

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Sicherheit und Effizienz einer dualen Thrombozyten-Aggregationshemmung  
mittels Acetylsalicylsäure und Clopidogrel nach Transkatheter Aortenklappen  
Implantation (TAVI)

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von  
Mathias Jochen Schleicher  
(2014)

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

**Für meine Ehefrau Julia**

## Zusammenfassung

Die häufigste Erkrankung der Herzklappen in der westlichen Welt ist die Aortenklappen-Stenose, die mit zunehmendem Lebensalter an Bedeutung zunimmt. Bisher war der operative Aortenklappenersatz die einzige Therapieoption, aktuell gewinnt – seit ihrer Einführung im Jahr 2002 – die Transkatheter Aortenklappen-Implantation immer mehr an Bedeutung, insbesondere bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und multifaktoriell erhöhtem, perioperativen Risiko. Aktuell ist nach Klappenimplantation eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung oder - im Falle einer Indikation zur oralen Antikoagulation - eine Therapie mit Phenprocoumon und Thrombozyten-Aggregationshemmern erforderlich. Dies geht mit einem erhöhten Blutungsrisiko einher.

Die vorliegende Arbeit untersucht speziell die Indikation, Risiken und Nutzen der aktuell empfohlenen, dualen Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und ASS. Ziel ist es zu evaluieren, inwiefern eine *high on-treatment platelet reactivity (HTPR)* unter Clopidogrel einen Risikofaktor für ischämische Ereignisse darstellt oder, ob unter effektiver dualer Thrombozyten-Aggregationshemmung eine relevante Zunahme von Blutungskomplikationen zu verzeichnen ist. Ein weiteres Ziel war es, zu evaluieren, inwieweit Begleiterkrankungen und Komedikation Einfluss auf die Wirkung von Clopidogrel haben.

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie an einem *real world* Kollektiv von Patienten, die in den Jahren 2009 bis 2013 mittels TAVI behandelt wurden. In dieser Studie fand sich kein Nachweis vermehrt auftretender Blutungsereignisse unter einer effektiven Thrombozyten-Aggregationshemmung. Eine *high on-treatment platelet reactivity* unter Clopidogrel scheint zwar ein erhöhtes Risiko für ischämische Ereignisse in sich zu bergen, die Fallzahl ist mit 5 Patienten jedoch zu gering, um eine allgemeingültige Aussage zu treffen.

Wir konnten weder im Hinblick auf die Begleiterkrankung noch auf die Komedikation eine signifikante Beeinflussung der Wirkung von Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel nachweisen. Dieses steht im Gegensatz zur aktuellen Datenlage. Ein möglicher Grund hierfür könnte die Heterogenität des vorliegenden Patientenkollektives sein.

Zu diskutieren ist, inwiefern eine alleinige Medikation mit Acetylsalicylsäure ausreichend ist.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>(2)/3D</b>	(Zwei)/Dreidimensional	<b>HTPR</b>	<i>high on-treatment platelet reactivity</i>
<b>Å</b>	Ångström	<b>KCCQ</b>	<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>
<b>AA</b>	Arachidonsäure	<b>KDOQI</b>	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
<b>ACC</b>	<i>American College of Cardiology</i>	<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>AC(V) B</b>	Aortocoronarer (Venen)Bypass	<b>LDL</b>	<i>low density</i> Lipoprotein
<b>ACE</b>	<i>angiotensin converting enzyme</i>	<b>LGSAS</b>	<i>low gradient severe aortic stenosis</i>
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat	<b>LTA</b>	<i>light transmission aggregometry</i>
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>	<b>LV</b>	Linker Ventrikel
<b>AK</b>	Aortenklappe	<b>LVEF</b>	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz	<b>LVF</b>	Linksventrikuläre Pumpfunktion
<b>AKS</b>	Aortenklappen-Stenose	<b>LVOT</b>	<i>left ventricular outflow tract</i>
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure	<b>MEA</b>	<i>multiple electrode impedance aggregometry</i>
<b>AT<sub>1</sub></b>	Angiotensin-II-Rezeptor <sub>1</sub>	<b>MI</b>	Mitralklappen-Insuffizienz
<b>AV</b>	Atrioventrikulär	<b>MK</b>	Mitralklappe
<b>AVA</b>	<i>aortic valve area</i>	<b>M-Mode</b>	<i>motion mode</i>
<b>B-Bild</b>	Bild im <i>brightness mode</i>	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>BARC</b>	<i>Bleeding Academic Research Consortium</i>	<b>MS</b>	Mitralklappen-Stenose
<b>BMI</b>	<i>body mass index</i>	<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Calcium-Ion	<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation
<b>cAVK</b>	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit	<b>OP</b>	Operation
<b>COPD</b>	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>	<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>CT</b>	Computertomographie	<b>pHT</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>CW</b>	<i>continious wave</i>	<b>PPI</b>	Protonenpumpen-Inhibitoren
<b>CYP</b>	Cytochrom P 450	<b>PRI</b>	<i>platelet reactivity index</i>
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	<b>PW</b>	<i>pulsed wave</i>
<b>dP<sub>mean</sub></b>	Mittlerer Druckgradient	<b>TAVI</b>	<i>transcatheter aortic valve implantation</i>
<b>ESC</b>	<i>European Society of Cardiology</i>	<b>TK</b>	Trikuspidalklappe
<b>GP</b>	Glykoprotein	<b>VARC(II)</b>	<i>Valve Academic Research Consortium</i>
<b>HDL</b>	<i>high density</i> Lipoprotein	<b>VASP</b>	<i>vasodilator-stimulated phosphoprotein</i>
<b>HLP</b>	Hyperlipidämie	<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>HTN</b>	(Arterielle) Hypertonie	<b>V<sub>max</sub></b>	Maximalgeschwindigkeit

## Inhalt

1	Einleitung .....	1
1.1	Aortenklappen-Stenose .....	1
1.1.1	Definition.....	1
1.1.2	Ätiologie .....	1
1.1.3	Pathophysiologie.....	2
1.1.4	Symptome .....	3
1.1.5	Klinische Untersuchungsbefunde.....	3
1.1.6	Evaluation des Schweregrades.....	3
1.1.7	Prognose .....	5
1.1.8	Operative Therapie .....	5
1.1.9	Katheter-gestützte Implantation eines Aortenklappenersatzes.....	5
1.1.10	VARC- und VARCII-Kriterien .....	7
1.2	Thrombozyten.....	10
1.3	Clopidogrel .....	10
1.3.1	Pharmakinetik von Clopidogrel.....	10
1.3.2	Pharmakodynamik von Clopidogrel .....	11
1.4	Acetylsalicylsäure .....	11
1.4.1	Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure.....	11
1.4.2	Pharmakodynamik von Acetylsalicylsäure .....	12
1.5	<i>High on-treatment platelet reactivity</i> .....	12
1.6	Aktuelle Studienlage .....	12
1.6.1	Einfluss von Komorbiditäten auf HTPR unter Clopidogrel .....	12
1.6.2	Einfluss von Komedikation auf HTPR unter Clopidogrel .....	12
1.6.3	Pharmakogenetische Aspekte hinsichtlich HTPR unter Clopidogrel.....	13
2	Ziele der Arbeit.....	14
3	Material und Methoden.....	15
3.1	Patientenkollektiv .....	15
3.2	TAVI-Screening .....	15
3.2.1	Körperlich-klinische Untersuchung .....	16
3.2.2	Echokardiographie .....	16
3.2.3	Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung sowie Darstellung der Koronararterien.....	17
3.2.4	Darstellung der Becken-Beinstrombahn .....	17
3.2.5	Kardio-CT/ Kardio-MRT .....	17
3.2.6	Lungenfunktionsprüfung.....	18
3.2.7	Doppler/ Duplexsonographie der Halsgefäße.....	18
3.3	Der <i>Logistic EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)</i> ...	18

3.4	TAVI-Prozedur .....	18
3.5	Follow Up .....	19
3.6	VASP-Test ( <i>vasodilator-stimulated phosphoprotein</i> -Phosphorylierung) .....	19
3.7	Thrombozyten-Aggregometrie.....	20
3.8	Statistische Auswertung.....	21
3.8.1	Deskriptive Statistik:.....	21
3.8.2	Inferenz-Statistik: .....	22
4	Ergebnisse .....	24
4.1	Patientenkollektiv .....	24
4.2	Zugangswege.....	25
4.3	Auswertung der Komorbiditäten .....	26
4.3.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren:.....	26
4.3.2	Komorbiditäten .....	27
4.4	Medikamentöse Therapie .....	33
4.4.1	Hemmung der Plättchenfunktion und orale Antikoagulation .....	33
4.4.2	Antihypertensive Therapie.....	34
4.4.3	Protonenpumpeninhibitoren .....	35
4.5	Auftreten ischämischer und hämorrhagischer Komplikationen .....	36
4.6	HTPR-Testung für ASS und Clopidogrel.....	37
4.7	Explorative Analysen .....	37
4.7.1	Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer HTPR mit den im Kollektiv erhobenen Komorbiditäten .....	37
4.8	Komplikationen im Hinblick auf HTPR und Non-HTPR.....	42
4.8.1	Gesamtheit der Komplikationen .....	42
4.8.2	Ischämische Ereignisse .....	43
4.8.3	Blutungskomplikationen .....	43
4.9	HTPR unter Komedikation.....	45
5	Diskussion.....	49
5.1	Häufigkeit und mögliche Ursachen einer Clopidogrel Resistenz .....	50
5.2	Komorbiditäten .....	51
5.3	Komedikation .....	52
5.4	Komplikationen .....	53
5.5	Schwachpunkte der Studie.....	53
6	Schlussfolgerungen .....	54
7	Literatur.....	55

## 1 Einleitung

### 1.1 Aortenklappen-Stenose

Eine häufige Erkrankung des nativen Klappenapparates ist die Aortenklappen-Stenose; circa drei Prozent der über 75-Jährigen sind davon betroffen (Iung und Vahanian, 2012). Die Therapie der Wahl einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappen-Stenose ist bisher der operative Aortenklappenersatz (Bonow et al., 2006, Vahanian et al., 2007a). Hier können zwei unterschiedliche Klappentypen unterschieden werden, zum einen die mechanische Aortenklappenprothese, zum anderen die biologische Aortenklappenprothese. Häufig weisen diese Patienten aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters zahlreiche Komorbiditäten auf (Iung et al., 2003). Dies hatte früher zur Folge, dass ältere Patienten aufgrund eines erhöhten perioperativen Risikos zum Teil nicht für einen operativen Klappenersatz in Betracht gezogen werden konnten, sodass alternative Behandlungsmöglichkeiten entwickelt wurden (Vahanian et al., 2008, Rezaq et al., 2014). Unbehandelt ist die Prognose einer symptomatischen hochgradigen Aortenklappen-Stenose schlecht; drei Jahre nach der Diagnose lebt nur noch jeder dritte Patient (Zylka-Menhorn, 2011).

#### 1.1.1 Definition

Die Aortenklappen-Stenose ist eine angeborene oder erworbene Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Höhe der Aortenklappen-Ebene. Daneben existieren supralvalvuläre und subvalvuläre Stenosen. Die in dieser Arbeit erhobenen Daten beziehen sich auf Patienten mit einer erworbenen, kalzifizierenden Aortenklappen-Stenose.

Die Aortenklappenöffnungsfläche eines gesunden Menschen beträgt zwischen zwei und vier cm<sup>2</sup>. Eine hochgradige Aortenklappen-Stenose liegt vor, wenn die Aortenklappen-Öffnungsfläche sonographisch weniger als 1 cm<sup>2</sup>, der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe mehr als 40 mmHg, oder die Flussgeschwindigkeit über der Klappe mehr als 4 m/s beträgt (Vahanian et al., 2007b).

#### 1.1.2 Ätiologie

Als häufigste Ursache der Aortenklappen-Stenose vor dem 60. Lebensjahr sind angeborene Anomalien, insbesondere die bikuspidale Aortenklappe als Prediktor

für die Entwicklung einer Aortenklappen-Stenose zu nennen (Roberts et al., 2012). Die rheumatisch bedingte Aortenklappen-Stenose ist aufgrund der antimikrobiellen Therapiemöglichkeiten der ihr zugrunde liegenden Streptokokken-Infektion rückläufig, machte jedoch zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Mehrzahl der Ursachen für Erkrankungen des Klappenapparates aus (Wallby et al., 2013). Die Hauptursache der Aortenklappen-Stenose ab dem sechsten Lebensjahrzehnt ist das Vorliegen sklerotisch-degenerativ bedingter Veränderungen (Eveborn et al., 2013). Zudem belegen Daten, dass Entzündungsmediatoren eine wesentliche Rolle im Kalzifizierungsprozess beziehungsweise Progress der Aortenklappen-Stenose spielen (Kochtebane et al., 2013). In seltenen Fällen kann eine Aortenklappen-Stenose die Folge einer Bestrahlung, etwa im Rahmen der Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms sein (Ong et al., 2013).

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Aus der Einengung des linksventrikulären Ausflusstraktes resultiert eine erhöhte Druckbelastung des linken Ventrikels. Um den erhöhten Druckgradienten zu überwinden, bedarf es einer vermehrten Kraftaufwendung des Ventrikelmyokards. Hieraus entwickelt sich kompensatorisch eine konzentrische Hypertrophie. Zunächst kann eine normale Ejektionsfraktion aufrechterhalten werden. Aus der konsekutiv entstehenden, verminderten Relaxationsfähigkeit des hypertrophen Myokards resultiert eine diastolische Dysfunktion. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch durch die Hypertrophie des Ventrikelmyokards sowie durch das reduzierte Schlagvolumen zu einem Aufbrauchen der Koronar-Reserve mit der Folge subendothelialer Myokardischämien. Begünstigt wird dieser Prozess durch eine Kompression der Koronargefäße, da der koronare Perfusionsdruck geringer als der durch das hypertrophe Myokard entstehende Kompressionsdruck ist (Horstkotte, 2004). Die durch die vermehrte Muskelmasse reduzierte Dehnbarkeit der Ventrikelwand erfordert eine gesteigerte enddiastolische Füllung, wodurch im Verlauf eine Volumenbelastung resultiert. Durch die zunehmende Kalzifizierung des Klappenapparates mit Abnahme der Aortenklappen-Öffnungsfläche und steigendem Druckgradienten entsteht eine linksventrikuläre Dilatation mit abrupt ansteigender, linksventrikulärer

Wandspannung, sodass es zu myokardialen Dekompensationen kommt (Horstkotte, 2004).

#### **1.1.4 Symptome**

Die drei Hauptsymptome der valvulären Aortenklappen-Stenose – Angina Pectoris, Dyspnoe und Schwindel – manifestieren sich häufig erst im fortgeschrittenen Stadium, sodass die Erkrankung lange asymptomatisch bleiben kann. Zusätzlich zu den genannten Beschwerden treten oft Allgemeinsymptome wie Schwächegefühl und eine Einschränkung der körperlichen Aktivität auf.

Infolge der Hypertrophie des Myokards sowie einer sekundären Mitralklappen-Insuffizienz mit nachfolgender, pulmonaler Hypertonie, Links- sowie Rechtsherz-Dekompensation kommt es in fortgeschrittenen Stadien zu pulmonalvenöser Stauung, Pleuraergüssen, Orthopnoe, Lungenödem, Pneumonien und Anasarka.

#### **1.1.5 Klinische Untersuchungsbefunde**

##### *1.1.5.1 Auskultation*

Durch die erhöhte Flussgeschwindigkeit über der Klappe mit resultierenden Turbulenzen ist über dem zweiten Intercostalraum rechts parasternal ein charakteristisches, systolisches, spindelförmiges Austreibungsgeräusch zu hören, welches kurz nach dem ersten Herzton einsetzt und häufig in die Carotiden fortgeleitet wird. Je höher der Stenosegrad ist, desto weiter verlagert sich das Geräusch in die Spätsystole. Zudem ist häufig ein Vorhoftton (Vierter Herzton) infolge der vermehrten, linksatrialen Kontraktion auskultierbar (Horstkotte, 2004).

##### *1.1.5.2 Palpation*

Aufgrund der infolge der Stenose verlängerten Systole ist die periphere Pulskurve verbreitert und amplitudengemindert bei konstantem Schlagvolumen. Dies wird als *pulsus parvus et tardus* bezeichnet (Horstkotte, 2004).

#### **1.1.6 Evaluation des Schweregrades**

Nach der ESC-Leitlinie 2007 erfolgt die Einteilung der valvulären Aortenklappen-Stenose in die Schweregrade leicht-, mittel- und hochgradig (siehe Tabelle 1).

<b>Schweregrad der Stenose</b>	<b>KÖF (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>dP<sub>mean</sub> (mmHg)</b>	<b>V<sub>max</sub> (m/s)</b>	<b>AVA (cm<sup>2</sup>)</b>
Leicht	> 1,5	< 25	< 3	> 1
Mittel	1-1,5	25-50	3-4	0,6-1,0
Hoch	< 1	> 50	> 4	< 0,6

**Tabelle 1: Einteilung der Aortenklappenstenose nach den ESC Guidelines 2007 (Vahanian et al., 2007a):** KÖF (cm<sup>2</sup>): Klappenöffnungsfläche, dP<sub>mean</sub> (mmHg): Mittlerer Druckgradient, V<sub>max</sub> (m/s): Maximale Flussgeschwindigkeit, AVA (cm<sup>2</sup>): *aortic valve area* (Durchmesser der Aortenklappe errechnet mittels Kontinuitätsgleichung aus den Flussgeschwindigkeiten im linksventrikulären Ausflusstrakt LVOT und auf der Klappenebene sowie aus der Fläche des LVOT)

Zur Diagnosesicherung und zur Evaluation des Schweregrades kommt der transthorakalen Echokardiographie mit Doppler-Duplex-Sonographie eine Schlüsselrolle zu. Zusätzlich gibt sie Auskunft über etwaige Ko-Vitien, Veränderung der Wanddicken sowie Ausmaß der Kalzifizierung, und ermöglicht zudem die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion. Die Quantifizierung der Stenose erfolgt durch Ermittlung der Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe mittels CW-Doppler sowie durch Errechnung der Aortenklappen-Öffnungsfläche mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung. Hier gehen die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe (gemessen mittels CW-Doppler), die Weite des LVOT (gemessen in der parasternal-langen Achse) sowie die Geschwindigkeit im LVOT (mittels PW-Doppler) ein. Bei höhergradig reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF < 45%) - beispielsweise auf dem Boden einer ischämischen Kardiomyopathie oder einer bereits seit langem bestehenden Aortenklappen-Stenose mit entsprechenden Umbauten des Ventrikels - können nur geringere Flussgeschwindigkeiten über der Stenose erreicht werden, die zu einer falsch-niedrigen Einstufung des Schweregrades führen. Zur Quantifizierung dieser *low gradient severe aortic stenosis* (LGSAS) ist eine medikamentöse Stress-Echokardiographie mit Dobutamin-Gabe indiziert, um zwischen einer wahren Aortenklappen-Stenose und einer LGSAS zu differenzieren. Im Falle einer wahren Aortenklappen-Stenose zeigt sich ein Dobutamin-induzierter Anstieg der Geschwindigkeit über der Klappe (Tandon und Grayburn, 2013).

Mittels transoesophagealer Echokardiographie kann eine direkte planimetrische Bestimmung der Aortenklappen-Öffnungsfläche erfolgen (Jainandusing et al., 2013). Darüber hinaus sind die Bestimmung der Gradienten über der Aortenklappe in der Linksherzkatheter-Untersuchung, die Ermittlung der

Aortenklappen-Öffnungsfläche mittels Magnetresonanztomographie sowie eine Bestimmung des Aortenklappen-Anulus und des Verkalkungsgrades mittels Computertomographie des Herzens heranzuziehen (Vahanian et al., 2007a).

#### 1.1.7 Prognose

Die Aortenklappen-Stenose ist eine progrediente Erkrankung, die jedoch über einen interindividuell unterschiedlich langen Zeitraum asymptomatisch verlaufen kann. Der plötzliche Herztod tritt auch bei hochgradigen asymptomatischen Aortenklappen-Stenosen nur sehr selten (< 1 % pro Jahr) auf (Vahanian et al., 2012). Liegt hingegen eine schwere symptomatische Aortenklappen-Stenose vor, ist die Prognose ohne kausale Therapie schlecht. Die mittlere Überlebenszeit beträgt im Durchschnitt 23 +/- 5 Monate, die Fünfjahres-Überlebensrate liegt bei 18 +/- 7 % (Horstkotte und Loogen, 1988). Untersuchungen hinsichtlich einer jährlichen Zunahme der Gradienten variieren stark; so fanden sich in der Literatur Werte zwischen 3,70 mmHg und 6,03 mmHg/Jahr (Heuvelman et al., 2012). Mit einem schnellen Progress ist insbesondere ein erhöhtes LDL-Cholesterin assoziiert (Pohle et al., 2001). Aber auch andere Faktoren wie Rauchen, männliches Geschlecht, koronare Herzerkrankung, Hyperparathyreodismus, ein erhöhtes Serum-Kreatinin oder -Calcium können den Progress der Aortenklappen-Stenose beschleunigen (Palta et al., 2000).

#### 1.1.8 Operative Therapie

Nach den *Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease* Version 2012 (Vahanian et al., 2012) ist die Therapie der Wahl einer hochgradigen, symptomatischen Aortenklappen-Stenose der operative Aortenklappenersatz. Zur Verfügung stehen zum einen Bioprothesen, die jedoch nur eine begrenzte Haltbarkeit aufweisen (circa zehn bis 15 Jahre). Ihr Vorteil ist, dass eine orale Antikoagulation nur drei Monate postoperativ eingenommen werden muss. Zudem ist im Falle einer Degeneration eine nachfolgende TAVI möglich. Mechanische Prothesen hingegen weisen eine wesentlich längere Haltbarkeit auf; es besteht jedoch die Indikation zur lebenslangen Antikoagulation. Eine TAVI ist im Anschluss nicht mehr möglich.

#### 1.1.9 Katheter-gestützte Implantation eines Aortenklappenersatzes

Grundsätzlich unterscheidet man zwei verschiedene Techniken beziehungsweise Zugangswege. Zum einen kann ein transapikaler Zugangsweg

gewählt werden. Hierbei wird nach Durchführung einer Mini-Thorakotomie die Aortenklappenprothese anterograd über die Herzspitze implantiert. Die häufigsten Komplikationen dieses Vorgehens sind Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, akutes Nierenversagen, zerebrale Ischämien sowie Blutungen (Wendler et al., 2013)

Zum anderen kann die Implantation retrograd-transarteriell, in der Regel über die *A. femoralis* erfolgen. Die häufigsten Komplikationen hierbei sind Gefäß-Verletzungen, zerebrale Ischämien, AV-Blockierungen und Blutungen (Vahanian et al., 2008). Im Jahr 2002 konnte erstmalig eine erfolgreiche perkutane, kathetergestützte Implantation einer Aortenklappen-Bioprothese durch Cribier vorgenommen werden (Cribier et al., 2002). Aktuell werden zwei unterschiedliche Klappentypen verwendet, die sowohl über einen transapikalen als auch über einen transfemorale Zugangsweg implantiert werden können. Die CoreValve®-Prothese ist eine selbstexpandierende Prothese, die aus Schweineperikard besteht. Die Edwards-SAPIEN®-Prothese besteht aus Rinderperikard und muss mittels Ballondilatation entfaltet werden. In Tabelle 2 werden die Empfehlungen hinsichtlich eines interventionellen Aortenklappenersatzes tabellarisch aufgeführt.

Empfehlung	Klasse	Level
TAVI sollte nur durch ein interdisziplinäres Herzteam bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen sowie andere Spezialisten, falls erforderlich, durchgeführt werden	I	C
TAVI sollte nur in Kliniken mit kardiochirurgischem Back-up durchgeführt werden	I	C
TAVI ist indiziert bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappen-Stenose, die einem operativen Eingriff nicht zugänglich sind und bei denen eine Verbesserung der Lebensqualität - bei gleichzeitiger Lebenserwartung von mehr als einem Jahr hinsichtlich ihrer Komorbiditäten - zu erwarten ist	I	B
TAVI sollte bei Hochrisiko-Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappen-Stenose in Erwägung gezogen werden, die zwar einem operativen Eingriff zugänglich sind, bei denen jedoch TAVI aufgrund des individuellen Risikoprofils von einem Herz-Team favorisiert wird und hinsichtlich der anatomischen Gegebenheiten möglich ist	Ila	B

**Tabelle 2: Tabelle nach *Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease Version 2012* (Vahanian et al., 2012):** Angabe von Evidenzklassen und Evidenzlevel im ACC/AHA/ESC-Format (*American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology*). Klasse I: wird empfohlen, nach Evidenz und Expertenmeinung Nutzen und Wirksamkeit gegeben; Klasse IIa: Evidenz- und Expertenmeinung zwar widersprüchlich, aber Sachlage spricht insgesamt eher für Nutzen und Wirksamkeit; Klasse IIb: wird nicht empfohlen; Klasse III: wird nicht empfohlen, möglicherweise schädlich. Evidenzlevel: die Empfehlung ergibt sich aus A: Daten aus mehreren randomisierten Studien; B: Daten aus einer einzigen randomisierten klinischen Studie; C Expertenmeinung, Fallstudien, retrospektiven Studien. TAVI: Transkatheter Aortenklappen Implantation

Nach erfolgreichem transfemoralem oder transapikalem Aortenklappenersatz wird über einen Zeitraum von drei Monaten eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mittels ASS und Clopidogrel durchgeführt. Evidenzbasierte Daten, inwiefern diese Therapie einer ASS-Monotherapie überlegen ist, gibt es bisher nicht (Ussia et al., 2011).

#### 1.1.10 VARC- und VARCH-Kriterien

Bei den VARC-Kriterien handelt es sich um international standardisierte Endpunkte. Diese Punkte wurden seitens des *Valve Academic Research Consortiums* definiert, um klinische Studien zum Thema transaortalen Aortenklappenersatzes international vergleichbar zu machen. Die Festlegung dieser Kriterien erfolgte erstmalig 2009; diese wurden im Verlauf in den Jahren

2011 und 2012 als VARCII-Kriterien aktualisiert (Kappetein et al., 2013). In Tabelle 3 werden die klinischen Endpunkte aufgeführt und erläutert.

Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Intraprozedural und bis zu 72 Stunden postprozedural</li> <li>➤ Erfassung der Todesursache</li> </ul>
Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Signifikanter Anstieg der myokardialen Biomarker; assoziiert mit schlechtem <i>outcome</i></li> <li>➤ Empfohlene, standardmäßige Bestimmung präprozedural sowie 12, 24 und 72 Stunden <i>post interventionem</i></li> <li>➤ Tägliche Bestimmung, bis Abfall dokumentiert</li> </ul>
Stroke	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Hämorrhagisch</li> <li>➤ Ischämisch</li> <li>➤ Transitorisch-ischämisch</li> <li>➤ Quantifizierung mittels <i>Modified Rankin Scale</i></li> </ul>
Blutungskomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Unterteilt nach den Kriterien des <i>Bleeding Academic Research Consortium (BARC)</i></li> </ul>
Akutes Nierenversagen	
Gefäßkomplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <i>Major</i> Komplikation</li> <li>➤ <i>Minor</i> Komplikation</li> </ul>
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Neues Vorhofflimmern oder Vorhofflattern</li> <li>➤ AV-Blockierungen</li> <li>➤ Schenkelblockierungen</li> </ul>
Sonstige TAVI-assoziierte Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Konversion zur offenen Chirurgie</li> <li>➤ Notfallmäßige Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses</li> <li>➤ Periinterventionelle, koronare Obstruktion</li> <li>➤ Septumperforation</li> <li>➤ Mitralklappen-Schaden</li> <li>➤ Herzbeutelamponade</li> <li>➤ Endokarditis</li> <li>➤ Klappenthrombose</li> <li>➤ Klappenfehlplatzierung oder Klappenmigration</li> <li>➤ Klappenembolisation</li> </ul>
Prothesenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Prothetische Klappenstenose</li> <li>➤ Protheseninsuffizienz</li> </ul>
Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Quantifizierung nach NYHA, KCCQ (<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>)</li> </ul>

**Tabelle 2: VARC2-Kriterien (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); NYHA: Klinische Klassifikation der Herzinsuffizienz nach *New York Heart Association*; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*, Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz

## 1.2 Thrombozyten

Thrombozyten sind zellkernlose Blutzellen, die im Knochenmark aus den Megakaryozyten gebildet werden. Ihr Durchmesser beträgt 1,5 bis 3  $\mu\text{m}$ . Somit entsprechen sie den kleinsten Zellen des Blutes. Der Referenzbereich liegt beim Menschen zwischen 150000 und 400000/ $\mu\text{l}$ . Sie spielen eine wichtige Rolle bei der primären Hämostase. Durch Aktivierung durch Kollagen, Thrombin, Thromboxan oder ADP kommt es zur Adhäsion der Thrombozyten am Ort der Läsion. Infolge dessen werden weitere Mediatoren freigesetzt, die die Blutgerinnung aktivieren (Weiss und Jelkman, 2000). Thrombozyten enthalten eine besonders hohe Konzentration des *vasodilator stimulated-phosphoprotein* (VASP). Dieses kann nach Aktivierung in seiner phosphorylierten Form die Aktivierung der Thrombozyten, die Aggregation des Glykoprotein-GPIIB/IIIa-Komplexes und somit die Thrombozytenfunktion hemmen. ADP bewirkt über Bindung an den  $\text{P}_2\text{Y}_{12}$ -Rezeptor eine Dephosphorylierung und somit Deaktivierung des VASP. Durch Medikamente, die den  $\text{P}_2\text{Y}_{12}$ -Rezeptor hemmen – beispielsweise Clopidogrel, Prasugrel oder Ticlopidin – kommt es zu einer Zunahme der phosphorylierten Form, einen Abfall des PRI (*platelet reactivity index*) und somit zu einer Zunahme der Thrombozyten-Aggregationshemmung (Gachet und Aleil, 2008).

## 1.3 Clopidogrel

Clopidogrel ist ein Inhibitor der Thrombozyten-Aggregation, der klinisch unter anderem zur Primärprophylaxe thrombotisch-thrombembolischer Komplikationen nach Implantation von Fremdmaterial (z.B. Stents) in das arterielle Blutsystem eingesetzt wird (Fintel, 2012). Es gehört – zusammen mit Ticlopidin und Prasugrel - zur Stoffklasse der Thienopyridine. Ein weiterer, nicht den Thienopyridinen zugehöriger  $\text{P}_2\text{Y}_1$ -Inhibitor ist Ticagrelor, dessen Bindung allerdings im Gegensatz zur der der Thienopyridine reversibel ist.

### 1.3.1 Pharmakinetik von Clopidogrel

Bei oraler Aufnahme liegt Clopidogrel als sogenanntes *prodrug* vor, d.h. es muss erst durch Metabolisierung in seine aktive Form überführt werden. Ort der Umwandlung ist die Leber; hier wird Clopidogrel durch Esterasen hydrolysiert. Es entsteht zu ca. 90 % ein inaktives Carboxylsäurederivat und zu circa 10 % der aktive Metabolit (Zahno et al., 2013). An der Bildung des aktiven Metaboliten sind mehrere Cytochrom-P450-Enzyme beteiligt. Durch die Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 vermittelt, entsteht durch zwei sequentielle Oxidationsschritte der aktive

Metabolit (Perry und Shuldiner, 2013). An dieser Biotransformation ist – wie bereits erwähnt - das CYP2C19 beteiligt, welches eine besondere Rolle spielt und zudem noch an der Verstoffwechslung verschiedener anderer Medikamente wie zum Beispiel Benzodiazepinen, bestimmter Antidepressiva oder auch Protonenpumpeninhibitoren beteiligt ist. Das Gen, welches für das CYP2C19 Enzym kodiert, liegt in mehreren verschiedenen Allelformen vor. Nach aktueller Datenlage bringt das CYP2C19\*1 voll-funktionsfähige Metabolite hervor. Es kommen jedoch auch *loss of function* Allele vor, insbesondere ist hier das CYP2C19\*2 zu nennen, welches ein inaktives Enzym hervorbringt. Die Häufigkeit von CYP2C19\*2 *loss of function* Genen liegt bei Kaukasiern und Afrikanern bei circa 15 % und bei Asiaten circa bei 29-35 % (Perry und Shuldiner, 2013). Die Halbwertszeit von Clopidogrel beträgt etwa acht Stunden. Es wird zu 50 % über die Niere und zu 50 % über die Leber eliminiert (Bormann et al., 2014). Die Bioverfügbarkeit beträgt circa 50 %. Nach 45 Minuten kann ein mittlerer *peak*-Plasmaspiegel des unveränderten Clopidogrels gemessen werden.

### 1.3.2 Pharmakodynamik von Clopidogrel

Clopidogrel bindet irreversibel an den P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor des Thrombozyten. Dieses bewirkt eine irreversible Konformationsänderung des Rezeptors, die die Bindungsfähigkeit von Adenosindiphosphat (ADP) herabsetzt. Dieses wiederum hemmt die ADP-abhängige Aktivierung des Glykoprotein-GP-IIB/IIIa-Komplexes, wodurch die Thrombozyten-Aktivierung und Aggregation gehemmt wird (Perry und Shuldiner, 2013). Angesichts der irreversiblen Bindung sind Thrombozyten für den Rest ihrer Lebenszeit von ungefähr sieben bis zehn Tagen in ihrer Funktion irreversibel beeinträchtigt. Die Wiederherstellung der normalen Thrombozytenfunktion entspricht somit der Geschwindigkeit der Thrombozyten-Neubildung.

## 1.4 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure ist natürlicher Bestandteil des Weidenrindensaftes und wurde bereits in der Antike zur Behandlung von Fieber und Schmerzen eingesetzt (Lafont, 2007). Darüber hinaus bewirkt Acetylsalicylsäure eine irreversible Hemmung der Thrombozyten-Aggregation.

### 1.4.1 Pharmakokinetik von Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure unterliegt einem *first pass* Metabolismus und 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: beispielsweise beträgt sie bei einer Applikation von einem Gramm fünf Stunden. Die Ausscheidung erfolgt renal in Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins.

#### **1.4.2 Pharmakodynamik von Acetylsalicylsäure**

Acetylsalicylsäure bewirkt bereits bei einer Dosis von circa 30 mg eine irreversible Hemmung der Cyclooxygenase I. Hieraus resultiert eine Hemmung der Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese der Thrombozyten sowie deren Vorläuferzellen, den Megakaryozyten (Patrono und Rocca, 2009). Da Thrombozyten keinen Zellkern besitzen, kann dieses Enzym nicht neu synthetisiert werden, so dass die Thromboxan A<sub>2</sub>-Synthese über die komplette Lebensspanne des Thrombozyten von circa zehn Tagen verhindert wird. Zur Inhibierung der Cyclooxygenase II und Erlangung eines analgetischen und antipyretischen Effektes ist eine weitaus höhere Dosis notwendig.

#### **1.5 High on-treatment platelet reactivity**

Die *high on-treatment platelet reactivity* (HTPR) bezeichnet eine erhaltene Thrombozyten-Reaktivität unter medikamentöser, Thrombozyten-aggregationshemmender Therapie mit zum Beispiel Clopidogrel oder ASS. Diese kann beispielsweise mittels VASP-Test oder Thrombozyten-Aggregometrie ermittelt werden, wie weiter unten eingehend ausgeführt wird. Cuisset et al. haben gezeigt, dass eine HTPR mit einer erhöhten Inzidenz ischämischer oder thrombembolischer Komplikationen assoziiert ist (Cuisset et al., 2006). Daher ist die HTPR als wichtiger Risikofaktor für thrombogene Komplikationen unter Thrombozyten-Funktionshemmung, in diesem Fall bei TAVI-Patienten, zu erachten.

### **1.6 Aktuelle Studienlage**

#### **1.6.1 Einfluss von Komorbiditäten auf HTPR unter Clopidogrel**

In mehreren vorangegangenen Studien war gezeigt worden, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einem vermehrten Auftreten einer HTPR unter Clopidogrel assoziiert war (Meves et al., 2014, Cuisset et al., 2013).

Andere Studien demonstrierten einen begünstigenden Einfluss von Adipositas, einer ungünstigen Cholesterin-HDL-Ratio sowie eines erhöhten Blutzuckerspiegels auf das Vorliegen einer HTPR unter Clopidogrel (Freyhoffer et al., 2013, Wagner et al., 2013).

#### **1.6.2 Einfluss von Komedikation auf HTPR unter Clopidogrel**

Eine Studie an 200 Patienten nach erfolgter Koronarintervention zeigte eine Assoziation zwischen der Einnahme eines Kalziumantagonisten und einem

vermehrten Auftreten einer HTPR unter Clopidogrel. Dieses wurde auf die Inhibition eines der Clopidogrel verstoffwechselnden Enzyme, CYP3A4, zurückgeführt (Siller-Matula et al., 2008). Bezüglich Protonenpumpen-Inhibitoren wurde eine erhöhte HTPR unter Clopidogrel unter Komedikation mit Omeprazol, nicht jedoch mit Pantoprazol beobachtet (Siller-Matula et al., 2009).

### **1.6.3 Pharmakogenetische Aspekte hinsichtlich HTPR unter Clopidogrel**

HTPR unter Clopidogrel-Einnahme kann durch eine anlagebedingte Fehlfunktion eines der verstoffwechselnden Enzyme (z.B. CYP2C19) mit konsekutiv verminderter Bildung des wirksamen Metaboliten entstehen (Mega et al., 2010).

## 2 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit wollen wir zeigen, dass

1. Ein hoher Anteil an Patienten nur eine unzureichende Clopidogrel-Wirkung aufweist (*HTPR*)
2. Eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung bestehend aus ASS und Clopidogrel einer Monotherapie mit ASS nicht überlegen ist.
3. Blutungskomplikationen häufiger bei Patienten mit einer suffizienten, dualen Thrombozyten-Aggregationshemmung auftreten
4. *HTPR* einen Risikofaktor für ischämische Ereignisse darstellt

Weitere Ziele waren, zu untersuchen, inwieweit zum einen die in unserem Patientenkollektiv bestehenden Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus, Adipositas, Hyperlipoproteinämie, eine höhergradige Niereninsuffizienz (Stadium III nach KDOQI), arterielle Hypertonie oder eine Anämie mit dem vermehrten Auftreten von *HTPR* assoziiert sind; zum anderen, inwieweit das Auftreten von *HTPR* durch Begleitmedikationen ( $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Inhibitoren, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Protonenpumpen-Inhibitoren) begünstigt wird.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Das Aktenzeichen der Ethikkommission, welches im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde lautet 4152.

Wir analysierten das Patientenkollektiv hinsichtlich Geschlecht und Alter. Weiterhin wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Komorbiditäten erfasst. Zum kardiovaskulären Risikoprofil zählten arterielle Hypertonie (HTN), Hyperlipoproteinämie (HLP), Diabetes mellitus (DM) sowie Adipositas. Darüber hinaus erfassten wir folgende Komorbiditäten: Niereninsuffizienz, Anämie, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), pulmonale Hypertonie (pHT), peripher-arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) und Vorhofflimmern (VHF). Die erfassten, klinischen Endpunkte folgten denen der VARCII-Kriterien.

Zudem analysierten wir den Schweregrad der Herzerkrankung anhand des Ausmaßes der linksventrikulären Pumpfunktion (LVF). Diese wurde in eine normale, leichtgradig-, mittelgradig- und hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion unterteilt. Weiterhin wurden die Anzahl der stenosierten Koronararterien bei zusätzlich bestehender, koronarer Herzerkrankung sowie das Vorhandensein zusätzlicher Vitien zur Beurteilung des Schweregrades der Herzerkrankung herangezogen. Wir beschränkten uns hierbei auf die Mitralklappen-Stenose, die Mitralklappen-Insuffizienz sowie auf die Trikuspidalklappen-Insuffizienz, da die Pulmonalklappe nicht in allen echokardiographischen Untersuchungen hinreichend abgebildet wurde. Zusätzlich wurde erfasst, ob ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte stattgefunden hatte sowie, ob eine Bypass-Operation (ACB) oder frühere operative Eingriffe am Klappenapparat oder der thorakalen Aorta vorgenommen worden waren.

### 3.2 TAVI-Screening

Um das Operationsrisiko interindividuell zu vergleichen, wurde der EuroSCORE erhoben, welcher ein Risikomodell zur Abschätzung der Mortalität nach Herz-Operationen darstellt und weiter unten eingehend erläutert wird. In diesen geht jedoch eine große Anzahl wichtiger Komorbiditäten nicht ein, wie z.B. die Porzellan-Aorta, eine stattgehabte Thoraxbestrahlung, Kachexie oder die sogenannte *frailty* – i.e. Gebrechlichkeit (Arai und Lefevre, 2014). Letztere wird von Fried et al. als eigenständiges geriatrisches Syndrom beschrieben. Drei der folgenden fünf Kriterien

müssen zur Erfüllung der *frailty* erfüllt sein: ungewollter Gewichtsverlust, allgemeine Erschöpfung, Abnahme der groben Kraft, langsame Gehgeschwindigkeit sowie ein niedriges physisches Aktivitätslevel (Fried et al., 2001). Die Entscheidung zur Durchführung eines transaortalen oder eines operativen Aortenklappen-Ersatzes wurde durch unser interdisziplinäres kardiologisch-kardiochirurgisches Herzteam unter Berücksichtigung aller oben genannten Aspekte getroffen.

Zur Evaluation des individuellen Schweregrades der Aortenklappen-Stenose sowie zur Planung des Eingriffs führten wir bei unseren Patienten die folgenden Untersuchungen durch:

### **3.2.1 Körperlich-klinische Untersuchung**

Bei jedem Patienten wurde am Aufnahmetag ein Untersuchungsbefund erhoben. Dieser beinhaltete eine gründliche Anamnese sowie eine gründliche, klinisch-internistische Untersuchung. Zudem wurde ein orientierender neurologischer Befund erhoben.

### **3.2.2 Echokardiographie**

Der Schweregrad der Aortenklappen-Stenose wurde echokardiographisch ermittelt. Hierzu wurde zunächst die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe sowohl im Vier- als auch im Drei-Kammerblick bestimmt. Zur Ermittlung der Klappen-Öffnungsfläche nach Kontinuitätsgleichung waren die Bestimmung des Durchmessers des LVOT in der parasternalen Achse sowie die Ermittlung der Flussgeschwindigkeit im LVOT notwendig, welche optimal im Drei-Kammerblick gemessen werden kann (Jainandusing et al., 2013). Darüber hinaus erfolgten die Bestimmung der linksventrikulären Pumpfunktion biplan nach Simpson, die Ermittlung der konzentrischen Hypertrophie sowohl im M-Mode als auch mittels B-Bild in der 2D-Echokardiographie sowie die Bestimmung der diastolischen Funktion. Weiterhin wurden die Rechtsherzfunktion und der Status der Mitral-, Trikuspidal- und der Pulmonalklappe beurteilt. Mittels transoesophagealer Echokardiographie wurde die Aortenklappenöffnungsfläche direkt planimetrisch bestimmt. Hierbei lag das Augenmerk insbesondere auf den Klappensegeln inklusive dem Klappenhalteapparat, dem Aortenbulbus sowie den angrenzenden Strukturen. Mithilfe der 3D-Echokardiographie konnten die Befunde der Morphologie sowie die Klappenstruktur zur optimalen Therapieplanung genauestens erhoben werden. Unmittelbar nach Implantation der Aortenklappen-Prothese wurde noch im Herzkatheter-Labor eine

echokardiographische Kontrolle vorgenommen. Weitere echokardiographische Kontrollen erfolgten auf unserer Intensivstation direkt nach der Übernahme, im Abstand von vier, acht und 24 Stunden postinterventionell sowie vor Entlassung von Normalstation.

### **3.2.3 Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung sowie Darstellung der Koronararterien**

Nach der echokardiographischen Diagnosesicherung einer hochgradigen Aortenklappen-Stenose wurden gemäß Leitlinienempfehlung zur Erhebung bzw. Kontrolle des Koronarstatus sowie zur Quantifizierung der Aortenklappen-Öffnungsfläche und Bestimmung der Druckgradienten eine Links- und Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie eine Koronarangiographie mit Aortographie durchgeführt. Die Bestimmung der Gradienten beziehungsweise des Drucksprungs über der Aortenklappe erfolgte durch Rückzug mittels *pigtail*-Katheter.

### **3.2.4 Darstellung der Becken-Beinstrombahn**

Zur Ermittlung der Zugangsmöglichkeiten über die Leiste wurde im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik angesichts des multimorbiden Patientenkollektives eine doppler-duplex-sonographische Darstellung der Becken-Bein-Arterien vorgenommen. Im Falle eines ausgeprägten *kinkings* oder höhergradiger Stenosen der Strombahn, die ein Vorbringen des Katheters beziehungsweise der Klappe unmöglich machten, wurden alternative Therapiemöglichkeiten, zum Beispiel mittels transapikalen Zugangsweges evaluiert.

### **3.2.5 Kardio-CT/ Kardio-MRT**

Mithilfe der computertomographischen und magnetresonanztomographischen Untersuchung des Herzens wurden ergänzend zu den bisher beschriebenen Verfahren die Klappen-Öffnungsfläche sowie die der Diameter des *Anulus* und des *Bulbus* gemessen. Darüber hinaus konnte die linksventrikuläre Pumpfunktion ermittelt werden. Da hierbei eine Kontrastmittelgabe notwendig war, wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion je nach Ausgangswert des Serum-Kreatinins auf die computertomographische Untersuchung verzichtet. Bei Patienten mit implantierten *devices*, wie etwa Herzschrittmachern, intrakardialen Defibrillatoren oder auch bei vorbestehenden, mechanischen Klappenprothesen konnte hingegen die MRT-Untersuchung nicht erfolgen.

### 3.2.6 Lungenfunktionsprüfung

Eine Lungenfunktionsprüfung wurde zur Risiko-Stratifizierung vor dem geplanten Eingriff obligat durchgeführt. Sie diente zur Evaluation von Ventilationsstörungen, wie beispielsweise im Rahmen chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen. Die Ergebnisse gingen in den EuroSCORE zur Risiko-Stratifizierung ein.

### 3.2.7 Doppler/ Duplexsonographie der Halsgefäße

Im Rahmen der präinterventionellen Diagnostik erfolgte weiterhin eine doppler-duplex-sonographische Untersuchung der extracraniellen hirnversorgenden Gefäße, um das Risiko einer zerebralen Minderdurchblutung und konsekutiver Hirninfarkte auf dem Boden relevanter Stenosen im Rahmen etwaiger periinterventioneller Hypotonien einschätzen zu können.

## 3.3 Der Logistic EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation)

Der EuroSCORE dient der präoperativen Risiko-Stratifizierung und Einschätzung der 30-Tages-Mortalität vor herzchirurgischen Eingriffen (Nashef et al., 1999). Erstmals vorgestellt wurde der EuroSCORE im Rahmen einer Veranstaltung der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* 1998 in Brüssel. In den Score gehen folgende individuelle Risikofaktoren der Patienten ein: Alter (über 60 Jahre), Geschlecht, chronische Lungenerkrankungen, extrakardiale Arterienerkrankungen, neurologische Grunderkrankungen, vorangegangene Herzoperationen, ein Serum-Kreatinin über 200 µmol/l, eine aktive Endokarditis sowie ein kritischer präoperativer Zustand. Weiterhin gehen als kardiale Risikofaktoren die linksventrikuläre Pumpfunktion, weniger als 90 Tage zurückliegende Myokardinfarkte sowie eine pulmonalarterielle Hypertonie über 60 mmHg in die Berechnung ein. Zusätzlich wird die Art der geplanten Operation in das Scoring-System einbezogen. Eingeteilt wird nach Dringlichkeit der Untersuchung (elektiv im Gegensatz zu einem Notfall-Eingriff) und Lokalisation des Eingriffs (beispielsweise isolierte Bypass-Operation, operativer Klappenersatz oder Kombinationseingriff, Aorten Chirurgie oder operative Sanierung eines postischämischen Septumdefektes).

## 3.4 TAVI-Prozedur

Die TAVI-Prozedur wird in unserem Herzkatheter-Labor unter Analgosedierung mittels Propofol 2 % und Sufentanil durchgeführt; bevorzugter Zugangsweg ist die transfemorale Aortenklappen-Implantation - in der Regel über die rechte Femoralarterie - unter Lokalanästhesie. Zudem wird vor Beginn des Eingriffs ein

passagerer Schrittmacher über die linke *Vena femoralis* angelegt. Dieser dient in erster Linie zur Durchführung des sogenannten *rapid pacing*, einer schnellen, ventrikulären Stimulation mit Frequenzen zwischen 180-200/min. Diese dient einer temporären Minimierung der Ventrikel-Bewegung zur optimalen Platzierung der Klappenprothese. Postinterventionell wird der Schrittmacher belassen, da es nach Implantation der Klappe zu einer Schädigung des Reizleitungssystems und somit zu Herzrhythmusstörungen, beispielsweise AV-Blockierungen kommen kann (Panico et al., 2012). In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv war in 15 % der Fälle die nachfolgende Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig.

Nach Vorbringen der Aortenklappen-Prothese erfolgen unter dem bereits erwähnten *rapid pacing* zunächst eine Valvuloplastie (eine Klappensprengung) sowie die anschließende Implantation der Aortenklappen-Prothese unter angiographischer und echokardiographischer Kontrolle. Nach erfolgreicher Intervention werden die Patienten für 72 Stunden zunächst auf unserer Intensivstation sowie im weiteren Verlauf auf unserer Rhythmusstation überwacht. Der passagere Schrittmacher wird für mindestens 24 Stunden belassen.

Die bereits vor Durchführung der Intervention eingeleitete, duale Thrombozyten-Aggregationshemmung (Ussia et al., 2011) wird über einen Zeitraum von drei Monaten fortgeführt. Während des stationären Aufenthaltes erfolgt ein VASP-Test zur Bestimmung der Effektivität der Thrombozyten-Aggregationshemmung.

### 3.5 Follow Up

Im Rahmen der verpflichtenden Dokumentation zur Qualitätssicherung durch das Deutsche Aortenklappenregister erfolgte die systematische Erfassung sämtlicher Befunde. Die Patienten stellen sich postinterventionell zu festgelegten Zeitpunkten in unserer Spezialambulanz für Aortenklappen-Erkrankungen vor.

### 3.6 VASP-Test (*vasodilator-stimulated phosphoprotein-Phosphorylierung*)

VASP ist ein in den Thrombozyten vorkommendes Phosphoprotein, das in zwei verschiedenen Formen vorliegen kann: zum einen in seiner dephosphorylierten, aktiven, zum anderen in seiner phosphorylierten, inaktiven Form (Gachet und Aleil, 2008). VASP spielt eine wichtige Rolle bei der Konformationsänderung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, durch die eine Bindung von Fibrin und damit eine Vernetzung der Thrombozyten und Bildung von Thromben ermöglicht wird. Die Aktivierung der Thrombozyten erfolgt unter anderem durch die Bindung von ADP an den P2Y<sub>12</sub>-

Rezeptor des Thrombozyten. Zudem bewirkt ADP über Bindung an den P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor eine Dephosphorylierung und somit Aktivierung des VASP, welches nun zu der beschriebenen Konformitätsänderung des GPIIb/IIIa-Rezeptors führt. Clopidogrel bindet an den P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor und blockiert diesen. Damit unterbleibt die zuvor erläuterte Kaskade, es kommt zu keiner VASP-Aktivierung. Mit Hilfe des VASP-Tests lässt sich spezifisch der Anteil des phosphorylierten und somit inaktiven Anteils des Vasodilator-stimulierten Phosphoproteins im Thrombozyten bestimmen. Hieraus wird der sogenannte *platelet reactivity index* (PRI) errechnet, mit dessen Hilfe eine Aussage über das Ausmaß der P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Blockade, respektive der Thrombozyten-Aggregationshemmung und somit über die Wirkung von Clopidogrel getroffen werden kann (Aleil et al., 2005). Als HTPR (*high on-treatment platelet reactivity*) ist in unserer Studie ein PRI > 50 definiert. Der VASP-Test wurde durch das Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

### 3.7 Thrombozyten-Aggregometrie

Mittels Aggregometrie kann man die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten testen; entsprechend lässt sich eine Aussage treffen, inwieweit die Thrombozyten-Funktionshemmung, beispielsweise durch Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel, effektiv ist. Nach Aktivierung der Thrombozyten durch ADP, Thrombin oder Kollagen kommt es zu einer Konformationsänderung des GPIIb/IIIa-Rezeptors, sodass es nun durch Bindung von Fibrinogen zu einer Vernetzung der Thrombozyten kommt. In der von Born und O'Brien 1962 unabhängig voneinander entwickelten Licht-Transmissions-Aggregometrie wird die Lichtdurchlässigkeit einer Plättchensuspension aufgezeichnet. Hierzu wird mittels Zentrifugation thrombozytenreiches Plasma gewonnen und in ein lichtdurchlässiges Behältnis überführt. Aufgrund des hohen Plättchengehaltes der Lösung ist diese nur wenig lichtdurchlässig. Durch Hinzufügen eines entsprechenden Agens – zum Beispiel ADP oder Arachidonsäure – wird eine Thrombozyten-Aggregation induziert. Infolge der Thrombenbildung steigt die Lichtdurchlässigkeit des Plasmas. Die Lichtstärke, die nach Passage durch die Probe gemessen wird, verändert sich durch Absorption und Streuung in Abhängigkeit vom Aggregationszustand der Thrombozyten (siehe Abbildung 1). Durch Aufzeichnung der gemessenen Parameter in einem Diagramm lässt sich zudem die Reaktionskinetik bestimmen. Die Zunahme der Lichtdurchlässigkeit ist direkt proportional zur Thrombozyten-Aggregation. Beurteilt werden die Zunahme der Transmission sowie

die Geschwindigkeit und der Kurvenverlauf (Lordkipanidze et al., 2014, Dawood et al., 2012). Die Thrombozyten-Aggregometrie wurde durch das Institut für Hämostaseologie, Hämotherapie und Transfusionsmedizin der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

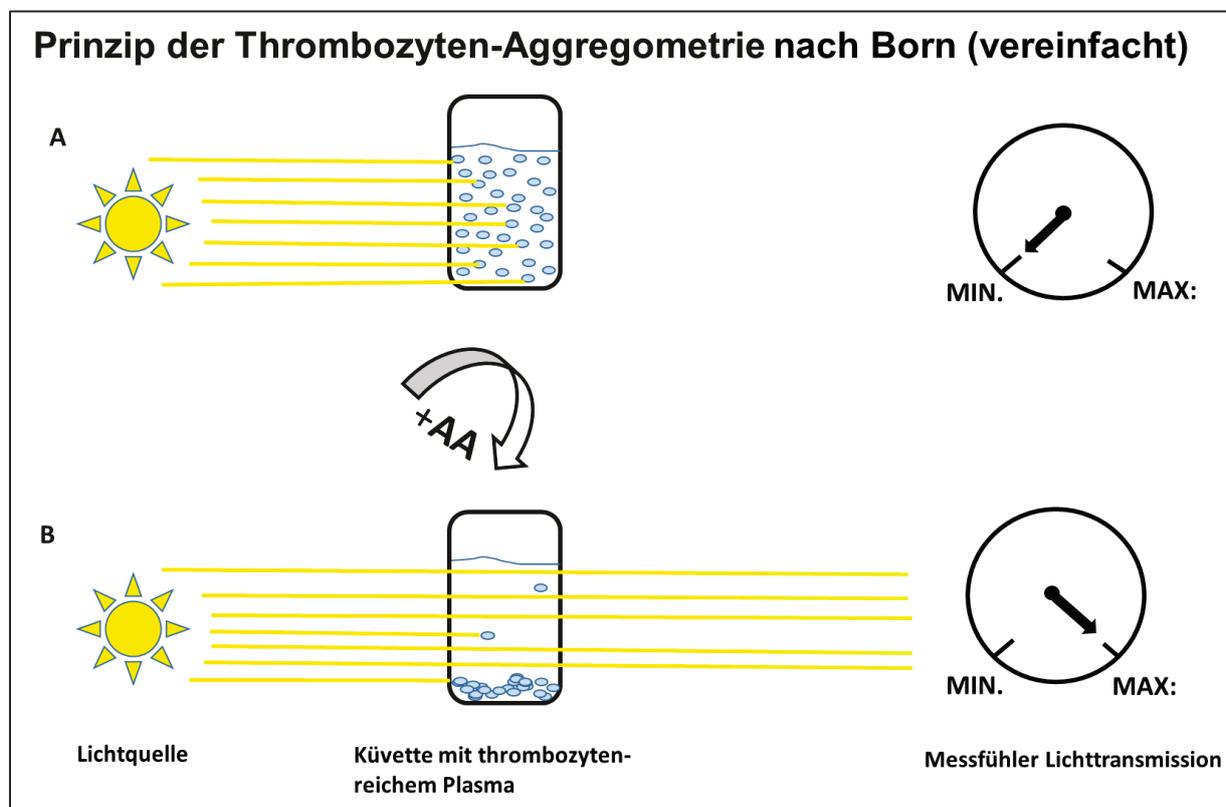


Abb. 1: Vereinfachtes Schema der Thrombozyten-Aggregometrie: AA: Arachidonsäure

### 3.8 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen und die Erstellung der Diagramme wurden mit der Software SPSS 20<sup>®</sup> durchgeführt. Einige der Grafiken wurden mit Hilfe der Software Excel<sup>®</sup> erstellt.

#### 3.8.1 Deskriptive Statistik:

Die Häufigkeiten der kategorialen Zielvariablen wurden mittels Säulen- oder Sektor-Diagrammen dargestellt.

Quantitative Variablen wurden in Boxplot-Diagrammen nach John W. Tukey verglichen. In diese gehen die statistischen, nicht-parametrischen Kenngrößen Median und die Interquartilen-Abstände ein. Darüber hinaus werden mithilfe sogenannter Antennen der kleinste und der größte gemessene Wert eingeschlossen, sofern diese nicht über das Anderthalbfache des Interquartilen-Abstandes hinausgehen. Anderenfalls werden diese Werte als Ausreißer bezeichnet und in der Boxplot-

Darstellung als einzelne Punkte im Diagramm aufgetragen. Die Zahlen neben den Ausreißern geben die Nummern der Fälle wieder, denen die Werte zuzuordnen sind.

Median: Als Median wird derjenige Wert bezeichnet, über und unter dem jeweils 50 % der gemessenen Werte lokalisiert sind, ordnete man alle Werte der Größe nach. Der Median wird in der Boxplot-Darstellung durch die zentrale Linie in der Box gekennzeichnet.

Quartile: Die Quartile sind eine Sonderform der sogenannten Perzentile. Die Einteilung eines Datensatzes in Perzentile erfolgt folgendermaßen: Das  $x$ -te Perzentil ( $P_x$ ) eines Datensatzes teilt den gesamten Datensatz im Verhältnis  $x$  und  $100-x$ . Anders ausgedrückt: Unterhalb des ersten Perzentils ( $P_1$ ) liegen 1 % der Werte, während 99 % darüber liegen; unterhalb des 70. Perzentils ( $P_{70}$ ) liegen 70 % der Werte, während 30 % darüber liegen. Das erste Quartil ( $Q_1$ ) entspricht dem 25. Perzentil ( $P_{25}$ ), das heißt, 25 % der Werte befinden sich unterhalb, 75 % oberhalb dieses Wertes. Das zweite Quartil ( $Q_2$ ) entspricht dem 50. Perzentil ( $P_{50}$ ), welches wiederum dem Median (s.o.) entspricht, das dritte Quartil ( $Q_3$ ) dem 75. Perzentil ( $P_{75}$ ). Im Boxplot entsprechen  $Q_2$  der unteren Begrenzung und  $Q_3$  der oberen Begrenzung der Box.

Interquartilen-Abstand: Als Interquartilen-Abstand wird der Bereich zwischen zwei Quartilen bezeichnet. Die Antennen der Boxplots betragen maximal einen anderthalbfachen Interquartilen-Abstand.

### 3.8.2 Inferenz-Statistik:

Es handelte sich beim hier betrachteten Patientenkollektiv angesichts der zu erfüllenden Kriterien einer therapiebedürftigen Aortenklappen-Stenose und einer geplanten Zuführung zu einem TAVI-Verfahren naturgemäß um ein nicht-normalverteiltes Patientenkollektiv. In diesem Fall ist die Anwendung nicht-parametrischer statistischer Tests geboten. Weiterhin sind die non-parametrischen Testverfahren auch für Untersuchungen von Variablen vom ordinalen oder kategorialen Typ, wie in dieser Arbeit erfolgt, geeignet.

Zum größten Teil wurden in der vorliegenden Arbeit kategoriale Variablen untersucht (Vorliegen verschiedener Komplikationen: ja/nein). Bei der Untersuchung kategorialer Variablen interessiert die Häufigkeit, in welcher eine bestimmte Kategorie (z.B. Blutungskomplikationen) innerhalb einer Stichprobe vorliegt. Hierfür ist vor allem der Chi-Quadrat-Test geeignet. Voraussetzung für dessen Anwendung ist, dass die jeweils

erwarteten Häufigkeiten nicht kleiner als 5 sind. Ein weiteres Testverfahren bei kleineren erwarteten Häufigkeiten ist der Fisher-Yates-Test. Beide Tests wurden in der vorliegenden Arbeit je nach erwarteten Häufigkeiten angewendet.

An unserem Kollektiv wurden nun gleichzeitig mehrere Parameter an einem Patienten erfasst (Hyperlipoproteinämie, Anämie, Blutungskomplikationen etc.). Nach erfolgter eindimensionaler Analyse (siehe oben) können oftmals sogenannte multivariate Analysen zusätzliche Erkenntnisse liefern. Da in unserer Studie keine quantitativen Variablen sondern in erster Linie kategoriale Zielvariablen untersucht wurden, ist in diesem Fall ausschließlich die sogenannte logistische Regression anzuwenden.

Abschließend ist zu bemerken, dass bei multiplen Testen verschiedener Hypothesen an einem Kollektiv streng genommen der p-Wert mittels der sogenannten Bonferroni-Korrektur angepasst werden muss, um eine Alphafehler-Kumulierung zu vermeiden. Diese bedeutet, dass bei statistischer Testung mehrerer, unabhängiger Hypothesen an einem identischen Kollektiv die Wahrscheinlichkeit einer inkorrekten Unterschreitung des Signifikanz-Niveaus mit zunehmender Anzahl der getesteten Hypothesen ansteigt. Bei insgesamt 22 getesteten, unabhängigen Hypothesen an demselben Kollektiv muss das Signifikanzniveau, welches bei einer einzelnen getesteten Hypothese einem p-Wert von kleiner 0,05 entspräche, nach Bonferroni-Korrektur folgendermaßen angepasst werden:  $0,05 \times 1/22 = 0,0023$ . Somit musste der errechnete p-Wert, um die Null-Hypothese abzulehnen, 0,0023 unterschreiten (Bortz et al., 2008, Hüsler und Zimmermann, 2006).

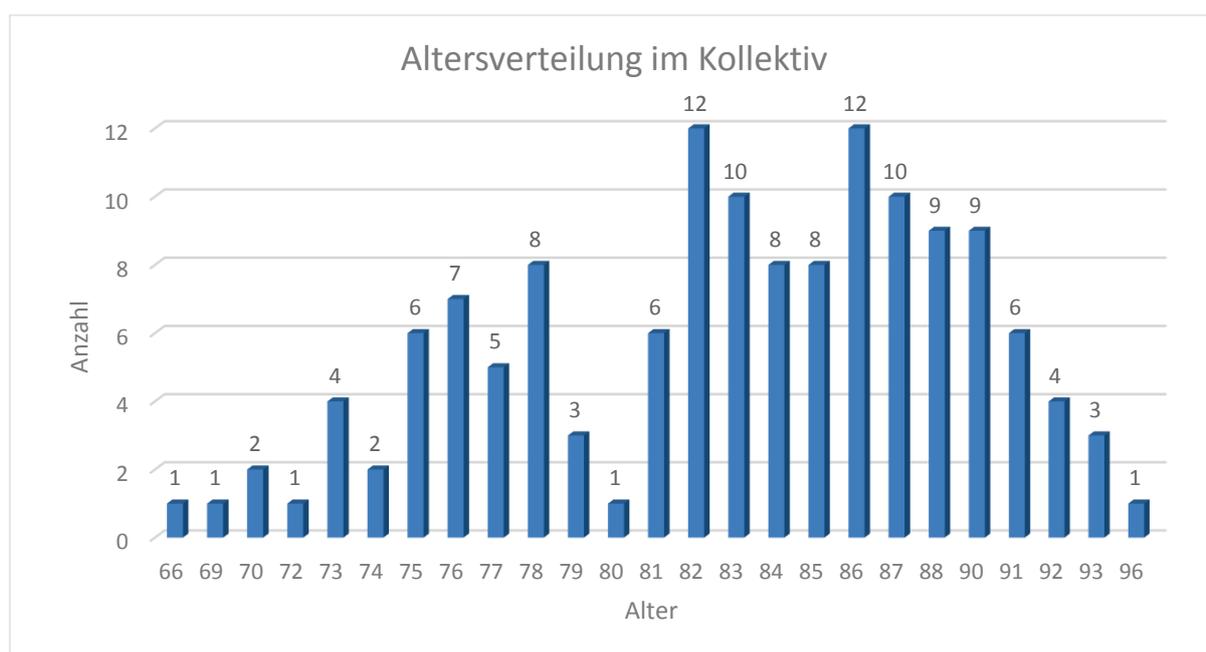
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus einer *real world* Kohorte; die Untersuchung wurde monozentrisch im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie durchgeführt.

Wir untersuchten 139 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose, die im Zeitraum von 2009 bis 2013 mittels transfemoralen oder transapikalen Aortenklappenersatzes behandelt wurden. Die Indikation hierfür wurde im Rahmen unseres interdisziplinären Kolloquiums des Herzzentrums (bestehend aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie sowie der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie) unter Berücksichtigung individueller Aspekte, wie Alter, Komorbiditäten, Gebrechlichkeit (*frailty*) und Patientenwunsch unter Abwägung des - anhand des EuroSCOREs quantifizierten - Operationsrisikos gestellt.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 83 Jahre +/- 6 (Mittelwert: 83,02 Jahre, Median: 84 Jahre) Der älteste Patient war 96, der jüngste 66 Jahre alt (Abbildung 2). Das Patientenkollektiv bestand zu 48 % (67/139) aus Frauen und zu 52 % (73/139) aus Männern. Der mittlere EuroSCORE lag bei 22,34 +/- 11,71 Punkten (Abbildung 3). An diesem Kollektiv wurde retrospektiv anhand der kliniksinternen Dokumentation überprüft, ob und in welchem Ausmaß Blutungskomplikationen insbesondere im Hinblick auf die individuelle Antikoagulation respektive Plättchenhemmung, Komorbiditäten und Begleitmedikation auftraten.



**Abb. 2: Altersverteilung im Studienkollektiv:** Auftragung der Anzahl der Patienten nach Lebensalter

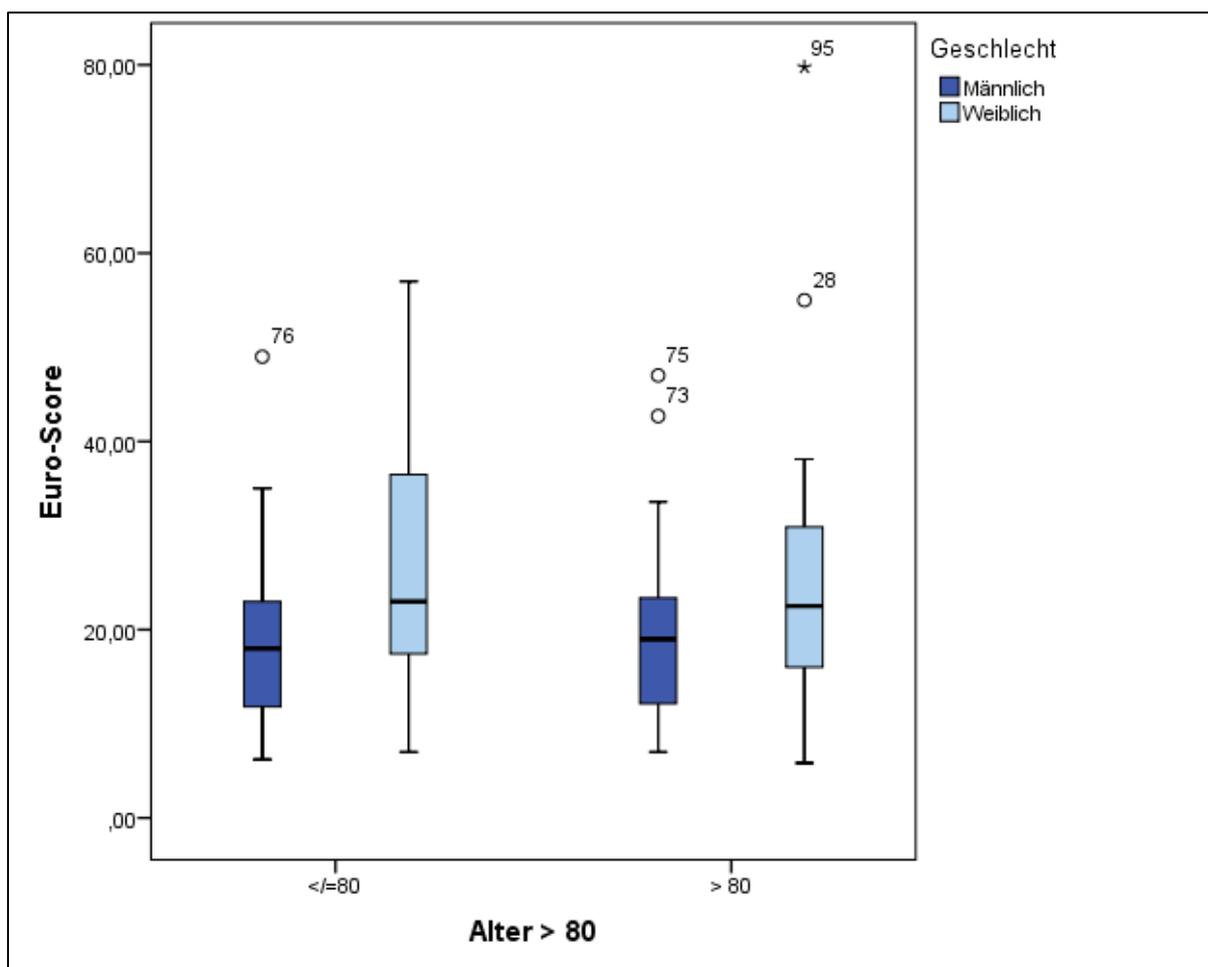


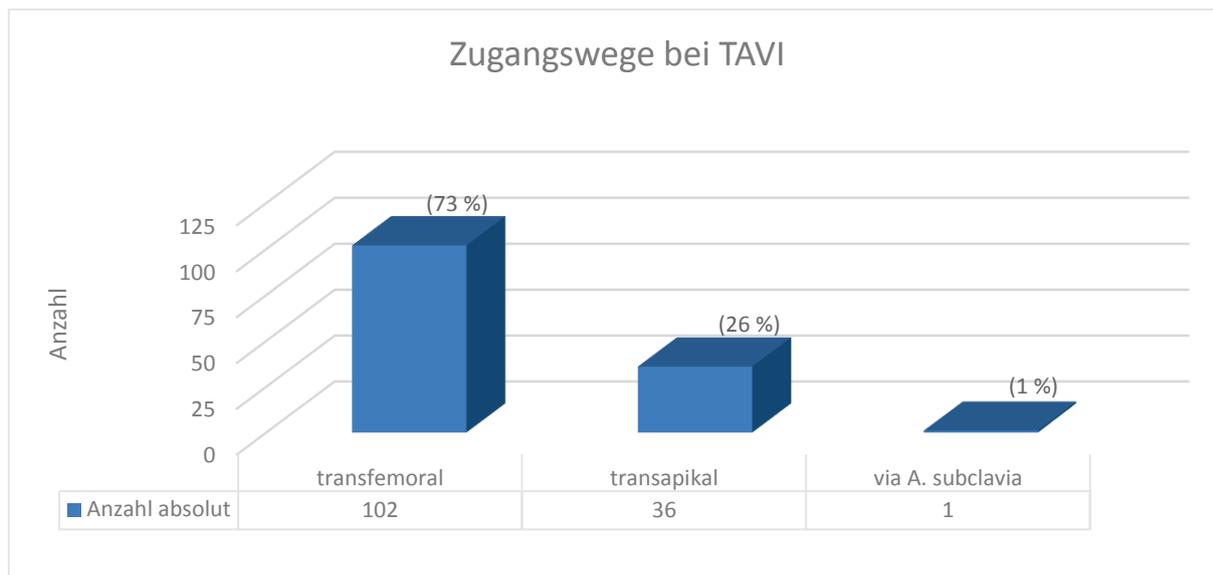
Abb. 3: EuroSCORE in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht: Auftragung als Boxplots, die Werte neben den Ausreißern bezeichnen die jeweilige Fallnummer

## 4.2 Zugangswege

Wie in Tabelle 3 und Abbildung 4 dargestellt, wurde in 73 % der Fälle (n=102) ein transfemorales Aortenklappenersatz durchgeführt, in 26 % (n=36) wurde ein transapikaler Zugangsweg gewählt und in einem Prozent der Fälle wurde der Zugang über die *A. subclavia* gewählt.

Zugangsweg	Anzahl absolut	Anteil (%)
transfemorales	102	73 %
transapikal	36	26 %
via <i>A. subclavia</i>	1	1 %

Tabelle 3: Zugangswege bei TAVI: Angabe der Häufigkeit im Kollektiv absolut und prozentual.

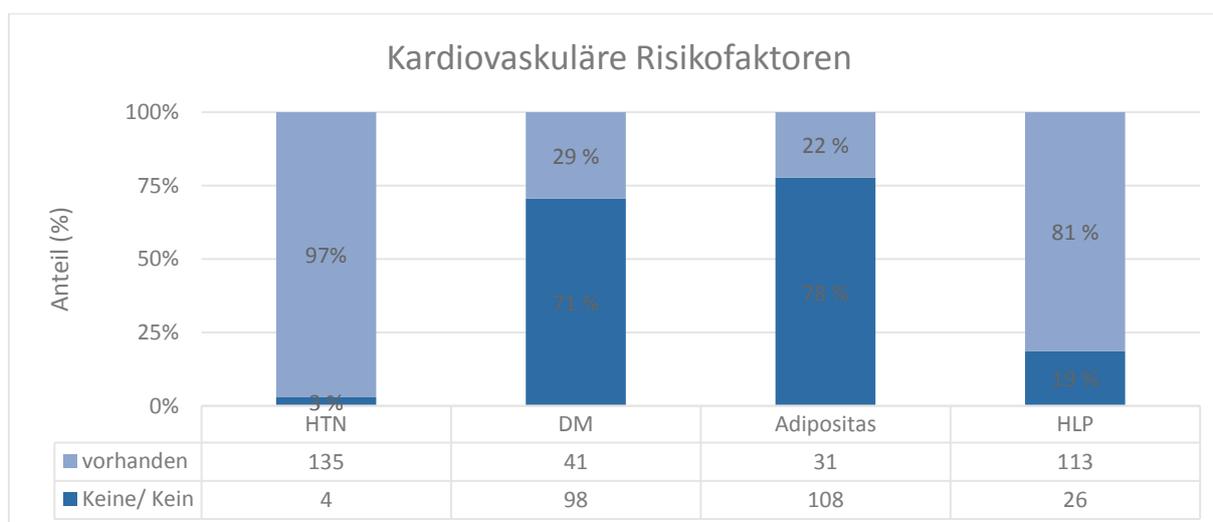


**Abb. 4: TAVI-Zugangswege im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

### 4.3 Auswertung der Komorbiditäten

#### 4.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Wir untersuchten unsere Patienten hinsichtlich des kardiovaskulären Risikoprofils; 97 % der Patienten wiesen eine manifeste arterielle Hypertonie auf, bei 81 % der Patienten bestand eine Hyperlipoproteinämie: beides Faktoren die den Progress einer Aortenklappen-Stenose beschleunigen können. Weiterhin fand sich in 29 % der Fälle ein Diabetes mellitus sowie in 22 % eine Adipositas, definiert als (BMI) von  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (Abbildung 5).

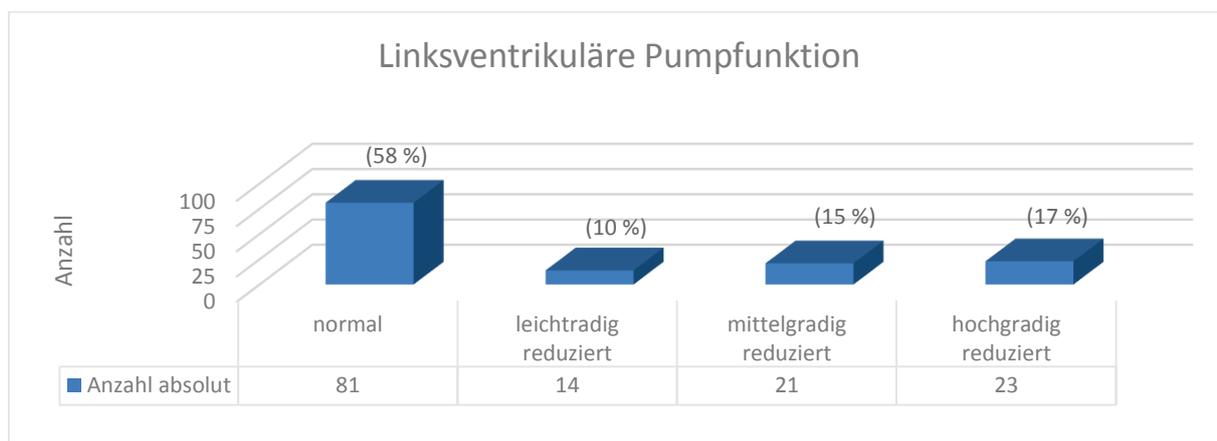


**Abb. 5: Prozentuale Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren im Patienten-Kollektiv:** HTN: Arterielle Hypertonie; DM: Diabetes mellitus; HLP: Hyperlipoproteinämie

## 4.3.2 Komorbiditäten

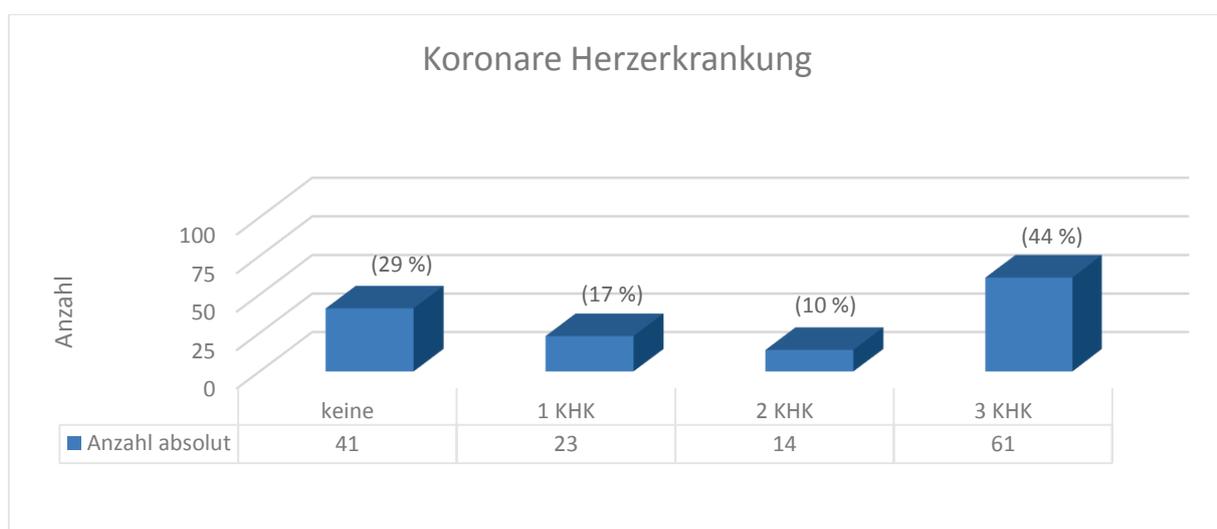
### 4.3.2.1 Linksventrikuläre Pumpfunktion und Koronare Herzerkrankung

Darüber hinaus erfassten wir den Grad der Einschränkung der Pumpfunktion und untersuchten die Patienten bereits im Rahmen des TAVI-Screenings auf das Vorhandensein und Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung. Unsere Daten erbrachten in 58 % der Fälle eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion, in 42 % der Fälle stellte sich diese reduziert dar. Die Grade der Einschränkung sind in Abbildung 6 graphisch dargestellt.



**Abb. 6: Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

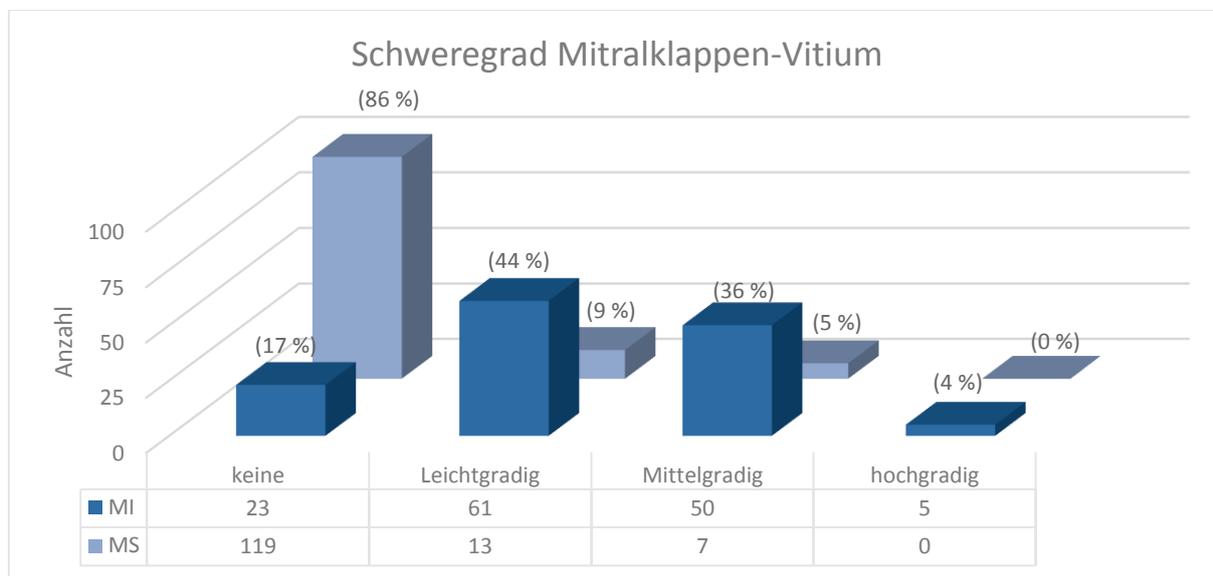
Eine koronare Makroangiopathie konnte bei 29 % unserer Patienten ausgeschlossen werden, in 71 % der Fälle bestand eine solche. Die Verteilung der Schweregrade ist in Abbildung 7 dargestellt.



**Abb. 7: Verteilung der Schweregrade einer koronaren Makroangiopathie im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

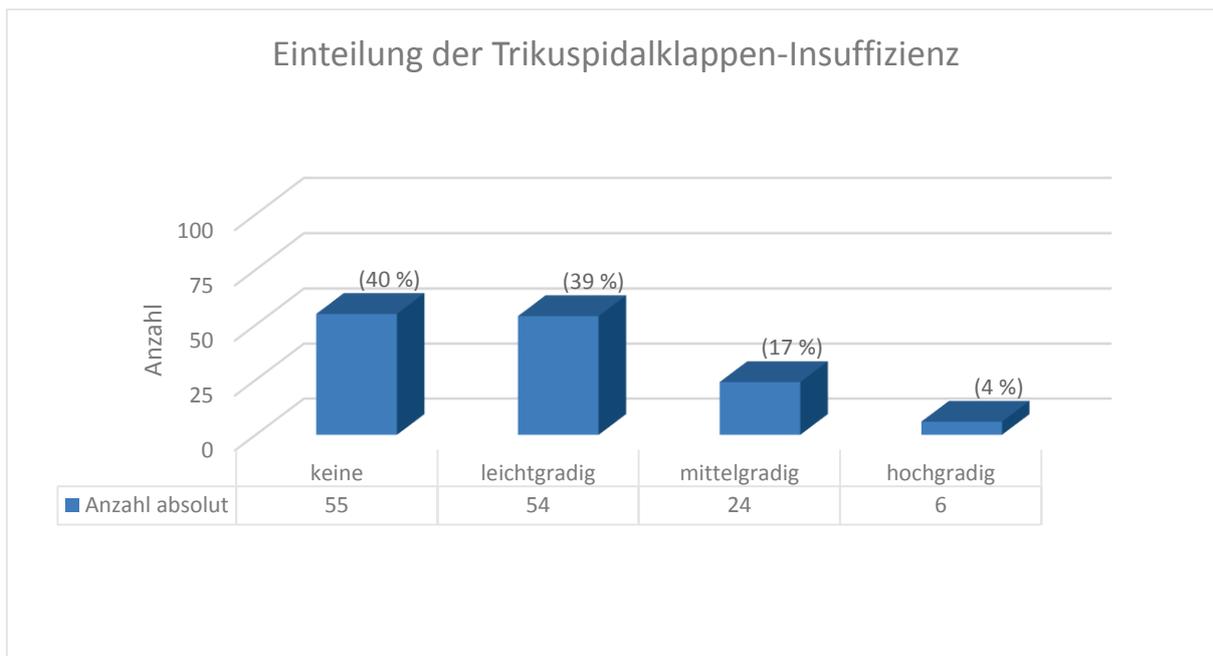
#### 4.3.2.2 Weitere relevante Vitien

Das Patientenkollektiv wurde weiterhin auf das Vorhandensein zusätzlicher Vitien untersucht. In 83 % der Fälle fand sich begleitend eine Mitralklappen-Insuffizienz, wohingegen in lediglich 14 % eine Mitralklappen-Stenose zu finden war. Die Einteilung in die Schweregrade ist in Abbildung 8 graphisch dargestellt.



**Abb. 8: Mitralklappen-Vitien und deren Verteilung im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; MI: Mitralklappen-Insuffizienz, MS: Mitralklappen-Stenose

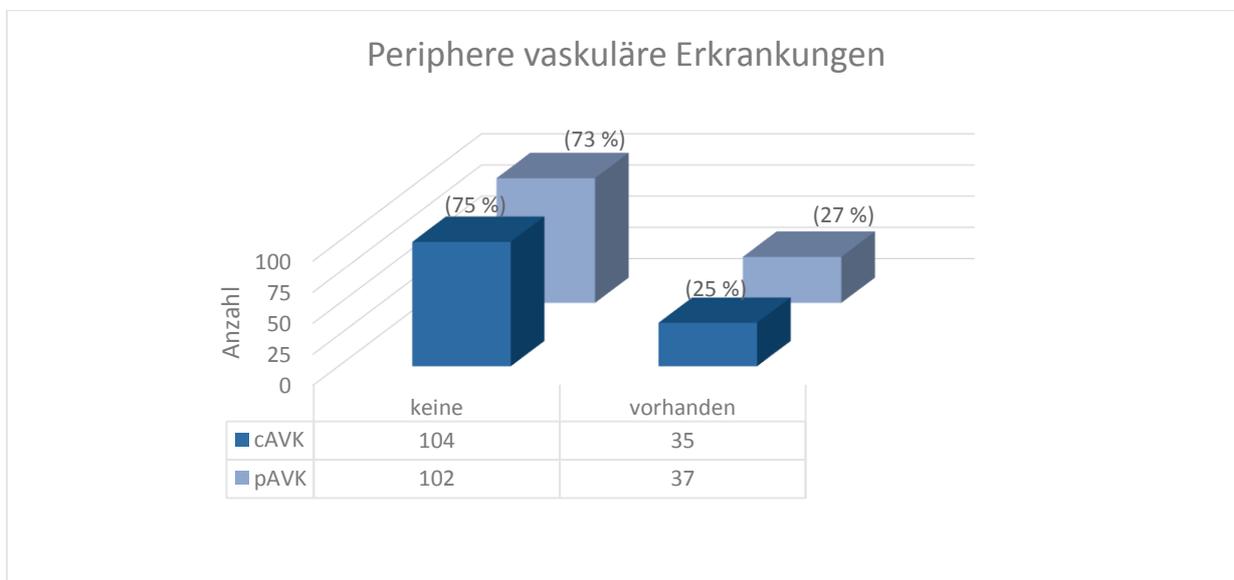
Zudem zeigte sich bei 60 % unserer Patienten eine Trikuspidalklappen-Insuffizienz. Auch hier wurde die Einteilung des Schweregrades im folgenden Schaubild (Abbildung 9) dargestellt.



**Abb. 9: Trikuspidal-Vitien und deren Verteilung im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

#### 4.3.2.3 *Vaskuläre Erkrankungen*

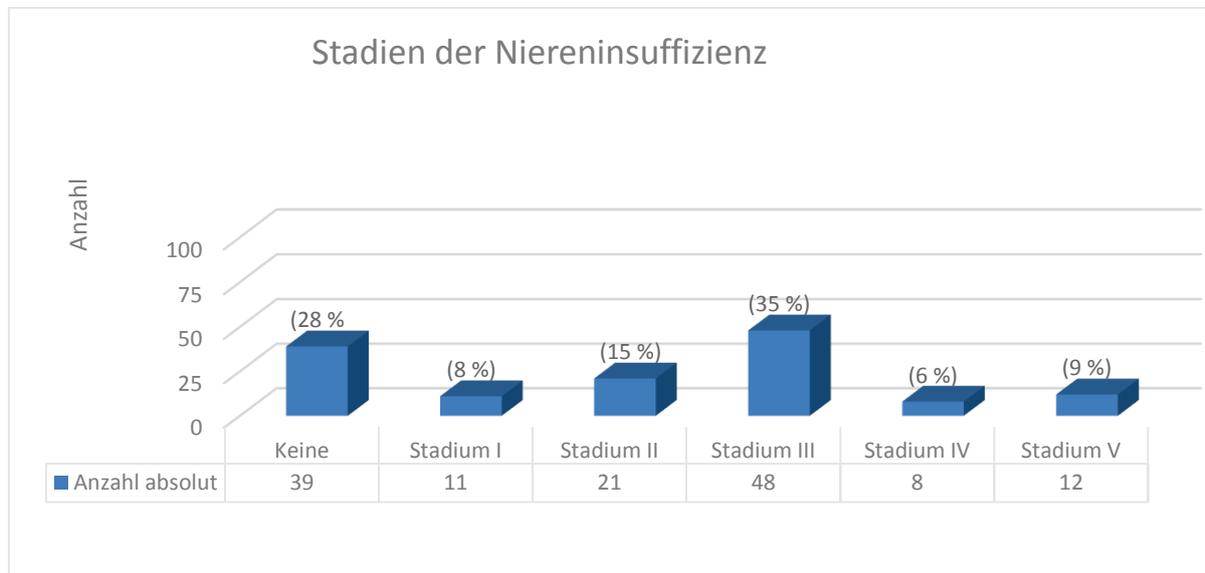
Bei 27 % unserer Patienten lag zudem eine periphere arterielle Verschlusskrankheit vor, 25 % wiesen Stenosen der extrakraniellen Gefäße auf (Abbildung 10).



**Abb. 10: Erkrankung der peripheren Arterien und deren Verteilung im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

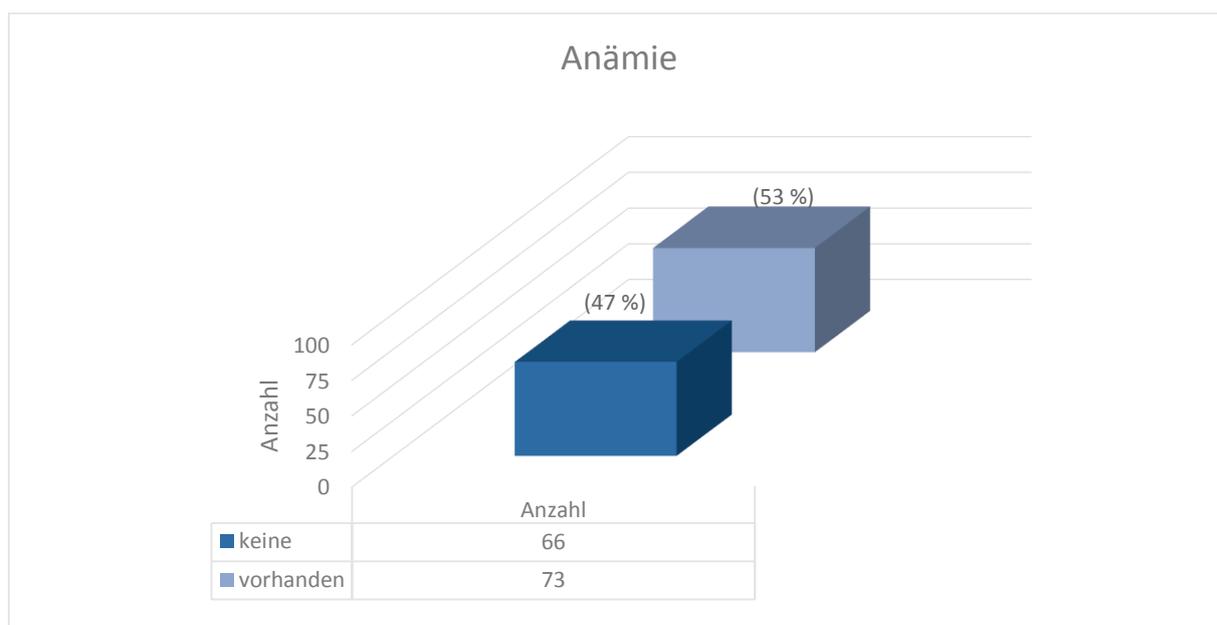
#### 4.3.2.4 Niereninsuffizienz und Anämie

In 72 % der Fälle war eine Niereninsuffizienz vorbeschrieben, bei 9 % unserer Patienten bestand bereits präinterventionell eine Dialysepflichtigkeit (Stadium V; siehe Abbildung 11).



**Abb. 11: Niereninsuffizienz und die Verteilung ihrer Schweregrade im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

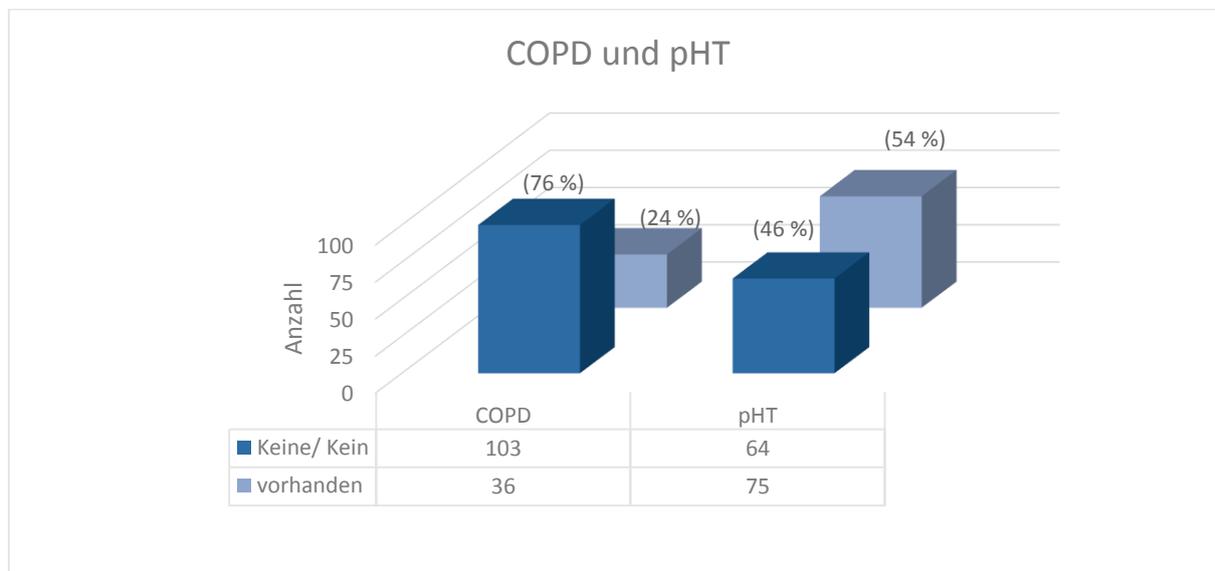
Zudem wiesen 53 % unserer Patienten präinterventionell eine Anämie auf (Abbildung 12).



**Abb. 12: Anämie im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

#### 4.3.2.5 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Pulmonal-arterielle Hypertonie (pHT)

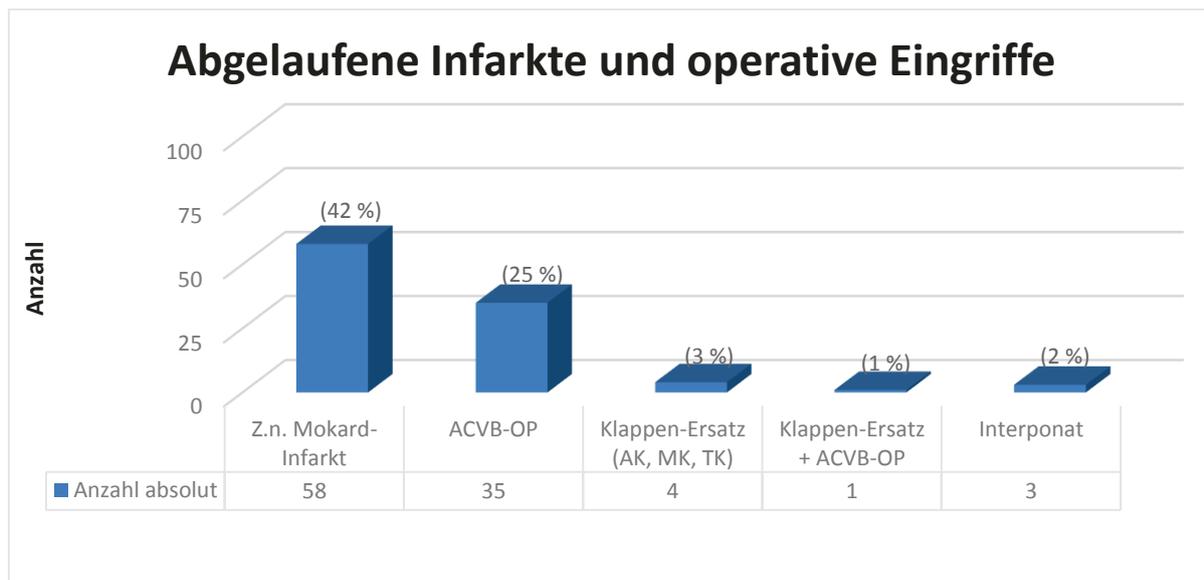
26 % der untersuchten Patienten wiesen eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) auf, 54 % der Patienten litten präinterventionell an einer pulmonalarteriellen Hypertonie (Abbildung 13).



**Abb. 13: COPD und pulmonale Hypertonie im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt, COPD: *chronical obstructive pulmonal disease*, pHT: pulmonale Hypertonie

#### 4.3.2.6 Abgelaufene Infarkte und operative Eingriffe

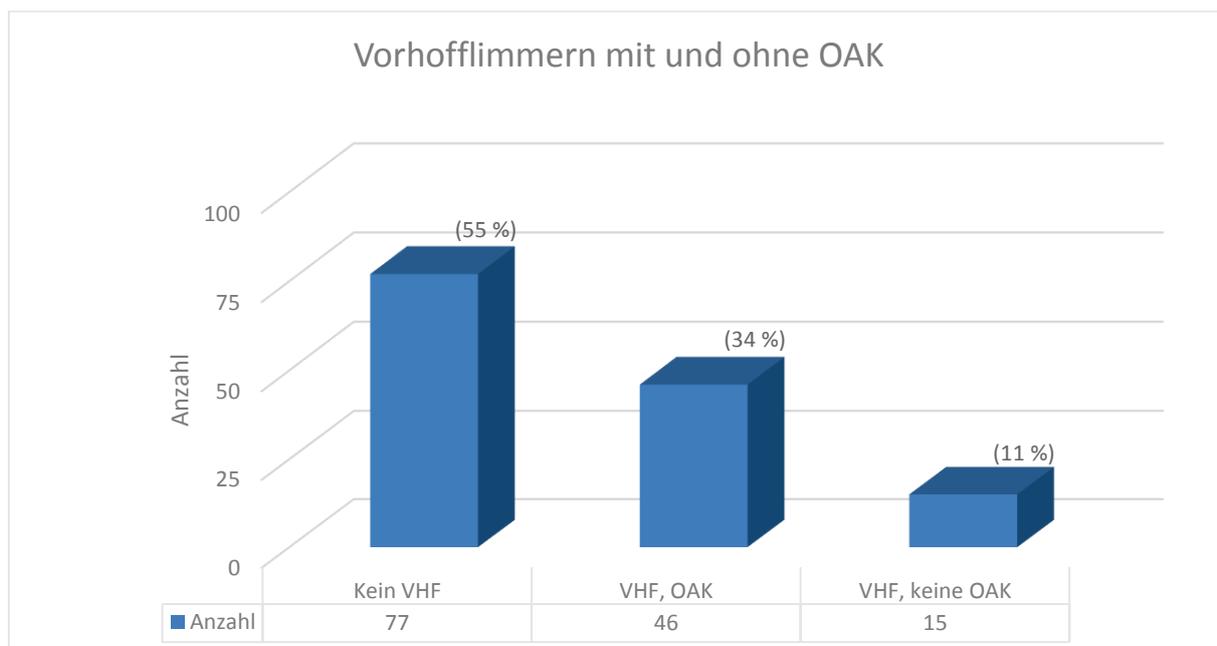
Einem vorangegangenen Eingriff der thorakalen Aorta bzw. des Herzens hatten sich 31 % der Patienten unterziehen lassen, bei 42 % der untersuchten Patienten war ein Myokardinfarkt in der Vorgeschichte abgelaufen (Abbildung 14).



**Abb. 14: Stattgehabte Myokardischämien und kardiale Voroperationen im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; Z.n.: Zustand nach; ACVB-OP: Operative Anlage eines arterio-coronaren Venen-Bypasses, AK: Aortenklappe; MK: Mitralklappe; TK: Trikuspidalklappe

#### 4.3.2.7 Vorhofflimmern/ Vorhofflattern und Antikoagulation

Bei 34 % der Patienten bestand aufgrund eines Vorhofflimmerns oder -flatterns die Indikation zur oralen Antikoagulation mittels Phenprocoumon. Bei diesen Patienten wurde das gemäß aktueller TAVI-Leitlinienempfehlung empfohlene Clopidogrel zusätzlich appliziert (Abbildung 15).



**Abb. 15: Vorhofflimmern mit und ohne orale Antikoagulation (OAK):** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; VHF: Vorhofflimmern, OAK: Orale Antikoagulation

## 4.4 Medikamentöse Therapie

### 4.4.1 Hemmung der Plättchenfunktion und orale Antikoagulation

Periinterventionell wurde bei allen Patienten eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mittels ASS und Clopidogrel durchgeführt. Postinterventionell erfolgte eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung über drei Monate, falls keine zusätzliche Indikation zur längerfristigen Einnahme von Clopidogrel (beispielsweise eine kürzlich stattgehabte *drug eluting stent* Implantation) bestand (zwei erhielten Ticagrelor).

Falls eine Indikation zur oralen Antikoagulation bestand, wurde additiv eine effektive Heparin-gabe durchgeführt, die im Verlauf auf Phenprocoumon additiv zum Clopidogrel umgestellt wurde. Auch hier wurde die Therapie mit Clopidogrel über drei Monate vorgenommen. Die verschiedenen, zum Zeitpunkt der Entlassung bestehenden Medikationen sind in Tabelle 5 und in Abbildung 2 dargestellt. Aufgrund individueller Besonderheiten im Verlauf wurden im Einzelfall abweichende Therapieregimes durchgeführt (siehe Tabelle 4 und Abbildung 16).

Medikation	Patientenanzahl
ASS + Clopidogrel	85
Clopidogrel + Phenprocoumon	35
ASS + Clopidogrel + Phenprocoumon	9
ASS	4
Phenprocoumon	3
Clopidogrel	1
Ticagrelor + Phenprocoumon	1
ASS + Ticagrelor	1

Tabelle 4: Thrombozyten-Aggregationshemmung und Antikoagulation im Kollektiv: ASS: Acetylsalicylsäure

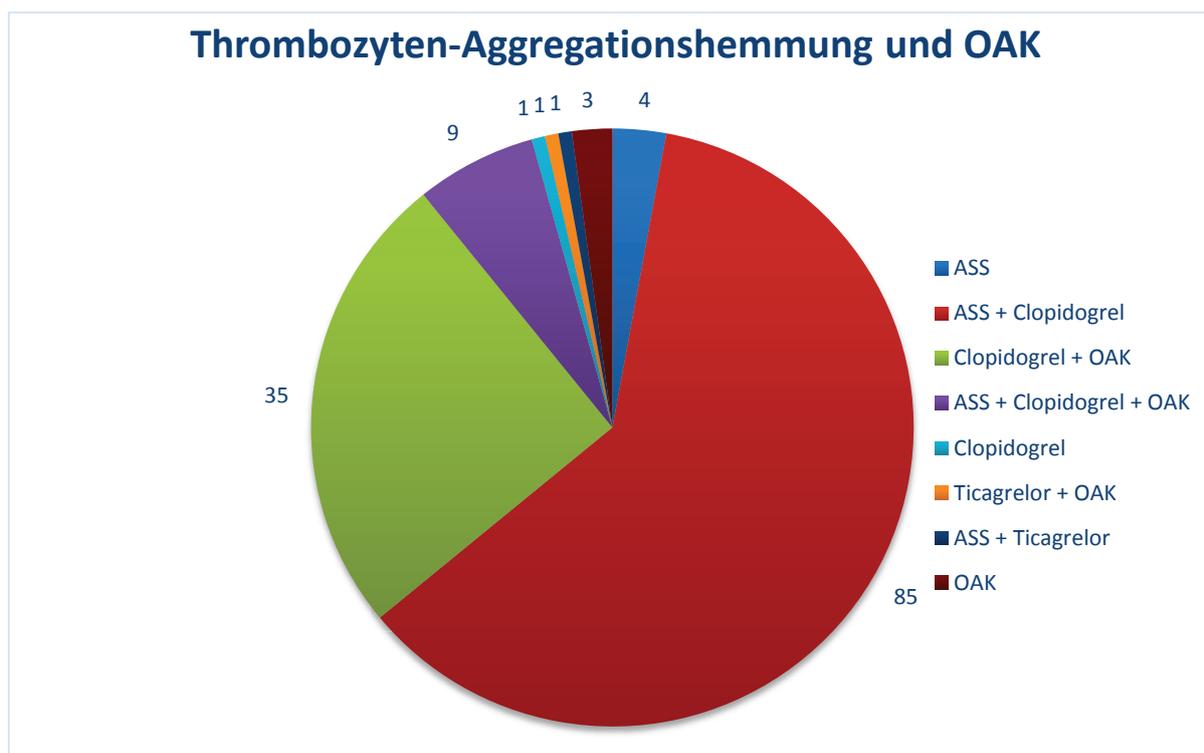
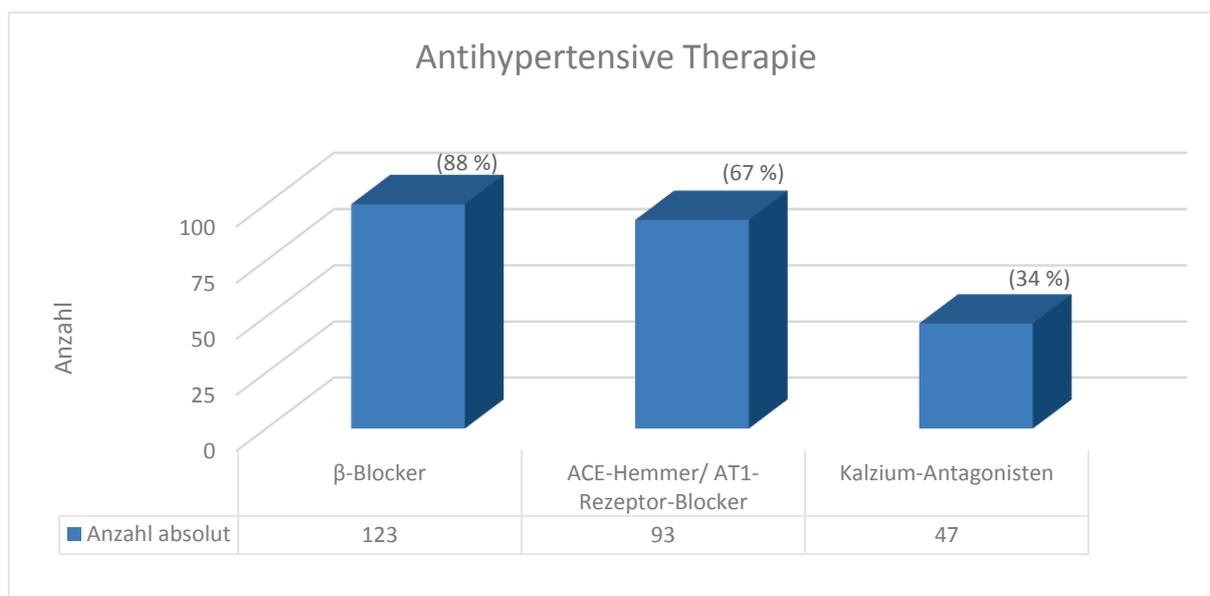


Abb. 16: Thrombozyten-Aggregationshemmung und Antikoagulation: Verteilung im Patienten-Kollektiv: ASS: Acetylsalicylsäure; OAK: Orale Antikoagulation mit Phenprocoumon, die Zahlen neben den einzelnen Sektoren entsprechen den absoluten Patienten-Anzahlen mit dem jeweiligen Regime

#### 4.4.2 Antihypertensive Therapie

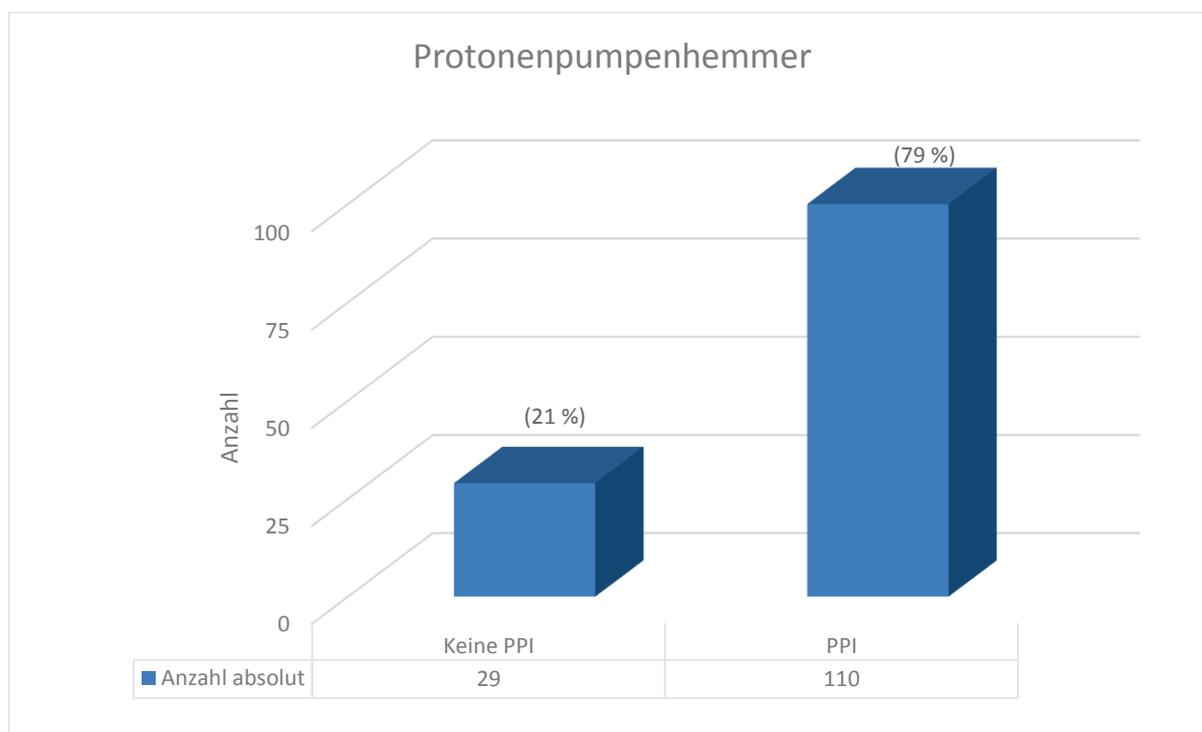
Wir analysierten das Patientenkollektiv hinsichtlich der aktuell applizierten medikamentösen Therapie. Bei 88 % der Patienten bestand eine  $\beta$ -blockierende Therapie, 67 % der Patienten nahmen ACE- bzw. AT<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten und 34 % Kalzium-Antagonisten ein (Abbildung 17).



**Abb. 17: Antihypertensive Komedikation im Patienten-Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt, ACE: *angiotensin converting enzyme*, AT1: *Angiotensin1*

#### 4.4.3 Protonenpumpeninhibitoren

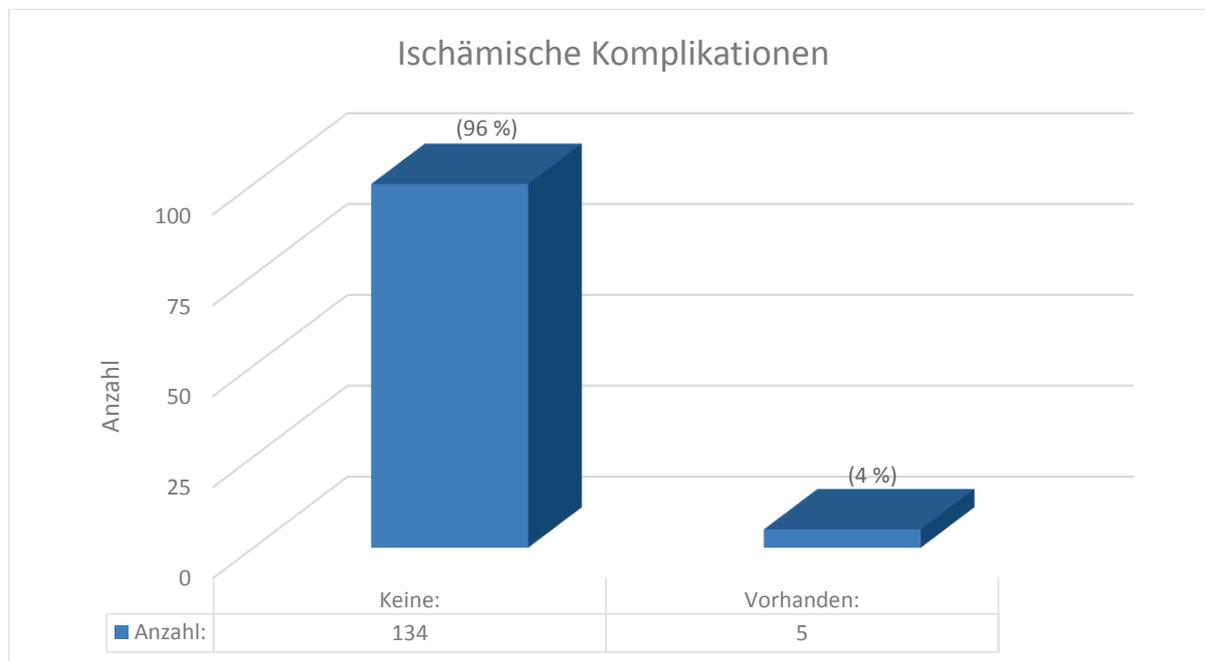
Von den 139 Patienten im untersuchten Kollektiv standen 110 unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern als Ulkusprophylaxe, dieses entsprach einem prozentualen Anteil von 79 % (Abbildung 18).



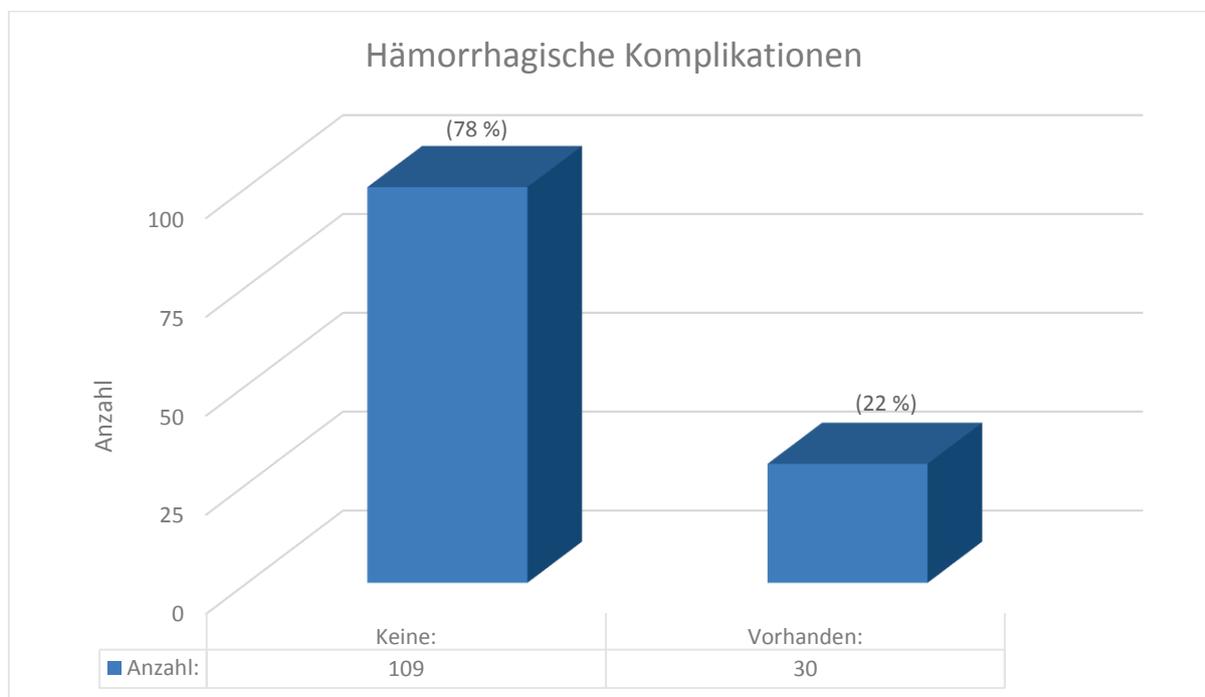
**Abb. 18: Einnahme von Protonenpumpenhemmern im Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; PPI: Protonenpumpen-Inhibitoren

#### 4.5 Auftreten ischämischer und hämorrhagischer Komplikationen

Innerhalb unseres Studienkollektivs von 139 Patienten traten während des Erfassungszeitraums insgesamt fünf ischämische Komplikationen auf. Demgegenüber wurden 30 Blutungskomplikationen erfasst (Abbildung 19 und 20).



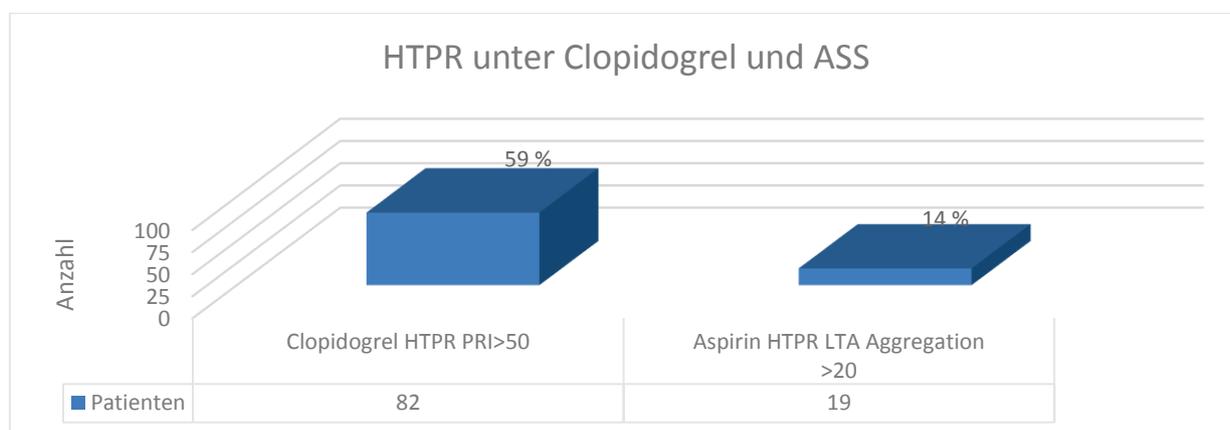
**Abb. 19: Auftreten ischämischer Komplikationen im Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt



**Abbildung 20: Auftreten hämorrhagischer Komplikationen im Kollektiv:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt

## 4.6 HTPR-Testung für ASS und Clopidogrel

Bezugnehmend auf unsere Fragestellung hinsichtlich der Wirksamkeit der ASS- und Clopidogrel-Therapie untersuchten wir das Auftreten von Clopidogrel-Resistenzen innerhalb unseres Patientenkollektivs, insbesondere auch im Zusammenhang mit verschiedenen Komorbiditäten. Bei 59 % unserer Patienten (n=82) ließ sich eine unzureichende Clopidogrel-Wirkung nachweisen. Als Maß hierfür galt ein PRI > 50. Bei 14 % (N=19) der Patienten konnte ein Nicht-Ansprechen auf Acetylsalicylsäure (ASS) nachgewiesen werden. Die Effektivität der ASS-Therapie wurde mittels LTA überprüft. Als kennzeichnend für ein Nicht-Ansprechen auf die ASS-Therapie galt ein Wert > 20 Å (Abbildung 21).



**Abb. 21: HTPR unter Clopidogrel und ASS:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt, HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, PRI: *platelet reactivity index*, LTA: *light transmission aggregometry*, ASS: Acetylsalicylsäure

## 4.7 Explorative Analysen

### 4.7.1 Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer HTPR mit den im Kollektiv erhobenen Komorbiditäten

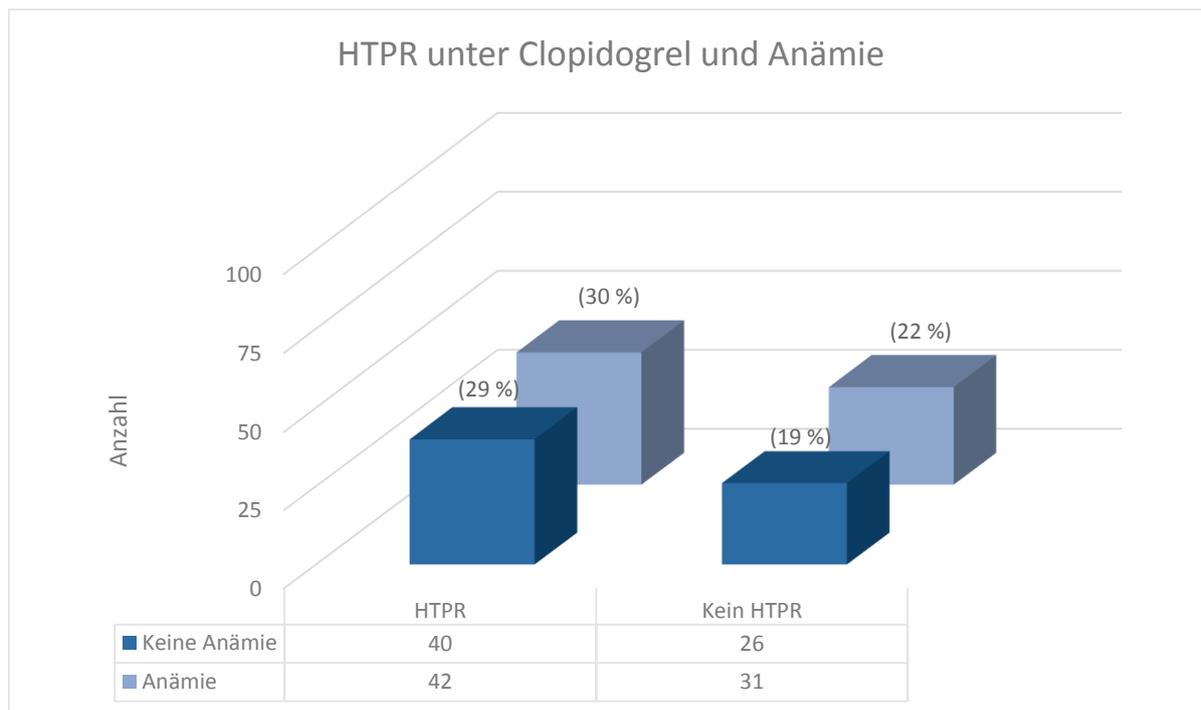
Unter Betrachtung des Auftretens einer HTPR und einer Nicht-HTPR unter Therapie mit Clopidogrel oder ASS in Abhängigkeit von den erfassten Begleiterkrankungen der Patienten (siehe Tabelle 4) konnte keine statistisch signifikante Assoziation festgestellt werden. Einzig bei adipösen Patienten und HTPR unter ASS zeigte sich eine Unterschreitung des Signifikanzniveaus bei gewähltem p-Wert von 0,05. Nach Durchführung der Bonferroni-Korrektur (siehe Material und Methoden) und konsekutiv gefordertem Unterschreiten eines p-Wertes von 0,0023 muss aber eine Signifikanz abgesprochen werden.

Nach Durchführung einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse ergibt sich zusätzlich eine Unterschreitung des Signifikanzniveaus – ebenfalls vor Berücksichtigung der Bonferroni-Korrektur - hinsichtlich einer Korrelation des Auftretens von arterieller Hypertonie mit einer HTPR unter Therapie mit Clopidogrel. Bei überdies nur vier Fällen in der Gruppe ohne Hypertonie ist dieses Ergebnis ebenfalls als nicht valide anzusehen. In der Tabelle 5 haben wir die Inzidenz des Auftretens von HTPR im Hinblick auf die verschiedenen Komorbiditäten dargestellt

Test	VASP (Clopidogrel)			LTA (ASS)		
	<i>HTPR</i>	Kein <i>HTPR</i>	p-Wert	<i>HTPR</i>	Kein <i>HTPR</i>	p-Wert
<b>Anämie</b>	42	31	0,423	9	64	0,406
<b>Diabetes mellitus</b>	28	13	0,105	7	34	0,307
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	68	45	0,353	17	96	0,262
<b>Adipositas</b>	21	10	0,180	9	22	<b>0,008</b>
<b>Hypertonus</b>	78	57	0,117	18	117	0,448
<b>Niereninsuffizienz &gt; III°</b>	-	-	0,416	-	-	0,276
➤ <b>Stadium III</b>	28	20		6	42	
➤ <b>Stadium IV</b>	4	4		2	6	
➤ <b>Stadium IV/V</b>	7	0		3	9	

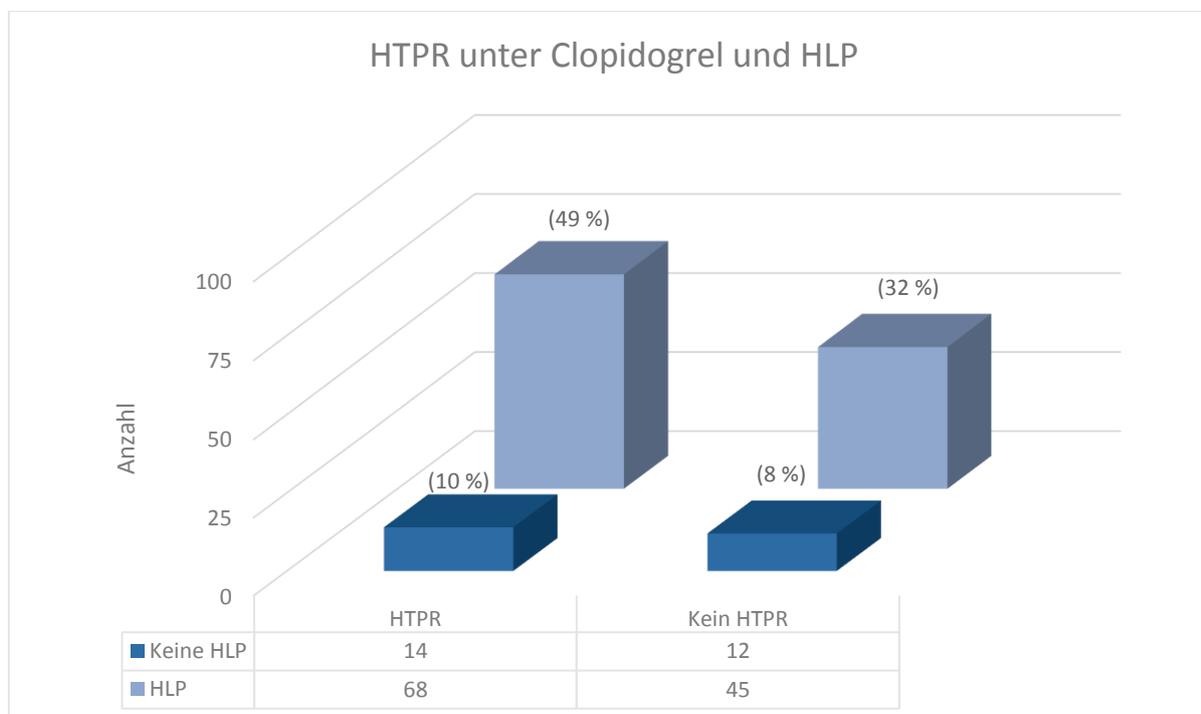
**Tabelle 5: Komorbiditäten, Clopidogrel- und ASS-Resistenzen:** ASS: Acetylsalicylsäure, VASP: vasodilator-stimulated phosphoprotein. LTA: light transmission aggregometry, HTPR: high on-treatment platelet reactivity

Insgesamt wiesen 53 % unserer Patienten eine Anämie auf (n=73). Von dieser Untergruppe ausgehend liegt bei 58 % unserer Patienten (n=42) ein HTPR für Clopidogrel vor (Abbildung 22).



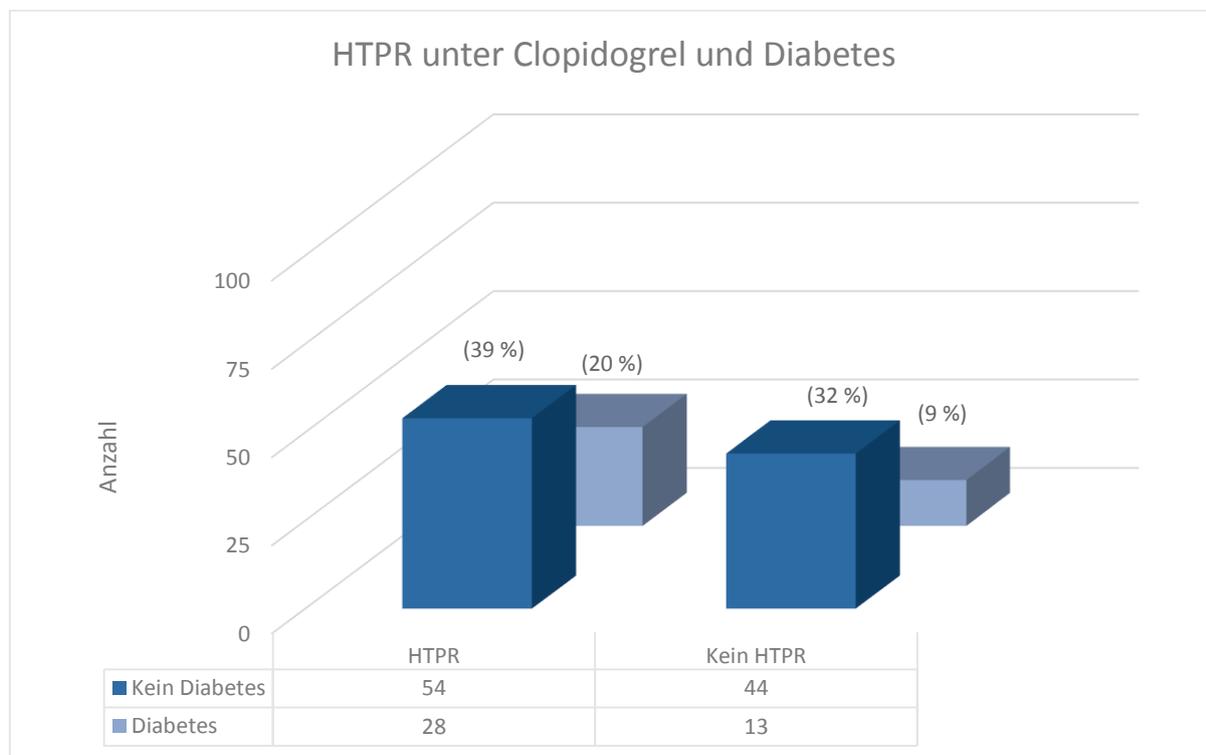
**Abb. 22: Anämie und Clopidogrel-Resistenz:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*

Gemäß unserer Auswertung war bei 81 % unserer Patienten (n=113) eine Hyperlipoproteinämie vorbekannt. Unserem VASP-Test zufolge sind 60 % dieser Patienten (n=68) HTPR unter der Medikation mit Clopidogrel (Abbildung 23).



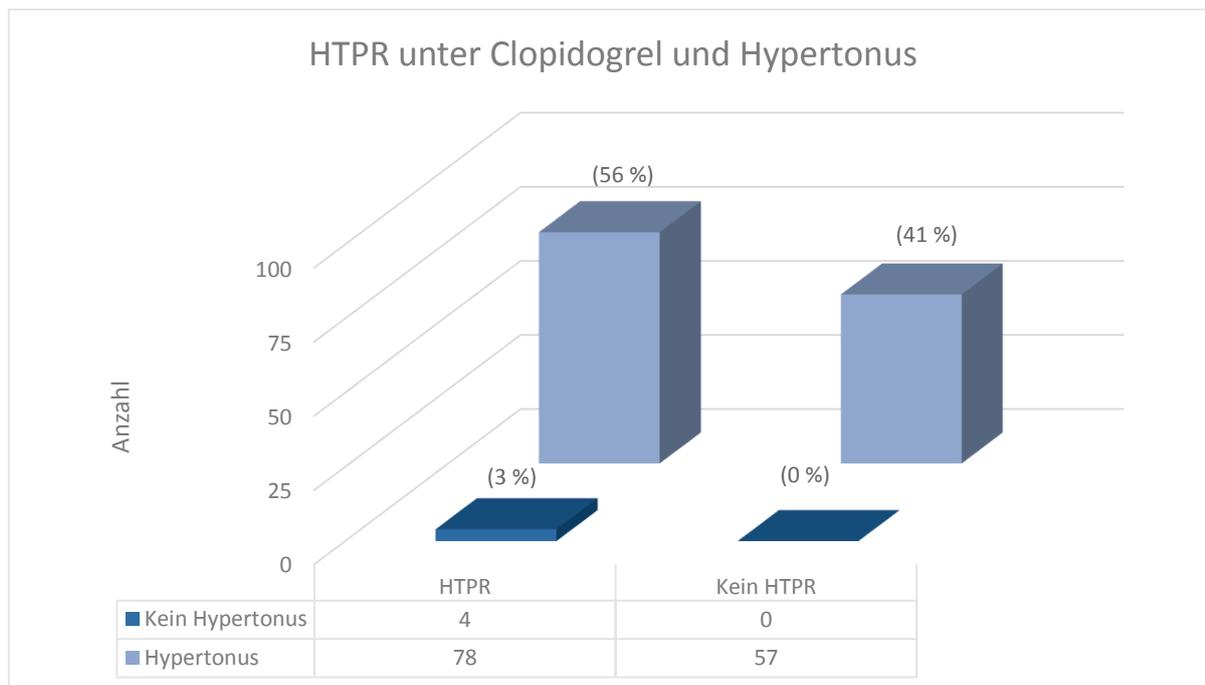
**Abb. 23: Hyperlipoproteinämie und Clopidogrel-Resistenz:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HLP: Hyperlipoproteinämie, HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*

In 29 % der Fälle (n=41) bestand bei unseren Patienten ein Diabetes mellitus. Hiervon ausgehend fand sich in 68 % (n=28) hinsichtlich der Clopidogrel-Wirkung eine HTPR. Diese Patienten entsprachen einem Anteil von 20 % der Gesamtheit des Patientenkollektivs (Abbildung 24).



**Abb. 24: Diabetes mellitus und Clopidogrel-Resistenz:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt, HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*

Insgesamt bestand bei 97 % (n=135) der Patienten unseres Kollektivs ein arterieller Hypertonus. Ausgehend von dieser Anzahl fand sich bei 58 % (n=78) eine HTPR hinsichtlich Clopidogrel im VASP-Test (Abbildung 25).



**Abb. 25: Arterielle Hypertonie und Clopidogrel-Resistenz:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*

## 4.8 Komplikationen im Hinblick auf HTPR und Non-HTPR

### 4.8.1 Gesamtheit der Komplikationen

Wir untersuchten unser Patientenkollektiv hinsichtlich der aufgetretenen Komplikationen. Hierbei wurden ischämische Komplikationen und Blutungsereignisse unterteilt. Weiterhin erfolgte eine Auswertung unter besonderer Beachtung der Effektivität der Thrombozyten-Aggregationshemmung.

Zunächst betrachteten wir die Summe der aufgetretenen ischämischen und hämorrhagischen Komplikationen. Hierbei wurden 35 Zwischenfälle (24 % des Gesamtkollektivs) beobachtet, hiervon entfielen 21 (60 %) auf die Clopidogrel-HTPR- sowie vier (11 %) auf die ASS-HTPR-Gruppe. Hier erfolgte zunächst die Untersuchung, ob die Kategorie Clopidogrel-HTPR mit einem erhöhten Vorkommen hämorrhagischer oder ischämischer Komplikationen assoziiert war. Dieses war nicht der Fall. In gleicher Weise untersuchten wir, ob die Kategorie ASS-HTPR ein signifikant höheres Aufkommen von Komplikationen aufwies. Dieses konnte ebenfalls nicht bestätigt werden. Zu beachten ist, dass sich die prozentualen Angaben in den Abbildungen im Unterschied zu denen der Tabelle nicht auf das Gesamtkollektiv, sondern auf die Anzahl der jeweiligen Komplikation beziehen (siehe Tabelle 6 und Abbildung 27 und 28).

Test	VASP (Clopidogrel)			LTA (ASS)		
	<i>HTPR</i>	Kein <i>HTPR</i>	p-Wert	<i>HTPR</i>	Kein <i>HTPR</i>	p-Wert
<b>Gesamt-Komplikationen (Hämorrhagisch + ischämisch)</b>	21	14	0,526	4	31	0,450

**Tabelle 6: Auftreten hämorrhagischer und ischämischer Komplikationen in Abhängigkeit vom Bestehen einer HTPR unter ASS oder Clopidogrel: VASP: vasodilator stimulated phosphoprotein, ASS: Acetylsalicylsäure, LTA: light transmission aggregometry, HTPR: high on-treatment platelet reactivity**

#### 4.8.2 Ischämische Ereignisse

Weiterhin analysierten wir das Auftreten ischämischer Ereignisse. Insgesamt wurden fünf thrombembolische Ischämien dokumentiert; vier davon (3 % des Gesamtkollektivs) entfielen auf Patienten, die keine hinreichende Clopidogrel-Wirkung (HTPR) aufwiesen. Die übrigen 78 Patienten, die unter der Therapie mit Clopidogrel eine HTPR aufwiesen, zeigten keinerlei ischämische Ereignisse. Bei den 19 Patienten, die für ASS HTPR getestet wurden, fand sich lediglich in einem Falle eine zerebrale Ischämie (<1% des Gesamtkollektivs), die übrigen 18 Patienten blieben ohne ischämische Komplikationen (siehe Tabelle 7 und Abbildung 27 und 28).

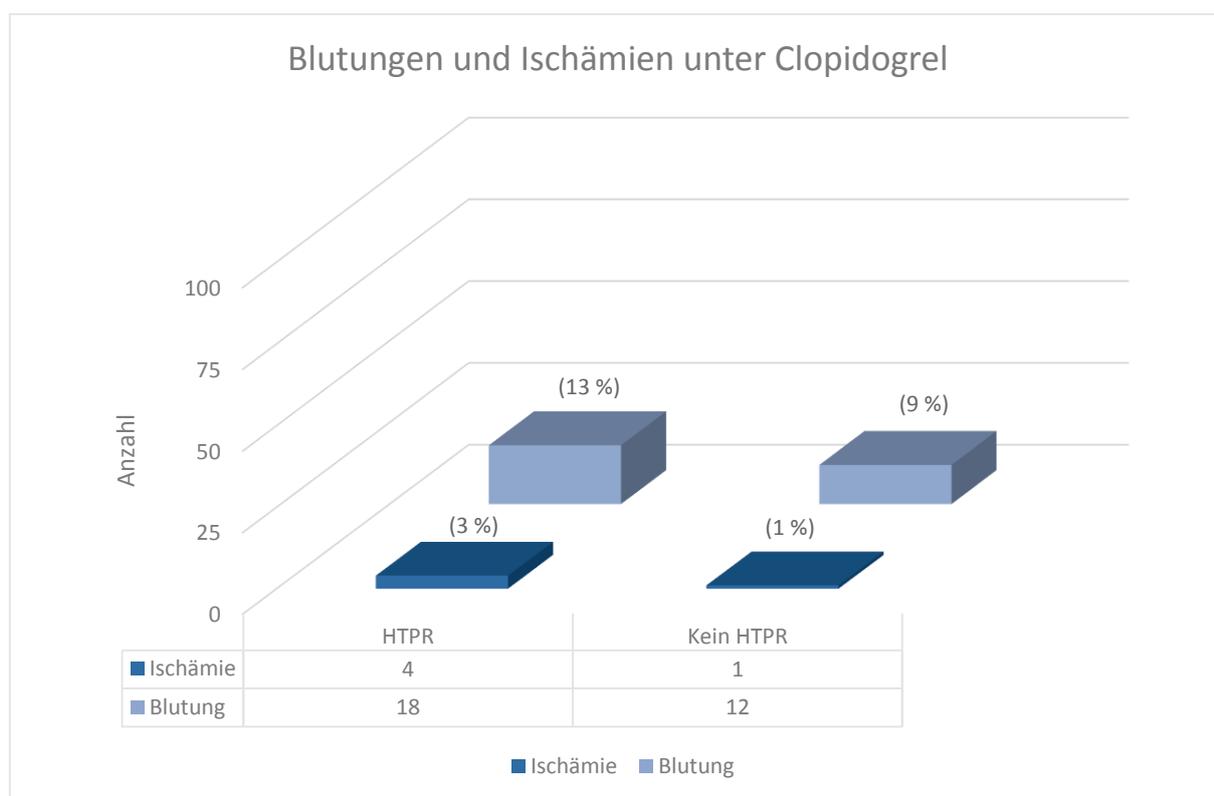
#### 4.8.3 Blutungskomplikationen

Wir untersuchten unser Patientenkollektiv dahingehend, ob Zusammenhänge zwischen aufgetretenen Blutungskomplikationen und der Effektivität der Thrombozyten-Aggregationshemmung existierten. Insgesamt traten 30 Blutungsereignisse auf (22 % des Gesamtkollektivs). Bei zwölf Patienten mit non-HTPR unter Clopidogrel wurden Blutungskomplikationen dokumentiert, wohingegen es bei 18 Patienten zu Blutungen kam, die eine HTPR für Clopidogrel aufwiesen. Betrachtet man die für ASS gemessenen Werte, so finden sich bei 3 Patienten (2 %) mit ineffektiver ASS-Wirkung (HTPR unter ASS) Blutungskomplikationen, hingegen bei 27 Patienten mit effektiver ASS-Wirkung.

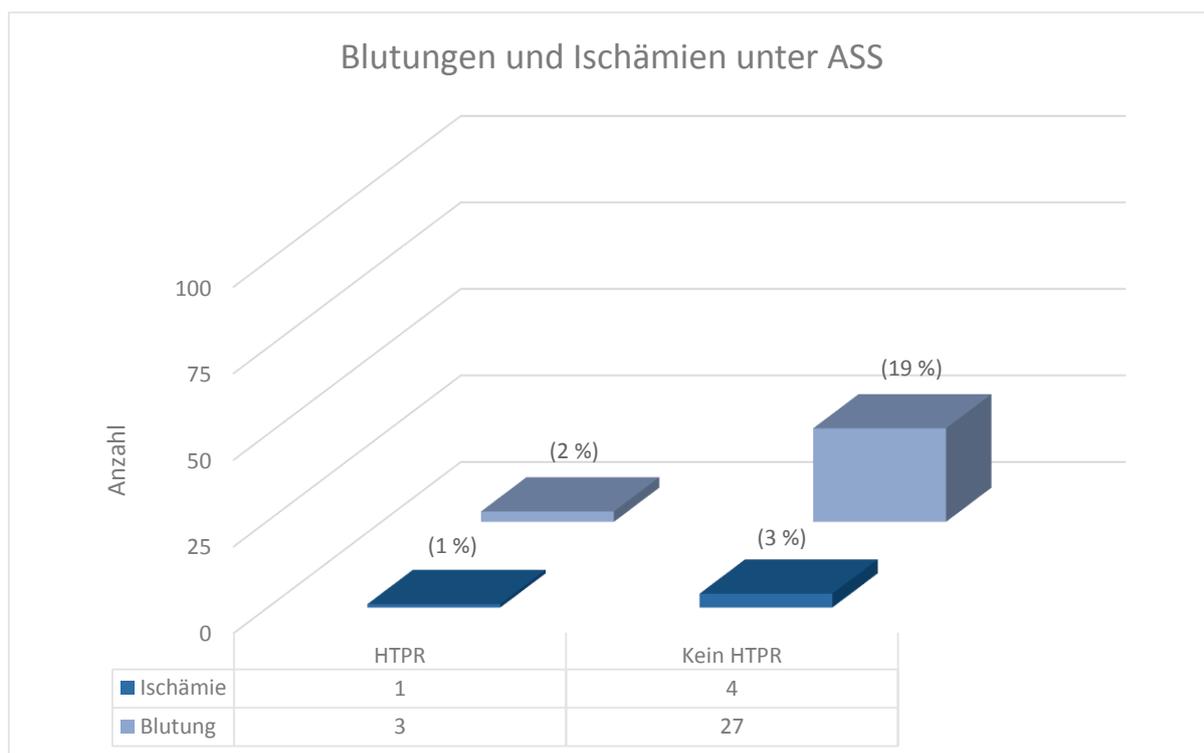
Nach statistischer Analyse ließ sich jedoch keine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer HTPR unter ASS oder Clopidogrel und einem geringeren Auftreten hämorrhagischer Ereignisse belegen (siehe Tabelle 7 und Abbildung 25 und 26).

Test	VASP (Clopidogrel)			LTA (ASS)		
	HTPR	Kein HTPR	p-Wert	HTPR	Kein HTPR	p-Wert
Ischämische Komplikationen	4	1	0,216	1	4	0,526
Hämorrhagische Komplikationen	18	12	0,536	3	27	0,374

**Tabelle 7: Komplikationen unter HTPR für Clopidogrel und ASS:** VASP: vasodilator stimulated phosphoprotein, ASS: Acetylsalicylsäure, LTA: light transmission aggregometry, HTPR: high on-treatment platelet reactivity



**Abb. 26: Blutungen und Ischämien in Abhängigkeit von HTPR unter Clopidogrel:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: high on-treatment platelet reactivity



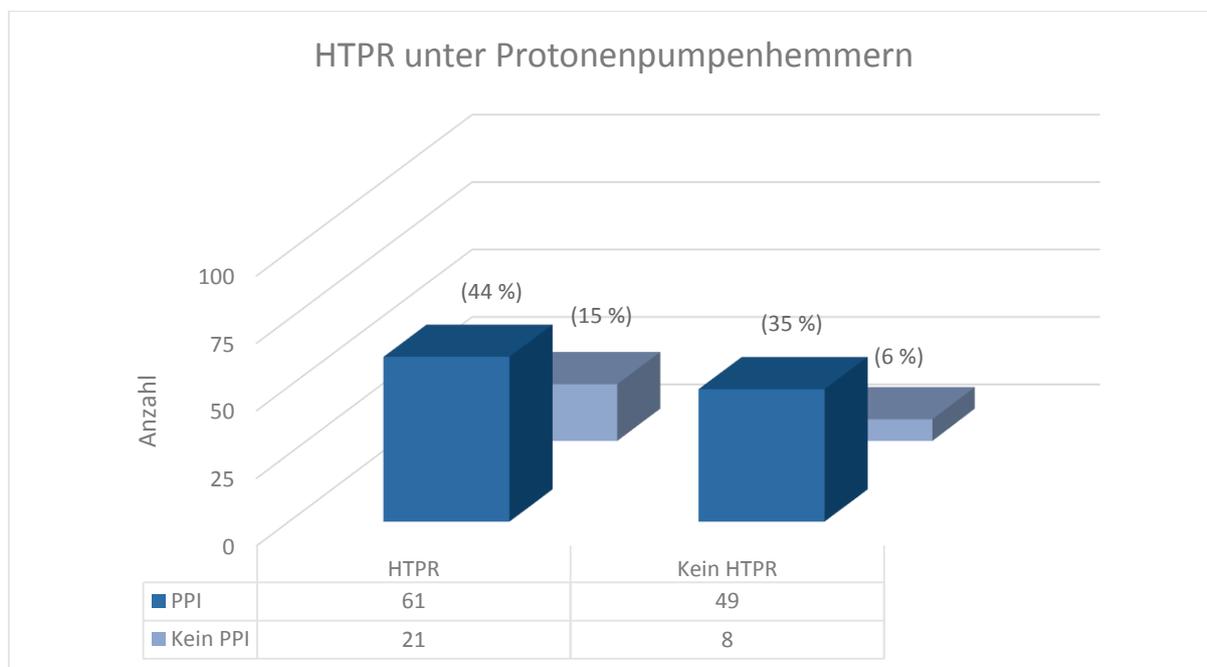
**Abb. 27: Blutungen und Ischämien in Abhängigkeit von HTPR unter ASS:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, ASS: Acetylsalicylsäure

#### 4.9 HTPR unter Komedikation

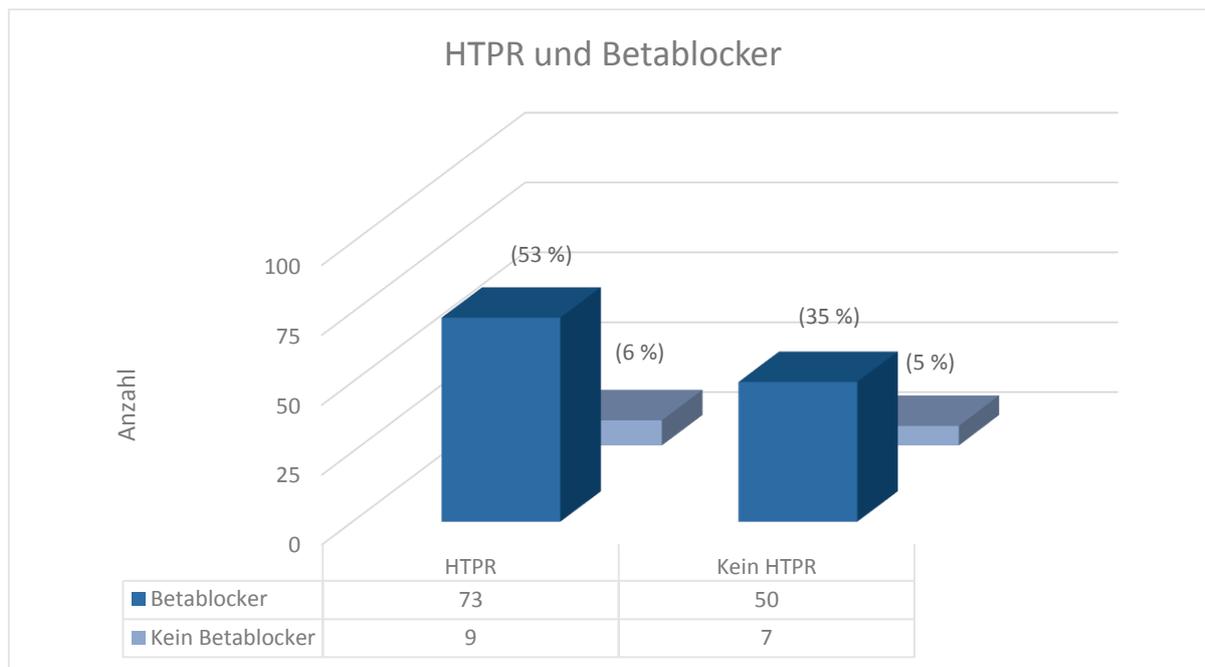
Weiterhin hatte die Studie zum Ziel, den Einfluss von Begleitmedikationen auf das Vorliegen einer HTPR unter Clopidogrel-Therapie zu überprüfen. Betrachtet wurden hierbei die Medikamentengruppen Protonenpumpen-Inhibitoren,  $\beta$ -Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer sowie AT<sub>1</sub>-Antagonisten. Wie aus Tabelle 8 ersichtlich, ergaben sich nach statistischer Testung keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einer bestimmten Medikamentengruppe und dem Auftreten einer HTPR unter Clopidogrel. Dies galt sowohl für die univariate Testung jeder Variablen als auch für die logistische Regressionsanalyse. Graphisch dargestellt wurden die Daten in Abbildung 29, 30, 31 und 32.

Komedikation:	HTPR	Kein HTPR	p- Wert
Protonenpumpenhibitor	61	49	0,073
Kein Protonenpumpenhibitor	21	8	
$\beta$ -Blocker	73	50	0,508
Kein $\beta$ -Blocker	9	7	
Kalzium-Antagonist	30	17	0,260
Kein Kalzium-Antagonist	52	40	
ACE-Hemmer/ AT <sub>1</sub> -Blocker	54	39	0,449
kein ACE-Hemmer/ AT <sub>1</sub> -Blocker	28	18	

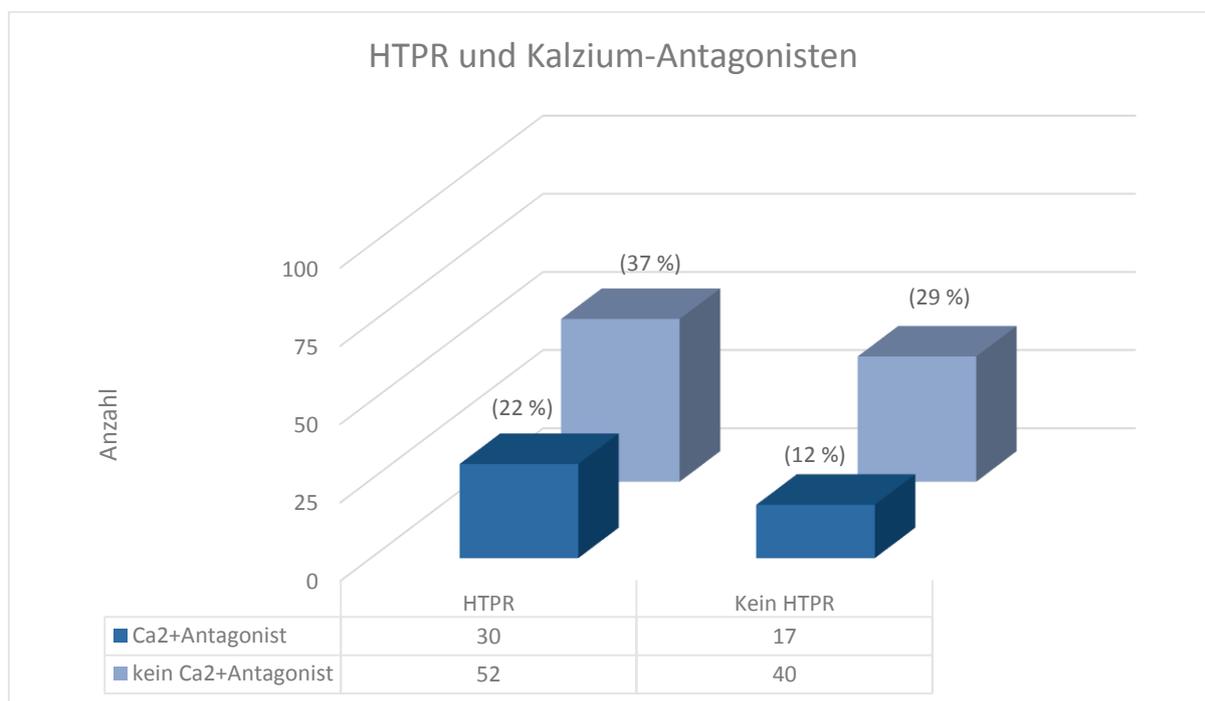
**Tabelle 8: Begleitmedikation und HTPR unter Clopidogrel:** HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, ACE: *angiotensin converting enzyme*, AT<sub>1</sub>: *Angiotensin<sub>1</sub>*



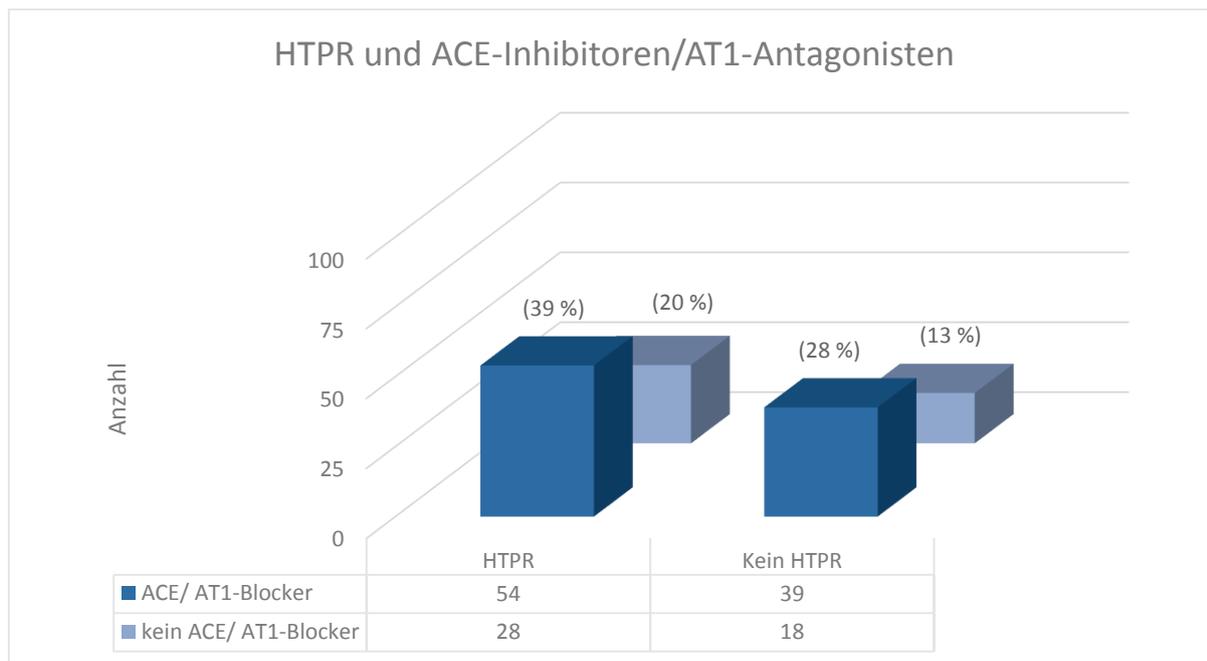
**Abb. 28: HTPR unter Clopidogrel und PPI als Komedikation:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, PPI: *Protonenpumpeninhibitor*



**Abb. 29: HTPR unter Clopidogrel mit Betablockern als Komedikation:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*



**Abb. 30: HTPR unter Clopidogrel mit Kalzium-Antagonisten als Komedikation:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, Ca<sup>2+</sup>: Kalzium



**Abb. 31: HTPR unter Clopidogrel mit ACE-Inhibitoren oder AT1-Antagonisten als Komedikation:** Auftragung der Absolut-Zahlen, in Klammern über den Säulen zusätzlich der prozentuale Anteil am Patientenkollektiv aufgeführt; HTPR: *high on-treatment platelet reactivity*, ACE: *angiotensin converting enzyme*, AT1: *Angiotensin1*

## 5 Diskussion

Gemäß Daten des Statistischen Bundesamtes betrug die durchschnittliche Lebenserwartung eines im Jahr 2012 geborenen Jungen zum Zeitpunkt der Geburt 78,6 -, die eines Mädchens 83,3 Jahre. 1980 lag dieses noch bei 69,9 beziehungsweise 76,6 Jahren (Weiland et al., 2006) Dieser gestiegenen Lebenserwartung, die - sollte sich der Trend fortsetzen – auch weiterhin zunehmen wird, ist jedoch auch eine zunehmende Häufung schwerer Erkrankungen insbesondere im Alter geschuldet.

Wie bereits in der Einleitung aufgeführt, ist die kalzifizierende Aortenklappen-Stenose eine Erkrankung des älteren Menschen, deren Therapie der ersten Wahl der operative Aortenklappenersatz ist. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der damit verbundenen, steigenden Anzahl multimorbider Patienten ist das operative Risiko zunehmend erhöht, sodass ein derartiger Eingriff häufig nicht durchgeführt werden kann und es somit bis 2002 keine kausalen therapeutischen Optionen gab (Vahanian et al., 2008, Rezq et al., 2014). Mit der 2002 erstmalig durchgeführten, kathetergestützten Aortenklappenimplantation wurde für dieses Patientenkollektiv ein schonenderes Verfahren entwickelt (Cribier et al., 2002).

Seit dieser ersten Implantation vor nunmehr zwölf Jahren konnte das Verfahren stetig weiterentwickelt werden, so dass bereits im Jahr 2005 die erste selbstexpandierende CoreValve<sup>®</sup>-Prothese implantiert wurde (Grube et al., 2005). Insbesondere durch den Erfahrungszuwachs der Untersucher kam es zu einer kontinuierlichen Verbesserung des Verfahrens, sodass die kathetergestützte Aortenklappenimplantation bei multimorbiden Patienten mit hohem operativem Risiko als alternative Behandlung zunehmend etabliert wurde (Sehatazadeh et al., 2012). Belegt wurde diese Verbesserung des Verfahrens durch den Abfall der gemessenen 30-Tage-Mortalität von 22 % im Jahr 2006 auf 10 %.

Die bei dem Verfahren sehr niedrige Sterblichkeitsrate –vergleichbar mit Patienten, die einer konventionellen Operation unterzogen wurden - gemessen an der Ein-Jahres-Mortalität, der Belastbarkeit sowie der Beschwerdesymptomatik, belegen die Etablierung des Verfahrens (Panico et al., 2012).

Alle bisher durchgeführten Studien und erhobenen Daten zeigen jedoch, dass das Vorhandensein bestimmter Faktoren - ein Lebensalter von 90 oder höher, Adipositas, eine starke Ausprägung der Beschwerdesymptomatik, pulmonale Hypertonie,

höhergradige Niereninsuffizienz, vorangegangene operative Eingriffe am Herzen (zum Beispiel koronare Bypass-Operationen) - das Risiko für Komplikationen oder einen schlechten Verlauf stark erhöht (Iung et al., 2014, Panico et al., 2012). Darüber hinaus hat sich Zentren-übergreifend gezeigt, dass im Rahmen eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes hauptsächlich Gefäßkomplikationen (33 %), Blutungen (22 %), paravalvuläre Lecks (20,4 %) sowie höhergradige AV-Blockierungen (19,7 %) auftreten (Panico et al., 2012).

Gegenwärtig leiten wir bereits zwei Tage vor interventionellem Aortenklappenersatz eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung mittels ASS und Clopidogrel ein, falls diese nicht ohnehin schon aufgrund einer anderen Indikation besteht. Besteht diese nicht, erfolgt ein *loading* mit 300 mg Clopidogrel. Im weiteren Verlauf erhält jeder Patient ASS 100 mg sowie Clopidogrel 75 mg pro Tag über drei Monate und im Anschluss ASS 100 mg einmal täglich lebenslang. Im Falle einer Indikation zur oralen Antikoagulation werden ASS und Clopidogrel periprozedural zusätzlich appliziert. In diesen Fällen erfolgt im Anschluss eine kombinierte Therapie mit Phenprocoumon und Clopidogrel über drei Monate. Betrachtet man nun die verschiedenen Komplikationen, so treten Blutungsereignisse - wie bereits erwähnt - gehäuft auf.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob angesichts der gegenwärtig praktizierten, dualen Thrombozyten-Aggregationshemmung eine reduzierte Wirksamkeit gegen Clopidogrel (entsprechend einer HTPR unter Clopidogrel) die Häufigkeit ischämischer Ereignissen fördert, ob eine effektive Thrombozyten-Aggregationshemmung die Häufigkeit hämorrhagischer Komplikationen beeinflusst und, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten und einer verminderten Wirkung von Clopidogrel existiert.

### **5.1 Häufigkeit und mögliche Ursachen einer Clopidogrel Resistenz**

Nach Auswertung der Daten unseres Patientenkollektivs zeigte sich bei 59 % unserer Patienten eine Resistenz gegenüber Clopidogrel. Die Werte wurden mittels VASP-Test ermittelt; Clopidogrel-HTPR wurde definiert als ein PRI-Wert unter 50.

Im Gegensatz zu einer Studie hinsichtlich Auftreten einer HTPR unter Clopidogrel-Therapie bei Patienten mit akuter cerebraler Ischämie fand sich in diesem Kollektiv lediglich bei 44 % der Patienten eine fehlende Medikamentenwirkung. Die Testung erfolgte allerdings dort nicht mittels VASP-Test wie in unserem Kollektiv, sondern mittels *multiple electrode impedance aggregometry* (MEA), sodass die Daten nur

eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Clopidogrel-HTPR wurde in besagter Studie durch eine ADP-induzierte Aggregation ermittelt (Meves et al., 2014).

Die Ursachen der in unserer Studie deutlich häufiger aufgetretenen HTPR als bei Meves et al. sind multifaktoriell zu sehen. Beide Studienkollektive wurden nicht auf die Frequenzen der metabolisierenden CYP450-Enzyme getestet, sodass die unterschiedliche Häufigkeit von HTPR durch ein vermehrtes Vorliegen weniger schnell metabolisierender Polymorphismen und somit einer geringeren Aktivierung des *prodrugs* Clopidogrel geschuldet sein kann. So erzeugen etwa CYP2C19\*2- und CYP2C19\*3 nicht-funktionsfähige Metabolite, sodass ein unzureichender, respektive kein therapeutischer Effekt besteht (Liang et al., 2013). Weitere Studien haben ergeben, dass das Risiko thrombembolischer Ereignisse bei Patienten, die Träger der CYP2C19-Mutation sind, deutlich erhöht ist (Mega et al., 2010). Prasugrel, welches ebenfalls zur Gruppe der Thienopyridine gehört, ist zwar ebenfalls ein *prodrug*, benötigt aber zur Biotransformation das Enzym CYP2C19 nicht und hat nachgewiesenermaßen eine stärkere Wirkung als Clopidogrel, im Gegensatz dazu jedoch ein höheres Blutungsrisiko (Perry und Shuldiner, 2013). Weiterhin kann auch ein kongenitaler Defekt des P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptors Ursache einer verminderten, respektive nicht vorhandenen Wirkung von Clopidogrel sein. Wie bereits dargelegt, bindet Clopidogrel irreversibel an den P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>-Rezeptor. Im Falle seines Defektes unterbleibt die Bindung von Clopidogrel und folglich der Thrombozyten-aggregationshemmende Effekt (Cattaneo, 2011). Testungen hinsichtlich eines Rezeptor-Defektes wurden im vorliegenden Patientenkollektiv nicht durchgeführt. Zu beachten ist auch, dass - wie bereits in der Einleitung beschrieben - durch Clopidogrel nur der ADP-vermittelte Aktivierungsmechanismus der Thrombozyten gehemmt wird. Es erfolgt darüber hinaus zwar zusätzlich eine medikamentöse Therapie mit ASS, wodurch auch der durch Thromboxane-A<sub>2</sub>-vermittelte Mechanismus der Thrombozyten-Aktivierung gehemmt wird. Zusätzlich bestehen jedoch noch andere Wege der Thrombozyten-Aktivierung, wie beispielsweise durch Thrombin, welches nach Aktivierung der Gerinnungskaskade infolge Verletzung eines Blutgefäßes aus Prothrombin entsteht (Fintel, 2012). Wie ausgeprägt der Einfluss des letztgenannten Mechanismus in diesem Patientenkollektiv ist kann letztendlich nicht bestimmt werden.

## 5.2 Komorbiditäten

Darüber hinaus haben wir überprüft, inwieweit verschiedene Komorbiditäten Einfluss auf die Wirkung von Clopidogrel haben. Eine Studie an 107 Diabetes-mellitus-

Patienten, die mittels VASP-Test auf HTPR unter Clopidogrel untersucht wurden, hatte gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und einer fehlenden Clopidogrel Wirkung gibt (Cuisset et al., 2013). In unserem Patientenkollektiv befanden sich 41 an Diabetes mellitus erkrankte Patienten, von denen 28 (68 %) eine HTPR gegenüber Clopidogrel aufwiesen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Diabetes und HTPR unter Clopidogrel-Therapie konnte jedoch nicht dargestellt werden. Dieses könnte jedoch auch der im Vergleich niedrigeren Anzahl der Diabetes-Patienten in unserem Patientenkollektiv geschuldet sein.

Unter dem Hinblick der Komorbidität Adipositas hat eine Studie an 102 Patienten, die aufgrund einer Intervention der Koronararterien infolge eines Myokardinfarktes eine medikamentöse Therapie mit ASS und Clopidogrel einnahmen, gezeigt, dass ein erhöhter BMI (Wagner et al., 2013) und eine Hyperlipoproteinämie Einfluss auf die Effektivität der Thrombozyten-Aggregationshemmung – insbesondere der durch Clopidogrel induzierten – haben können (Freyhofer et al., 2013). Beides konnte in unserem Patientenkollektiv nicht reproduziert werden. Einen signifikanten Unterschied der Häufigkeitsverteilung bei Patienten mit arterieller Hypertonie, chronischer Niereninsuffizienz (ab Stadium III) oder Anämie hinsichtlich HTPR für Clopidogrel ließ sich anhand unseres Patientenkollektivs ebenfalls nicht nachweisen. Dieses galt auch für das Auftreten einer HTPR unter ASS.

### 5.3 Komedikation

Weiterhin untersuchten wir den Einfluss bestehender Begleitmedikationen auf die Häufigkeit einer HTPR unter Clopidogrel-Therapie. Einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Wirksamkeit konnten wir für keine der untersuchten Medikamentengruppen nachweisen. Dieses steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Siller-Matula et al., die eine verminderte Clopidogrel-Wirksamkeit ermittelt durch den VASP-Test unter Einnahme von Kalziumantagonisten gezeigt hatten (Siller-Matula et al., 2008). Ihr Kollektiv bestand aus 200 Patienten, die nach erfolgter Koronarintervention mit Clopidogrel therapiert wurden. Eine mögliche Ursache mag alternativ wiederum in der geringen Patientenanzahl in unserem Kollektiv (n=47) begründet liegen.

Hinsichtlich Protonenpumpeninhibitoren ist eine erhöhte HTPR unter Komedikation mit Omeprazol, nicht jedoch mit Pantoprazol beobachtet worden (Siller-Matula et al.,

2008). Sämtliche Patienten unseres Kollektivs erhielten Pantoprazol, so dass unsere Daten mit der oben genannten hinsichtlich Pantoprazol übereinstimmen.

#### 5.4 Komplikationen

Eines der Hauptziele unserer Studie war, zu untersuchen, ob die Inzidenz von Komplikationen bei Patienten erhöht war, die keine hinreichende Wirksamkeit von Clopidogrel aufwiesen. Dieses war in unserem Patienten-Kollektiv nicht der Fall, betrachtete man die Gesamt-Anzahl ischämischer und hämorrhagischer Komplikationen.

In unserem Patientenkollektiv fanden sich postprozedural insgesamt fünf Patienten mit ischämischen Ereignissen, hiervon wiesen vier Patienten eine *high on-treatment platelet reactivity* auf. Dieser Unterschied stellte sich jedoch als statistisch nicht signifikant dar.

Auch fand sich kein signifikanter Nachweis vermehrt auftretender Blutungskomplikationen unter einer effektiven dualen Thrombozyten-Aggregationshemmung. Dieses korreliert mit Ergebnissen einer Studie an 1016 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und stattgehabter Implantation eines *drug eluting stents*, die auf eine HTPR unter Clopidogrel getestet wurden. Hierbei stellte sich das Auftreten von Blutungskomplikationen unter adäquater Thrombozyten-Aggregationshemmung ebenfalls nicht als signifikant erhöht dar (Liang et al., 2013).

#### 5.5 Schwachpunkte der Studie

Der Zeitpunkt des *loadings* mit Clopidogrel ist nicht einheitlich, da ein Teil der Patienten aufgrund stattgehabter Stent-Implantationen infolge einer koronaren Herzerkrankung bereits eine duale Thrombozyten-Aggregationshemmung einnehmen. Darüber hinaus lassen die geringen Fallzahlen – beispielsweise in der Gruppe der ischämischen Ereignisse oder auch bei den Komorbiditäten – keine signifikante Schlussfolgerung zu.

## 6 Schlussfolgerungen

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Indikation, Risiken und Nutzen der aktuell empfohlenen, dualen Plättchenhemmung mittels Clopidogrel und ASS, und, ob eine *high on-treatment platelet reactivity (HTPR)* unter Clopidogrel einen Risikofaktor für ischämische Ereignisse darstellt. Weitere Fragen waren, ob unter effektiver dualer Thrombozyten-Aggregationshemmung vermehrt Blutungskomplikationen auftreten sowie, ob Begleiterkrankungen und -Medikation Einfluss auf die Wirkung von Clopidogrel im Sinne einer HTPR haben.

Anhand unseres Studienkollektives an TAVI-Patienten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verminderten Clopidogrel-Wirksamkeit (HTPR) und einer Häufung ischämischer Ereignisse gezeigt werden. Weiterhin war es für das Auftreten hämorrhagischer Komplikationen in unserem Kollektiv unerheblich, ob eine effektive Thrombozyten-Aggregationshemmung durch Clopidogrel bestand oder nicht. Zuletzt konnte keine Beeinflussung des Auftretens einer insuffizienten Clopidogrel-Wirkung (HTPR) durch die durch uns erfassten Komedikationen oder Komorbiditäten festgestellt werden.

Die Ursachen für das vermehrte Auftreten einer *high on-treatment platelet reactivity* unter Clopidogrel sind multifaktoriell zu sehen. Inwieweit Komorbiditäten oder Komedikation ursächlich für das Auftreten einer *high on-treatment platelet reactivity* sind, konnte anhand des Patientenkollektivs nicht ermittelt werden. Zu empfehlen sind unseres Erachtens weitere Studien, in denen eine pharmakogenetische Berücksichtigung von Polymorphismen des metabolisierenden Enzyms CYP 2C19 eingeht.

Angesichts der Datenlage und der hier vorliegenden Ergebnisse kann die Alternative einer Monotherapie mit ASS bei TAVI-Patienten weder befürwortet noch abgelehnt werden.

## 7 Literatur

- ALEIL, B., RAVANAT, C., CAZENAVE, J. P., ROCHOUX, G., HEITZ, A. & GACHET, C. **2005**. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases. *J Thromb Haemost*, 3, 85-92.
- ARAI, T. & LEFEVRE, T. **2014**. Who is the right patient for TAVI? *J Cardiol*, 63, 178-181.
- BONOW, R. O., CARABELLO, B. A., KANU, C., DE LEON, A. C., JR., FAXON, D. P., FREED, M. D., GAASCH, W. H., LITTLE, B. W., NISHIMURA, R. A., O'GARA, P. T., O'ROURKE, R. A., OTTO, C. M., SHAH, P. M., SHANEWISE, J. S., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANDERSON, J. L., ANTMAN, E. M., FUSTER, V., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A., NISHIMURA, R., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. **2006**. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 114, e84-231.
- BORMANN, E., BRUNNER, P., DASSINGER, M., DOLL, A., HÜBNER, K., KOBER, M., KUHLMANN, A., LÖWE, M., PFLEGER, A., RESCH, S., SALM, S., SELZ, C. & SY, K. **2014**. Rote Liste. September 2013 ed.: Rote Liste Service GmbH.
- BORTZ, J., LIENERT, G. A., BARSKOVA, T., LEITNER, K. & OESTERREICH, R. (eds.) **2008**. *Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung*: Springer Verlag Heidelberg.
- CATTANEO, M. **2011**. The platelet P2Y<sub>1</sub>(2) receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood*, 117, 2102-12.
- CRIBIER, A., ELTCHANINOFF, H., BASH, A., BORENSTEIN, N., TRON, C., BAUER, F., DERUMEAUX, G., ANSELME, F., LABORDE, F. & LEON, M. B. **2002**. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*, 106, 3006-8.
- CUISSET, T., FRERE, C., QUILICI, J., BARBOU, F., MORANGE, P. E., HOVASSE, T., BONNET, J. L. & ALESSI, M. C. **2006**. High post-treatment platelet reactivity identified low-responders to dual antiplatelet therapy at increased risk of recurrent cardiovascular events after stenting for acute coronary syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4, 542-549.
- CUISSET, T., GABORIT, B., DUBOIS, N., QUILICI, J., LOOSVELD, M., BEGUIN, S., LOUNDOU, A. D., MORO, P. J., MORANGE, P. E., ALESSI, M. C., DUTOUR, A. & BONNET, J. L. **2013**. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy. *Int J Cardiol*, 168, 523-8.
- DAWOOD, B. B., LOWE, G. C., LORDKIPANIDZE, M., BEM, D., DALY, M. E., MAKRIS, M., MUMFORD, A., WILDE, J. T. & WATSON, S. P. **2012**. Evaluation of participants with suspected heritable platelet function disorders including recommendation and validation of a streamlined agonist panel. *Blood*, 120, 5041-9.
- EVEBORN, G. W., SCHIRMER, H., HEGGELUND, G., LUNDE, P. & RASMUSSEN, K. **2013**. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study. *Heart*, 99, 396-400.
- FINTEL, D. J. **2012**. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: overview of current and emerging treatment options. *Vasc Health Risk Manag*, 8, 77-89.
- FREYNHOFER, M. K., BRUNO, V., BROZOVIC, I., JARAI, R., VOGEL, B., FARHAN, S., HUBL, W., WILLHEIM, M., WOJTA, J. & HUBER, K. **2013**. Variability of on-treatment platelet reactivity in patients on clopidogrel. *Platelets*.
- FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON, J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOTTDIENER, J., SEEMAN, T., TRACY, R., KOP, W. J., BURKE, G. & MCBURNIE, M. A. **2001**. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 56, M146-56.
- GACHET, C. & ALEIL, B. **2008**. Testing antiplatelet therapy. *European Heart Journal Supplements*, 10, A28-A34.

- GRUBE, E., LABORDE, J. C., ZICKMANN, B., GERCKENS, U., FELDERHOFF, T., SAUREN, B., BOOTSVELD, A., BUELLESFELD, L. & IVERSEN, S. **2005**. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv*, 66, 465-9.
- HEUVELMAN, H. J., VAN GELDORP, M. W., EIJKEMANS, M. J., RAJAMANNAN, N. M., BOGERS, A. J., ROOS-HESELINK, J. W. & TAKKENBERG, J. J. **2012**. Progression of aortic valve stenosis in adults: a systematic review. *J Heart Valve Dis*, 21, 454-62.
- HORSTKOTTE, D. **2004**. Erworbene Herzklappenfehler. In: BERDEL, W. E., BÖHM, M., CLASSEN, M., DIEHL, V., KOCHSIEK, K. & SCHMIEGEL, W. (eds.) *Innere Medizin*. 5 ed. München, Jena: Urban und Fischer.
- HORSTKOTTE, D. & LOOGEN, F. **1988**. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*, 9 Suppl E, 57-64.
- HÜSLER, J. & ZIMMERMANN, H. **2006**. *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*, Bern, Hans Huber Hogrefe AG.
- IUNG, B., BARON, G., BUTCHART, E. G., DELAHAYE, F., GOHLKE-BARWOLF, C., LEVANG, O. W., TORNOS, P., VANOVERSCHELDE, J. L., VERMEER, F., BOERSMA, E., RAVAUD, P. & VAHANIAN, A. **2003**. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 24, 1231-43.
- IUNG, B., LAOUENAN, C., HIMBERT, D., ELTCHANINOFF, H., CHEVREUL, K., DONZEAU-GOUGE, P., FAJADET, J., LEPRINCE, P., LEGUERRIER, A., LIEVRE, M., PRAT, A., TEIGER, E., LASKAR, M., VAHANIAN, A. & GILARD, M. **2014**. Predictive factors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation: individual risk assessment using a simple score. *Heart*.
- IUNG, B. & VAHANIAN, A. **2012**. Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history. *Heart*, 98 Suppl 4, iv7-13.
- JAINANDUNSING, J. S., MAHMOOD, F., MATYAL, R., SHAKIL, O., HESS, P. E., LEE, J., PANZICA, P. J. & KHABBAZ, K. R. **2013**. Impact of three-dimensional echocardiography on classification of the severity of aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*, 96, 1343-8.
- KAPPESTEIN, A. P., HEAD, S. J., GENEREUX, P., PIAZZA, N., VAN MIEGHEM, N. M., BLACKSTONE, E. H., BROTT, T. G., COHEN, D. J., CUTLIP, D. E., VAN ES, G. A., HAHN, R. T., KIRTANE, A. J., KRUCOFF, M. W., KODALI, S., MACK, M. J., MEHRAN, R., RODES-CABAU, J., VRANCKX, P., WEBB, J. G., WINDECKER, S., SERRUYS, P. W. & LEON, M. B. **2013**. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 145, 6-23.
- KOCHTEBANE, N., PASSEFORT, S., CHOQUEUX, C., AINOUN, F., ACHOUR, L., MICHEL, J. B., BACK, M. & JACOB, M. P. **2013**. Release of leukotriene B4, transforming growth factor-beta1 and microparticles in relation to aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis*, 22, 782-8.
- LAFONT, O. **2007**. [From the willow to aspirin]. *Rev Hist Pharm (Paris)*, 55, 209-16.
- LIANG, Z. Y., HAN, Y. L., ZHANG, X. L., LI, Y., YAN, C. H. & KANG, J. **2013**. The impact of gene polymorphism and high on-treatment platelet reactivity on clinical follow-up: outcomes in patients with acute coronary syndrome after drug-eluting stent implantation. *EuroIntervention*, 9, 316-27.
- LORDKIPANIDZE, M., LOWE, G. C., KIRKBY, N. S., CHAN, M. V., LUNDBERG, M. H., MORGAN, N. V., BEM, D., NISAR, S. P., LEO, V. C., JONES, M. L., MUNDELL, S. J., DALY, M. E., MUMFORD, A. D., WARNER, T. D. & WATSON, S. P. **2014**. Characterization of multiple platelet activation pathways in patients with bleeding as a high-throughput screening option: use of 96-well Optimul assay. *Blood*, 123, e11-22.
- MEGA, J. L., CLOSE, S. L., WIVIOTT, S. D., SHEN, L., WALKER, J. R., SIMON, T., ANTMAN, E. M., BRAUNWALD, E. & SABATINE, M. S. **2010**. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet*, 376, 1312-9.
- MEVES, S. H., SCHRODER, K. D., ENDRES, H. G., KROGIAS, C., KRUGER, J. C. & NEUBAUER, H. **2014**. Clopidogrel high-on-treatment platelet reactivity in acute ischemic stroke patients. *Thromb Res*, 133, 396-401.

- NASHEF, S. A., ROQUES, F., MICHEL, P., GAUDUCHEAU, E., LEMESHOW, S. & SALAMON, R. **1999**. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16, 9-13.
- ONG, D. S., AERTKER, R. A., CLARK, A. N., KIEFER, T., HUGHES, G. C., HARRISON, J. K. & BASHORE, T. M. **2013**. Radiation-associated valvular heart disease. *J Heart Valve Dis*, 22, 883-92.
- PALTA, S., PAI, A. M., GILL, K. S. & PAI, R. G. **2000**. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*, 101, 2497-502.
- PANICO, C., PAGNOTTA, P., MENNUNI, M., CORRADA, E., BARBARO, C., ROSSI, M., LISIGNOLI, L., ZAVALLONI, V., PARENTI, D., BELLI, G., GASPARINI, G. & PRESBITERO, P. **2012**. Predictors of mortality in patients undergoing percutaneous aortic valve implantation. *Minerva Cardioangiol*, 60, 561-71.
- PATRONO, C. & ROCCA, B. **2009**. Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost*, 7 Suppl 1, 258-61.
- PERRY, C. G. & SHULDINER, A. R. **2013**. Pharmacogenomics of anti-platelet therapy: how much evidence is enough for clinical implementation? *J Hum Genet*, 58, 339-45.
- POHLE, K., MAFFERT, R., ROPERS, D., MOSHAGE, W., STILIANAKIS, N., DANIEL, W. G. & ACHENBACH, S. **2001**. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*, 104, 1927-32.
- REZQ, A., GODINO, C., MONTORFANO, M., COVELLO, D. & COLOMBO, A. **2014**. Comprehensive multidisciplinary patient assessment and selection before TAVI procedure. *Minerva Cardioangiol*, 62, 177-91.
- ROBERTS, W. C., VOWELS, T. J. & KO, J. M. **2012**. Natural history of adults with congenitally malformed aortic valves (unicuspid or bicuspid). *Medicine (Baltimore)*, 91, 287-308.
- SEHATZADEH, S., DOBLE, B., XIE, F., BLACKHOUSE, G., CAMPBELL, K., KAULBACK, K., CHANDRA, K. & GOEREE, R. **2012**. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) for treatment of aortic valve stenosis: an evidence-based Analysis (part B). *Ont Health Technol Assess Ser*, 12, 1-62.
- SILLER-MATULA, J. M., LANG, I., CHRIST, G. & JILMA, B. **2008**. Calcium-channel blockers reduce the antiplatelet effect of clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1557-63.
- SILLER-MATULA, J. M., SPIEL, A. O., LANG, I. M., KREINER, G., CHRIST, G. & JILMA, B. **2009**. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*, 157, 148 e1-5.
- TANDON, A. & GRAYBURN, P. A. **2013**. Imaging of low-gradient severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*, 6, 184-95.
- USSIA, G. P., SCARABELLI, M., MULE, M., BARBANTI, M., SARKAR, K., CAMMALLERI, V., IMME, S., ARUTA, P., PISTRITTO, A. M., GULINO, S., DESTI, W., CAPODANNO, D. & TAMBURINO, C. **2011**. Dual antiplatelet therapy versus aspirin alone in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*, 108, 1772-6.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., AL-ATTAR, N., ANTUNES, M., BAX, J., CORMIER, B., CRIBIER, A., DE JAEGERE, P., FOURNIAL, G., KAPPETEIN, A. P., KOVAC, J., LUDGATE, S., MAISANO, F., MOAT, N., MOHR, F., NATAF, P., PIERARD, L., POMAR, J. L., SCHOFER, J., TORNOS, P., TUZCU, M., VAN HOUT, B., VON SEGESSER, L. K. & WALTHER, T. **2008**. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 29, 1463-70.
- VAHANIAN, A., ALFIERI, O., ANDREOTTI, F., ANTUNES, M. J., BARON-ESQUIVIAS, G., BAUMGARTNER, H., BORGER, M. A., CARREL, T. P., DE BONIS, M., EVANGELISTA, A., FALK, V., LUNG, B., LANCELLOTTI, P., PIERARD, L., PRICE, S., SCHAFERS, H. J., SCHULER, G., STEPINSKA, J., SWEDBERG, K., TAKKENBERG, J., VON OPPELL, U. O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L. & ZEMBALA, M. **2012**. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42, S1-44.
- VAHANIAN, A., BAUMGARTNER, H., BAX, J., BUTCHART, E., DION, R., FILIPPATOS, G., FLACHSKAMPF, F., HALL, R., IUNG, B., KASPRZAK, J., NATAF, P., TORNOS, P., TORRACCA, L. & WENINK, A. **2007a**.

- Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 28, 230-68.
- VAHANIAN, A., BAUMGARTNER, H., BAX, J., BUTCHART, E., DION, R., FILIPPATOS, G., FLACHSKAMPF, F., HALL, R., IUNG, B., KASPRZAK, J., NATAF, P., TORNOS, P., TORRACCA, L., WENINK, A., PRIORI, S. G., BLANC, J.-J., BUDAJ, A., CAMM, J., DEAN, V., DECKERS, J., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERSPEY, A., TAMARGO, J., ZAMORANO, J. L., ANGELINI, A., ANTUNES, M., FERNANDEZ, M. A. G., GOHLKE-BAERWOLF, C., HABIB, G., MCMURRAY, J., OTTO, C., PIERARD, L., POMAR, J. L., PRENDERGAST, B., ROSENHEK, R. & UVA, M. S. **2007b**. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 28, 230-268.
- WAGNER, H., ANGIOLILLO, D. J., TEN BERG, J. M., BERGMEIJER, T. O., JAKUBOWSKI, J. A., SMALL, D. S., MOSER, B. A., ZHOU, C., BROWN, P., JAMES, S., WINTERS, K. J. & ERLINGE, D. **2013**. Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *J Thromb Thrombolysis*.
- WALLBY, L., STEFFENSEN, T., JONASSON, L. & BROQVIST, M. **2013**. Inflammatory Characteristics of Stenotic Aortic Valves: A Comparison between Rheumatic and Nonrheumatic Aortic Stenosis. *Cardiol Res Pract*, 2013, 895215.
- WEILAND, S. K., RAPP, K., KLENK, J. & KEIL, U. **2006**. *Dtsch Arztebl International*, 103, 1072-7.
- WEISS, C. & JELKMAN, W. **2000**. Funktionen des Blutes. In: SCHMIDT, R. F. (ed.) *Physiologie des Menschen*. 28 ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag
- WENDLER, O., WALTHER, T., SCHROEFEL, H., LANGE, R., TREEDE, H., FUSARI, M., RUBINO, P. & THOMAS, M. **2013**. Transapical aortic valve implantation: mid-term outcome from the SOURCE registry. *Eur J Cardiothorac Surg*, 43, 505-11; discussion 511-2.
- ZAHNO, A., BOUITBIR, J., MASENENI, S., LINDINGER, P. W., BRECHT, K. & KRAHENBUHL, S. **2013**. Hepatocellular toxicity of clopidogrel: mechanisms and risk factors. *Free Radic Biol Med*, 65, 208-16.
- ZYLKA-MENHORN, V. **2011**. Aortenklappenstenose: Wie man Herzklappen per Gefäßkatheter „ersetzt“. *Dtsch Arztebl International*, 108, 265-8.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

20.10.2014, Mathias Jochen Schleicher