative Komplikationen (Major Bleeding, Minor Bleeding und Transfusion Rate) seltener, die Beatmungsdauer und der Intensivaufenthalt kürzer. Anhand der Mortalität und der Rehospitalisierung wegen neurologischer Ereignisse konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied nachgewiesen werden. Die Rehospitalisierung wegen Blutungen war in der DPT-Gruppe erhöht, statistisch aber nicht signifikant.

Nach der Matched-Pair Analyse konnte zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich der Mortalität und der Rehospitalisierung wegen neurologischer Ereignisse nachgewiesen werden. Die Rehospitalisierung wegen Blutungen war in der DPT-Gruppe statistisch nicht signifikant erhöht.

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass die TAVI-Prozedur bei Hochrisikopatienten zu guten mittelfristigen Ergebnissen führen und die zusätzliche Gabe von Clopidogrel bei älteren Patienten keinen Benefit bringt.

Literatur

Ad N, Barnett SD, Speir AM (2007) The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 6(2). S.192-195.

Akdeniz C, Erdem A, Demir F, Saritas T, Zeybek C, Demir H. et al. (2011) Our medium-term results with aortic balloon valvuloplasty and factors affecting development of aortic regurgitation. *Anadolu Kardiyol Derg* 11(4) S. 329-35.

Anderson HR, Knudsen LL, Hasenkam JM, (1992): Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed ches pigs. *Eur Heart J.* 13 (15): 704-708.

Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. (2010). Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J.* 31(1). S. 17-28.

Bapat V, Attia R. (2012) Transaortic Transcatheter Aortic Valve Implantation: Step-by-Step Guide. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 24(3). S.2016-2011.

Baumgartner H, Falk V, Bax J, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Ung B, Lancellotti P, Lansac E, Munoz DR, Rosenhek R, Sjögren J, Mas PT, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL, ESC Scientific Document Group (2017): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 38 (36), S. 2739-2791.

Blanke P. (2009) Inhibition der Thrombozytenfunktion durch eine Bolusdosis Clopidogrel und Prävalenz von Non-Respondern bei Patienten mit elektiver Koronarangiographie [Dissertation] Freiburg im Breisgau, Albert-Ludwig Universität

Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D, Schreiber C, Hutter A, Laborde JC, Bauernschmitt R, Lange R (2009) Result of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team. In: *Eur J Cardiothorac Surg.* 35(4). S. 615-620.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, Acar P, Le Bidois J, Sidi D, Kachaner J (2000) Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right ventricle to pulmonary artery prosthetic conduit with valve dysfunction. In: *Lancet* 356(9239):1403-1405.

Bouvier E, Logeart D, Sablayrolles JL, Feignoux J, Scheuble C, Touche T, Thabut G, Cohen-Solal A (2006) Diagnosis of aortic valvular stenosis by multislice cardiac computed tomography. In: *Eur Heart J* 27 (28) S: 3033-3038.

Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM (1991) Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. *Circulation* 84 (5).S. 61-69.

Clark R.E. (1994) The Society of Thoracic Surgeons National Database status report. *IAnn Thorac Surg* 57(1). S.20-26.

Cohn LH, Fourth Edition (2012): *Cardiac Surgery in the adult*

Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. (2005) A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 352(23) S: 2389-2397.

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description 106 (24), S.3006-3008.

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B (1986) Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1(8472) S. 63-67.

Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, Mügge A, Schäfers HG, Flachskampf FA (2006): Klappenventilen im Erwachsenenalter. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 95 (11), S. 620–641.

Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ (2004). Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH) study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis.* 17(2-3). S.253-261.

Durand E, Blanchard D, Chassaing S, Gilard M, Laskar M, Borz B, Lafont A, Barbey C, Godin M, Tron C, Zegdi R, Chatel D, Le Page O, Litzler PY, Bessou JP, Danchin N, Cribier A, Eltchaninoff H (2014) Comparison of two antiplatelet therapy strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 113(2)S.355-60.

Exadaktylos AK, Trampitsch E, Mares P, Czerny M, Grimm M, Muhm M. (2004). Pre-operative intercostal nerve blockade for minimally invasive coronary bypass surgery: a standardized anaesthetic regimen for rapid emergence and early extubation. *Cardiovasc J S Afr.* 15(4). S.178-181.

Fanaroff AC, Rao SV. (2016). Antiplatelet Therapy in percutaneous coronary Intervention. *Interv Cardiol Clin.* 5(2). S. 221-237.

Franke A, Kuhl HP. (2006). Diagnosis and assessment of severity of aortic valve stenosis. *Herz.* 31(7) S. 644-649.

Frater R, Ellis H Jr. (1961) Problems in the development of a mitral valve prosthesis. Merendino KA, ed. *Prosthetic Valves for Cardiac Surgery.* Springfield, IL.

Gjertsson P, Caidahl K, Farasati M, Oden A., Bech-Hansen O. (2005). Preoperative moderate to severe diastolic dysfunction: a novel Doppler echokardiographic long-term prognostic factor in patients with severe aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(4) S.890-896.

Gurvitch R, Toggweiler S, Willson AB, Wijesinghe N, Cheung A, Wood DA, Ye J, Webb JG (2011). Outcomes and complications of transcatheter aortic valve replacement using a balloon expandable valve according to the Valve Academic Research Consortium (VARC) Guideline. *EuroIntervention* 7(1):41-8.

Hallopeter G, Jantzen HM, Vincent D, Li G, England L, Ramakrishnan V, Yang RB, Nurden P, Nurden A, Julius D, Conley PB (2001). Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 409 (6817):202-7.

Hangaishi M, Taguchi J, Ikari Y, Ohno M, Kurakawa K, Kotsuka Y, Furuse A. (1998). Aortic valve stenosis in alkaptonuria. *Images in cardiovascular medicine.* *Circulation.* 98 (11).S. 1148-1149.

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW (2005) Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc* 64(3):322-326.

Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. (1960) Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 40 S.744-762.

Ho R, Chapman & Hall (2006) *Handbook of Univariate and Multivariate Data Analysis and Interpretation with SPSS.*

<https://www.edwards.com/de/devices/heart-valves/transcatheter>

Hufnagel CA, Harvey WP (1953) The surgical correction of aortic regurgitation preliminary report. Bull Georgetown Univ Med Cent 6(3):60-61.

Jackson SP (2011). Arterial thrombosis-insidious, unpredictable and deadly. Nat Med. 17(11). S.1423-1436.

Joner M, Finn AV, Farb A, Mont EK, Kolodgie FD, Ladich E, Kutys R, Skorijia K, Gold HK, Virmani R (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. J Am Coll Cardiol. 48(1). S.193-202.

Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghen NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodes-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB, Valve Academic Research Consortium (VARC)-2 (2012). Updated standardzide endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). Eur j Cardiothorac Surg. 42(5). S.45-60.

Kuck KH., Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Mollmann H, Nef H, Thiele H, Treede H, Greinecker-Wimmer G, Walther T (2020) Consensus paper of the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (DGTHG) on transcatheter aortic valve implantation (TAVI) 2020. Zeitschrift für Herz-, Thorax-und Gefäßschirurgie 34.S. 194-213.

Kuntz RE, Tosteson AN, Berman AD, Goldman L, Gordon PC, Leonard BM, McKay RG, Diver DJ, Safian RD (1991) Predictors of event-free survival after balloon aortic valvuloplasty. N Engl J Med 325 (1): 17-23.

Kupfahl C, Honold M, Meinhardt G, Vogelsberg H, Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U. (2004) Evaluation of aortic stenosis by cardiovascular magnetic resonance imaging: comparison with established routine clinical techniques. Heart 90(8) S. 893-901.

Landau S, B. S. Everett, Chapman & Hall (2003) A handbook of Statistical Analyses using SPSS.

Lewis BS, Mehta SR, Fox KAA, Halon DA, Zhao F, Peters RJG, Keltai M, Budaj A, Yusuf S, CURE trial investigators (2005) Benefit of clopidogrel according tot timing of percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes: further results from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Event (CURE) study. Am Heart J. 150(6). S. 1177-1184.

Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG., Pasupati S, Webb JG.(2006) Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. Circulation 14(6):591-596.

Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Lung B, Lancellotti P, Otto CM, Pibarot P. (2016). Calcific aortic stenosis. Nat Rev Dis Primers. 2:16006.

Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P (2003). A prospective surgery of patients with valvular heart disease in europe : the europe heart survey on valvular heart disease. Eur Heart J. 24 (13). S.1231-1243.

Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaya F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A (2005) Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur.Heart J. 26 (24), S.2714-2720.

Lung B, Vahanian A. (2011). Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* 8(3) S.162-72

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman s, Szeto WZ, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR, Partner 3 Investigators (2019): Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Ballon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 380 (18). S. 1695-1705.

Magilligan D, Oyama C, Flein S, Riddle J.M., Smith D. (1984). Platelet adherence to bioprosthetic cardiac valves. *Am J Cardiol* 53 S. 945–949.

Michel P, Roques F, Nashef SAM, EuroSCORE Project Group. (2003) Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? In: *Eur J Cardiothorac Surg.* 23(5). S. 684-687.

Mihaljevic T, Nowicki ER, Rajeswaran J, Blackstone EH, Lagazzi L, Thomas J, Lytle BW, Cosgrove DM (2008). Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 135(6) S. 1270-1278.

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

Nieswandt B, Pleines I, Bender M (2011) Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *J Thromb Haemost* 9.S.92-104.

Nishimura RA, Grantham JA, Connolly HM, Schaff HV, Higan ST, Holmes Jr DR (2002). Low-output, low-gradient aortic stenosis in patients with depressed left ventricular systolic function. *Circulation* 106. S. 809-813.

Noble S, Asgar A, Cartier R, Virmani R, Bonan R. (2009). Anatomic-pathological analysis after CoreValve revalving system implantation. *EuroIntervention* 5(1). S. 78-85.

O'Brien K, Shavelle MD, Caufield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL (2002). Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation.* 106 (17). S. 2224-2230.

Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, Fimmers R, Flacke S, Lauer G, Pohl C, Lüderitz B, Schild H, Sommer T (2003) Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomized study. *Lancet.* 361 S.1241-1246.

Otto CM, Kunsisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD (1994). Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1 90 (2): S. 844-853.

Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS (1999). Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl JMed* 341(3). S. 142-147.

Otto MC, Nishimura A, Bonow O, Carabello AB, Erwin 3rd JP, Jneid H, Krieger EV, Mack M, McLeod C, O'Gara PT, Rigolin VH, Sundt 3rd TM, Thomson A, Toly C (2021): 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines (2021) *Circulation* 143 (5), 35-71.

Poliacikova P, Cockburn J, Belder A, Trivedi U, Hildick-Smith D. (2013). Antiplatelet and antithrombotic treatment after transcatheter aortic valve implantation-comparison of regimes. *Invasive Cardiol*. 25(10). S. 544-548.

Rahimtoola SH. (2010) Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol* 55(22) S.2413-26.

Rajamannan NM, Gersch B, Bonow RO (2003). Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside – emerging clinical and cellular concepts. *Heart Br Card Soc* 89(7).S. 801-805.

Riaz H, Alansari SAR, Khan MS, Riaz T, Raza S, Luni FK, Luni FK, Khan AR, Riaz IB, Krasuki RA (2016). Safety and use of anticoagulation after aortic valve replacement with bioprotheses: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 9(3). S.294-302.

Rodés-Cabau J, Masson JB, Welsh RC, Del Blanco BG, Pelletier M, Webb JG, Al-Qoofi F, Genereux P, Maluenda G, Thoenes M, PAradis JM, Chamandi C, Serre V, Dumont E, Cote M. (2017) Aspirin versus aspirin plus clopidogrel as antithrombotic treatment following transcatheter aortic valve replacement with a balloon-expandable valve: the ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10.S.1357–65.

Ross JR, Braunwald E. (1968). Aortic stenosis. *Circulation*. 38(1). S:61-7.

Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Naber C, Philipp S, Mohlenkamp S, Sievers B, Kälsch H, Erbel R (2008) Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly. *Clin Res Cardiol Clin* 97 S. 288-297

Savi P, Laubouret C, Delesque N, Guette F, Lupker J, Herbert JM (2001) P2y(12), a new platelet ADP receptor, target of clopidogrel. *Biochem Biophys Res Commun* 283 (2):379-83.

Schrör K. (1997) Aspirin and platelets: the antiplatelet action of aspirin and its role in thrombosis treatment and prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 23(4). S. 349-356.

Sheskin DJ, Chapman&Hall (2003) Handbook of Parametric and Nonparametric statistical Procedures.

Stabile E, Pucciarelli A, Cota L, Sorropago G, Tesorio T, Salemme L, Popusoi G, Ambrosini V, Cioppa A, Agrusta M, Catapano D, Moscariello C, Trimarco B, Esposito G, Rubino P (2014) SAT-TAVI (single antiplatelet therapy for TAVI) study: a pilot randomized study comparing double to single antiplatelet therapy for transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol* 174 S. 624–7.

Stewart BF, Discovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DV, Otto CM (1997) Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 29(3):630-634.

Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD. (1984): Surgical pathology of pure aortic stenosis: a study of 374 cases. In: *Mayo Clin Proc* 59 (10). S. 683-690.

Tang M, Mukundan M, Yang J, Charpentier N, LeCluyse EL, Black C, Yang D, Shi D, Yan B (2006) Antiplatelet agents aspirin and clopidogrel are hydrolyzed by distinct carboxylesterases, and clopidogrel is transesterified in the presence of ethyl alcohol. *J Pharmacol Exp Ther*. 319 (3). S.1467-1476.

Thon JN, Italiano JE (2012) Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol* 2010.S. 3-22.

Ussia GP, Scarabelli M, Mule M, Barbanti M, Sarkar K, Cammaller V, Imme S, Aruta P, Pistrutto AM, Gulino S, Deste W, Capodanno D, Tamburino C (2011) Dual antiplatelet therapy versus alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 108(12). S.1772-1776.

Van der Wall SJ, Umans VAWM, Schotten J, Keijzers M, Wolterbeek R, Jansen EK, Huisman MV, Vonk AB (2016). Antithrombotic strategy after bioprosthetic aortic valve replacement in patients in sinus rhythm: evaluation of guideline implementation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 49(4). S.1157-1163.

Van der Wall SJ, Umans VAWM, Schotten J, Keizers M, Wolterbeek R, Jansen EK, Huisman MV, Vonk ABA (2016). Antithrombotic strategy after bioprosthetic aortic valve replacement in patients in sinus rhythm: evaluation of guideline implementation. *Euro J Cardiothorac Surg.* 49(4). S.1157-1163.

Vane JR. (1971) Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 231(25). S. 232-235.

Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG (2006). Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 82(6) S. 2111-2115.

Walther T, Dewey T, Borger MA, Kempfert J, Linke A, Becht R, Falk V, Schuler G, Mohr FW, Mack M (2009). Transapical aortic valve implantation: step by step. *Ann Thorac Surg.* 87(1). S.276-283.

Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S (2006) Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *In: Circulation.* 113(6): 842-850.

Welke KF, Wu Y, Grunkemeier GL, Ahmad A, Starr A (2011) Long-term Results after Carpentier-Edwards Pericardial Aortic Valve Implantation, with Attention to the Impact of Age. *Heart Surg Forum* 14(3) S.160-165

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

7. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie des Robert Bosch Krankenhauses in Stuttgart unter Betreuung von Professor Dr.med. Ulrich F.W.Franke durchgeführt.

Die Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Professor Dr.med. Ulrich F.W. Franke, Chefarzt der Abteilung.

Die Datensammlung und die Literaturrecherche wurden von mir durchgeführt. Die Analyse und Interpretation der Daten wurden in Zusammenarbeit mit Professor Dr.med. Ulrich F.W. Franke durchgeführt.

Die statische Auswertung erfolgte nach Anleitung von Professor Dr.med. Ulrich F.W.Franke durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als dir von mir angegeben Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart , den 23.05.2022