

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

**Interventioneller Aortenklappenersatz bei hochgradiger  
Aortenklappenstenose und pulmonaler Hypertonie  
–Bedeutung des Zugangswegs**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Georgios Papadopoulos

2019

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Roland Fenk

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet.

## Zusammenfassung

Der interventionelle Aortenklappenersatz (TAVI: transcatheter aortic valve implantation) stellt bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose mit erhöhtem perioperativem Risiko eine etablierte Behandlungsmethode dar. Eine zusätzlich bestehende pulmonale Hypertonie (PH) bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ist mit einem erhöhtem periinterventionellen Risiko und Mortalität assoziiert. TAVI kann als transarterieller Aortenklappenersatz (im wesentlichen transfemoraler Aortenklappenersatz: TF TAVI) ohne Narkose bzw. als transapikaler Aortenklappenersatz (TA TAVI) in Allgemeinnarkose und künstlicher Beatmung durchgeführt werden. Darüber hinaus erfordert der transapikale Aortenklappenersatz eine Minithorakotomie.

Hypothese der Studie ist, dass die Koexistenz einer pulmonalen Hypertonie bei hochgradiger Aortenklappenstenose ein ungünstigerer Risikofaktor für das kurzfristige postinterventionelle Ergebnis ist und dass die Häufigkeit der Komplikationen in Abhängigkeit von dem Zugangsweg variiert.

Methodisch handelt es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse einer existierenden Datenbank des Universitätsklinikums Düsseldorf unter Berücksichtigung von 795 Patienten aus den Jahren 2012-2016. Die Existenz einer PH wurde präinterventionell mittels einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ermittelt. Klinische und laborchemische Patientencharakteristika wurden vor der Intervention analysiert. Primärer kombinierter Endpunkt war die 30-Tage Mortalität oder kardiopulmonaler Reanimation (CPR). Sekundäre Endpunkte der Studie waren die Krankenhaus- und Intensivstations-Verweildauer, Sepsis und Komplikationen nach VARC II Kriterien (Valve Academic Research Consortium-2).

Dem Ergebnisse zufolge, beeinflusst die Existenz einer PH das kurzfristige Ergebnis nach TAVI negativ. Die Patienten mit PH und TA Zugang zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich unseres primären Endpunktes 30-Tage-Mortalität oder CPR. Unabhängig vom Zugangsweg waren die Patienten mit PH vulnerabler an einer akuten Niereninsuffizienz nach TAVI. Die Patienten ohne PH haben häufiger Blutungskomplikationen nach einer TA-TAVI gezeigt. Nach einer TF-TAVI haben die Patienten mit PH deutlich häufiger an einer postinterventionellen Sepsis gelitten. Zum Schluss zeigte sich die Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer signifikant länger bei den Patienten mit PH nach der Durchführung einer TF-TAVI.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Ergebnis, dass unabhängig vom Zugangsweg die Koexistenz einer präinterventionellen pulmonalen Hypertonie ein erhöhtes kurzfristiges postinterventionelles Risiko nach TAVI darstellen kann. Die Ausprägung des Risikos kann somit nach dem Zugangsweg differenziert werden. Die postinterventionellen Komplikationen sollten bekannt sein und durch ein proaktives periinterventionelles Management vermieden werden.

## Summary

The interventional aortic valve implantation (TAVI: transcatheter aortic valve implantation) is a well-established method of treatment for patients with symptomatic severe aortic valve stenosis and increased perioperative risk. The coexistence of pulmonary hypertension (PH) in patients with severe aortic stenosis is associated with increased periinterventional risk and mortality. TAVI can either be performed as a transarterial aortic valve implantation (basically as a transfemoral aortic valve implantation: TF TAVI) without general anesthesia or as a transapical aortic valve implantation (TA TAVI) with need of general anesthesia and a minithoracotomy.

The hypothesis of this study is that the coexistence of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis is a negative risk factor for the short term postinterventional outcome and that the frequency of complications varies according to the access point.

Regarding the methodic aspects of the study, we performed a monocentric, retrospective analysis of an existing database of the university hospital of Düsseldorf under consideration of 795 patients between the years 2012-2016. The existence of PH was assessed preinterventionally through a right heart catheterization. Clinical and laboratory patient data were analyzed before the intervention. Our primary combined endpoint was the 30-day-mortality or cardiopulmonary resuscitation (CPR). Secondary endpoints of the study were the length of stay in hospital and intensive care unit (ICU), sepsis and complications according to the VARC II criteria (Valve Academic Research Consortium-2).

The results showed that the existence of PH has a negative influence on the short-term outcome after a TAVI. Patients with PH and TA access showed a significant difference regarding our primary endpoint 30-day-mortality or CPR.

Patients with PH were more vulnerable to an acute kidney injury after TAVI independent from the access point. Patients without PH had more often bleeding complications after a TA-TAVI. After performing a TF-TAVI, patients with PH showed more often a sepsis. To conclude, patients with PH had longer hospital and ICU-stay after a TF-TAVI.

In summary, we showed that, independently from the access point, the preinterventional coexistence of PH increases the short-term postinterventional risk after TAVI. The gravity of this risk differs according to the access point. The postinterventional complications should be known and our proactive periinterventional management has to be adjusted to avoid them.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abb.</b>	Abbildung	<b>PAWP</b>	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
<b>ACVB</b>	Koronararterienbypass	<b>PEA</b>	Pulslose elektrische Aktivität
<b>AKIN</b>	Acute kidney injury network	<b>PH</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>AKÖF</b>	Aortenklappenöffnungsfläche	<b>PVR</b>	Pulmonaler vaskulärer Widerstand
<b>ANV</b>	Akutes Nierenversagen	<b>RHK</b>	Rechtsherzkatheter
<b>cAVK</b>	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit	<b>ROSC</b>	Wiederkehr der spontanen Zirkulation
<b>COPD</b>	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>Cpc-PH</b>	Kombiniert post- und prä- kapilläre pulmonale Hypertonie;	<b>SM</b>	Herzschrittmacher
<b>CPR</b>	Kardiopulmonale Reanimation	<b>sPAP</b>	systolischer pulmonalarterieller Druck
<b>DPG</b>	Diastolischer Druckgradient	<b>TA</b>	Transapikal
<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate	<b>TAVI</b>	Transcatheter Aortic Valve Implantation
<b>ICD</b>	Interner kardialer Defibrillator	<b>TF</b>	Transfemorale
<b>Ipc-PH</b>	Isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie	<b>TIA</b>	Transitorische ischämische Attacke
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit	<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>KÖF</b>	Körperoberfläche	<b>VARC-II</b>	Valve Academic Research Consortium-2
<b>OAK</b>	Orale Antikoagulation	<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>PAPm</b>	Mittlerer pulmonalarterieller Druck	<b>VT</b>	Ventrikuläre Tachykardie
<b>PASP</b>	Systolischer pulmonalarterieller Druck		
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit		

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	I
Summary .....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Aortenklappenstenose .....	1
1.1.1. Definition und Ätiologie .....	1
1.1.3 Klinischer Verlauf.....	2
1.1.4. Prognose.....	2
1.1.5. Einteilung nach Schweregrad.....	2
1.2 Therapieoptionen der hochgradigen Aortenklappenstenose .....	3
1.2.1. TAVI .....	4
1.2.2 Transfemorale vs. transapikale Zugänge.....	4
1.3. Pulmonale Hypertonie.....	5
1.3.1. Definition und Klassifikation.....	5
1.4. PH und Aortenklappenstenose .....	6
1.4.1 Prävalenz.....	6
1.4.2 Pathophysiologie .....	6
1.4.3. Klinische Relevanz.....	7
2. Hypothese und Ziele der Studie .....	10
3. Material und Methoden .....	11
3.1. Datenbank .....	11
3.2. Studienkollektiv .....	11
3.3. Epidemiologische Daten .....	12
3.4. PH Bestimmung .....	13
3.4.1. Transthorakale Echokardiographie.....	13
3.4.2. Rechtsherzkatheter.....	14
3.5. Endpunkte .....	14
3.5.1. Krankenhausverweildauer.....	14
3.5.2. 30-Tage-Mortalität oder CPR.....	14
3.5.3. Sepsis.....	15
3.5.4. VARC-II Kriterien .....	15

3.6. Statistik.....	17
4. Ergebnisse .....	17
4.1. Präinterventionelle Charakteristika .....	17
4.1.1. TA-TAVI.....	17
4.1.2. TF-TAVI .....	19
4.2. Endpunkte .....	23
4.2.1. TA TAVI.....	23
4.2.2. TF TAVI.....	24
5. Diskussion .....	28
5.1. Kombiniertes Endpunkt 30-Tage-Mortalität oder CPR.....	28
5.2. Sepsis.....	29
5.3. Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer.....	30
5.4. Vaskuläre Komplikationen.....	30
5.5. Blutungskomplikationen .....	31
5.6. Akute Nierenschädigung.....	32
5.7. Myokardinfarkt .....	34
5.8. Schlaganfall und TIA .....	35
5.9. Bedarf für Schrittmacher oder ICD.....	35
6. Limitationen .....	36
7. Schlussfolgerungen .....	37
8. Literaturverzeichnis .....	38
9. Danksagung.....	44

# 1. Einleitung

## 1.1. Aortenklappenstenose

### 1.1.1. Definition und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose (AS) wird als eine Einengung des linksventrikulären Ausflusstrakts im Bereich der Aortenklappe definiert. Die AS ist in der westlichen Welt der häufigste Herzklappenfehler <sup>1,2</sup>. Die Prävalenz bei Patienten über 75 Jahre, beträgt 12,4% <sup>3</sup>.

Die Ursachen der AS können angeboren oder erworben sein. Die häufigsten angeborenen Formen sind die bikuspidale Aortenklappe und Fehlbildungen der Klappensegel im Sinne von Malformationen oder Verwachsungen. Die häufigste Ursache der erworbenen Aortenklappenstenose in der westlichen Welt sind kalzifizierende, degenerative Veränderungen <sup>4</sup>. Eine Stenosierung der aortalen Klappe als Folge eines rheumatischen Fiebers oder einer Endokarditis ist in der Industrieländer eine Rarität <sup>5</sup>.

Die degenerative AS wird als Manifestation der gesamten arteriosklerotischen Veränderungen betrachtet <sup>6</sup>. Nachgewiesene Risikofaktoren dieser Form der AS sind das Alter, die Hypercholesterinämie, die arterielle Hypertonie, der Diabetes, der Nikotinkonsum <sup>6-8</sup> sowie die schwere Niereninsuffizienz und die Anämie <sup>8</sup>.

### **1.1.3 Klinischer Verlauf**

Zu Beginn verläuft die AS typischerweise klinisch latent mit einer niedrigen Mortalität und Morbidität. Durchschnittlich wird eine Verminderung der Klappenöffnungsfläche um  $0,1\text{cm}^2$  pro Jahr beschrieben<sup>9</sup>. Die Zunahme der Aortenklappenstenose und die hämodynamischen Auswirkungen sind individuell variabel und schwierig einzuschätzen<sup>9</sup>. Das Auftreten der ersten klinischen Symptome signalisiert einen entscheidenden Punkt für den weiteren Verlauf und das Management der Patienten. Zu den typischen Symptomen der AS zählen Synkope, Angina pectoris und Dyspnoe<sup>9</sup>. Diese Manifestationen sind Ausdruck der Verminderung des systematischen Blutflusses durch die stenosierte Aortenklappe im Sinne eines Vorwärtsversagens, des strukturellen Umbaus des linken Ventrikels mit einer linksventrikulären Hypertrophie und einer pulmonalvenösen Stauung im Sinne eines Rückwärtsversagens<sup>10</sup>.

### **1.1.4. Prognose**

Vor 20 Jahre haben Lester et al. gezeigt, dass die symptomatische AS eine hohe Mortalität aufweist<sup>11</sup>. Die Prognose ist unter anderem abhängig von der klinischen Symptomatik<sup>11</sup>. Patienten mit unbehandelter hochgradiger AS, die Angina als Leitsymptom zeigen, haben eine mittlere Überlebenszeit von ca. 5 Jahren. Bei Synkopen ist die Prognose mit 3 Jahren ungünstiger. Bei Manifestation der AS als kardiale Dekompensation wird die mittlere Überlebenszeit auf 2 Jahre reduziert<sup>11</sup>.

### **1.1.5. Einteilung nach Schweregrad**

Der Schweregrad der AS wird traditionell nach echokardiographischen Kriterien definiert (Tabelle 1)<sup>12</sup>. Darüber hinaus wird die Öffnungsfläche der Aortenklappe auch mittels hämodynamischer Messungen in der Herzkatheteruntersuchung oder planimetrisch mittels Computertomographie evaluiert.

**Tabelle 1: Quantifizierung der Aortenklappenstenose nach echokardiographischen Kriterien nach ESC<sup>12</sup>**

Aortenklappenstenose		Grad I	Grad II	Grad III
Druckgradient	Mittlerer	<20 mmHg	20-50mmHg	>50mmHg
	maximaler	<40 mmHg	40-80mmHg	>80mmHg
AKÖF	anatomisch	> 1,5 cm <sup>2</sup>	1,0-1,5 cm <sup>2</sup>	<1,0 cm <sup>2</sup>
	normalisiert auf KÖF	> 1,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	0,6-1,0 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>	<0,6 cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup>

AKÖF: Aortenklappenöffnungsfläche, KÖF: Körperoberfläche

## 1.2 Therapieoptionen der hochgradigen Aortenklappenstenose

Zur Behandlung einer symptomatischen AS stellte der operative Aortenklappenersatz lange Zeit die Therapie der Wahl <sup>13</sup> dar. Für Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko konnte TAVI (transcatheter aortic valve implantation) als minimalinvasive Behandlungsmethode etabliert werden. Die Valvuloplastie und die konservative medikamentöse Therapie stellen bei Patienten mit ungünstiger Prognose Optionen einer symptomatischen Therapie <sup>13</sup>.

Die Entscheidung zwischen einem konventionellen Aortenklappenersatz und TAVI sollte je nach Abwägung der individuellen prozeduralen Risiken von einem interdisziplinären Team aus Kardiologen, Anästhesisten und Herzchirurgen getroffen werden <sup>13,14</sup>.

Klinische Charakteristika die eine TAVI-Intervention favorisieren, sind: Alter über 75 Jahre, erhöhtes perioperatives Risiko (STS-Score  $\geq 4$  % oder log. EuroSCORE  $\geq 10\%$ ), Existenz einer schweren Komorbidität oder Fragilität und reduzierte Mobilität oder Situationen, die einen Rehabilitationsprozess negativ beeinflussen können<sup>14</sup>.

### **1.2.1. TAVI**

TAVI ist eine minimal invasive, kathetergestützte Implantation einer biologischen Aortenklappe. Bei der TAVI wird die verengte Aortenklappe zunächst mittels Valvuloplastie unter tachykardem Pacing dilatiert. Danach wird der vorab exakt quantifizierte biologische Klappenersatz unter angiographischer Kontrolle und erneutem tachykardem Pacing über der nativen Klappe positioniert.

### **1.2.2 Transfemoraler vs. transapikaler Zugang**

Als erste Option<sup>13</sup> des Zugangswegs gilt auf Grund des niedrigeren periinterventionellen Risikos die transfemorale (TF) Technik. TF TAVI wird üblicherweise ohne Intubationsnarkose in Analgosedierung durchgeführt.

Ist ein arterieller Zugangsweg aufgrund einer reduzierten Gefäßgröße, schwerer Kalzifizierung oder Gefäßkinking nicht möglich, steht der transapikale (TA) Zugangsweg als zweite Option zur Verfügung. Für TA TAVI ist eine Intubationsnarkose in Allgemeinanästhesie erforderlich. Der Zugangsweg ist eine laterale Mini-Thorakotomie. Nach Präparation der Herzspitze erfolgt eine Aortenklappenvalvuloplastie und im Anschluss eine Positionierung des biologischen Aortenklappenersatzes.

Im Vergleich zu TF-TAVI ist TA-TAVI eine invasivere Methode und benötigt eine Allgemeinanästhesie. Aufgrund des operativen Zugangswegs mittels Mini-Thorakotomie über die Herzspitze und des anschließenden Einliegens von Fremdmaterial

(Thoraxdrainage) besteht ein erhöhtes Risiko für periinterventionelle Komplikationen<sup>15-17</sup>.

Darüber hinaus sind Patienten, die für eine TF TAVI nicht geeignet sind und einer TA TAVI zugeführt werden, als fragiler anzusehen. Schymik et al. haben in einer großen prospektiven Studie gezeigt, dass TA-TAVI Patienten einen signifikant höheren EuroSCORE I aufweisen und häufiger an Begleiterkrankungen leiden wie z.B. koronare Herzkrankheit im Vergleich zu Patienten, die für eine TF TAVI vorgesehen sind<sup>18</sup>.

## **1.3. Pulmonale Hypertonie**

### **1.3.1. Definition und Klassifikation**

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als der Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks (PAPm) auf  $\geq 25$  mmHg in Ruhe, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK)<sup>19</sup>. Anhand der Höhe des pulmonalkapillären Verschlussdruckes ist zwischen einer präkapillären und einer postkapillären PH zu unterscheiden. Die Klassifizierung der PH erfolgt nach der hämodynamischen Charakterisierung und der zugrundeliegenden Ursachen in 5 Gruppen (Tabelle 2)<sup>19</sup>.

<b>Tabelle 2: Klassifizierung der pulmonalen Hypertonie anhand der hämodynamischen Charakterisierung<sup>19</sup></b>		
<b>Definition</b>	<b>Charakteristika</b>	<b>Klinische Gruppe</b>
PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Alle
Prä-kapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $\leq$ 15 mmHg	1. Pulmonalarterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronische thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/oder multi-faktoriellem Mechanismus
Post-kapilläre PH	PAPm $\geq$ 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH infolge von Linksherzerkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multi-faktoriellem Mechanismus
Isoliert post-kapilläre PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg und/oder PVR $\leq$ 3 WE <sup>b</sup>	
Kombiniert post-kapilläre undprä-kapilläre PH (Cpc-PH)	DPG $\geq$ 7mmHg und/oder PVR $>$ 3 WE	
PAPm: Mittlerer pulmonalarterieller druck, PAWP: Lungenkapillärer Verschlussdruck, DPG: Diastolischer Druckgradient, PVR: pulmonal vaskulärer Widerstand, Cpc-PH: Kombiniert post- und prä-kapilläre pulmonale Hypertonie, Ipc-PH: Isoliert post-kapilläre pulmonale Hypertonie.		

## 1.4. PH und Aortenklappenstenose

### 1.4.1 Prävalenz

Die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ist hoch und liegt zwischen 25% und 65% <sup>20-23</sup> . Die PH bei Aortenklappenstenose ist typischerweise postkapillär.

### 1.4.2 Pathophysiologie

Die Verengung der aortalen Klappe führt nach dem hydrodynamischen Prinzip der Kontinuitätsgleichung zu einer Druckerhöhung vor der Klappenebene und konsekutiv zu

einem strukturellen Umbau des linken Ventrikels<sup>24</sup> und Vorhofs<sup>25</sup>. Die linksventrikuläre Druckerhöhung führt zu einer diastolischen Dysfunktion und Erhöhung des enddiastolischen Drucks. Konsekutiv kommt es zu einer linksatrialen Druckerhöhung und Verminderung der Compliance. Die Druckerhöhung wird auf die Pulmonalvenen übertragen, was wiederum zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des pulmonalen Gefäßnetzes führt. Dies wiederum führt zu einer Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstands und einer pulmonalen Hypertonie. In der Entwicklung einer PH im Rahmen einer AS können entsprechend eine passive PH und eine reaktive PH unterschieden werden<sup>23,26</sup>. Die passive PH resultiert aus dem direkten Druckanstieg des linken Vorhofs. Die reaktive PH wird als der langfristige Effekt des linksatrialen Drucks auf den Tonus der pulmonalen Arteriolen interpretiert.

Zusammenfassend werden entsprechend der beschriebenen Pathophysiologie folgende Faktoren mit einem erhöhten Risiko/erhöhten Prävalenz in Zusammenhang gebracht: Schweregrad der Aortenklappenstenose, linksventrikuläre Hypertrophie, reduzierte systolische Funktion, diastolische Dysfunktion<sup>27</sup>. Darüber hinaus wird eine erhöhte Prävalenz der PH bei AS bei männlichen Patienten und bei Patienten mit Diabetes mellitus beobachtet<sup>28,29</sup>.

### **1.4.3. Klinische Relevanz**

Bei Patienten mit hochgradiger AS, die lediglich eine medikamentöse Therapie erhalten, ist die Koexistenz einer pulmonalen Hypertonie mit einer reduzierten kurz- und langfristigen Überlegenheit verbunden<sup>30</sup>.

Die Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei Aortenklappenstenose basiert primär auf der Behandlung der AS. Es liegen Langzeitdaten von Patienten mit einem operativen Aortenklappenersatz vor. Durch Sanierung der Aortenklappenstenose kann eine Drucksenkung im pulmonalen Gefäßnetz erreicht werden und somit die PH gebessert werden. Es wurde jedoch beobachtet, dass dieser Effekt nicht lang anhaltend ist<sup>31</sup>, was am ehesten durch die strukturellen, möglicherweise irreversiblen Anpassungen des linken Herzens und der Pulmonalgefäßen zu erklären ist<sup>31</sup>. Entsprechend ist die

Langzeitprognose für Patienten mit persistierender pulmonaler Hypertonie nach Aortenklappenersatz ungünstiger als bei Patienten ohne PH<sup>31,32</sup>.

Für den konventionellen Aortenklappenersatz ist die Koexistenz einer pulmonalen Hypertonie ein Risikofaktor für das operative Vorgehen<sup>31,32</sup>. Patienten mit koexistenter PH weisen eine im Rahmen eines AKE eine erhöhte postoperative Mortalität, Morbidität und Krankenhausverweildauer auf<sup>32-36</sup>. In 2017 haben Magne et al. das postoperative Outcome der Patienten mit hochgradiger AS nach der Durchführung eines Aortenklappenersatzes bei Patienten mit und ohne PH untersucht. 30-Tage und langfristige (4 und 8 Jahre) postoperative Mortalität war signifikant höher in der PH Gruppe<sup>36</sup>. In einem großen Patientenkollektiv (n=107,057) in Deutschland konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit hochgradiger AS und koexistenter PH postoperativ bzw. postinterventionell häufiger Komplikationen auftraten<sup>35</sup>. Es wurde eine erhöhte Rate von Schlaganfall, akute Nierenschädigung, Blutungskomplikationen und der Bedarf eines Schrittmachers bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Patienten und hochgradiger AS beobachtet<sup>35</sup>.

In dem isolierten Hochrisikokollektiv der Patienten mit TAVI liegen keine vergleichbaren kurz- und langfristigen Verlaufskontrollen vor. Es liegen aber Hinweise dafür vor, dass wie beim konventionellen Aortenklappenersatz die mittelfristige Prognose wie die 1-Jahres Mortalität durch die koexistente PH bestimmt wird<sup>31,32,37-39</sup>. Ruparelia et al. haben in einer Studie, die das langfristige Ergebnis bis zu 7 Jahre nach TAVI untersucht, diese monozentrische Studie zeigte in der univariaten Analyse, dass die Patienten mit PH eine erhöhte Mortalität im Vergleich mit der Gruppe ohne PH haben.<sup>40</sup>

Es gibt jedoch wenige Studien, die ein negatives Outcome im direkten postinterventionellen Mortalität und Morbidität zeigen<sup>36,41,42</sup>. D'Ascenzo et al zeigen in einer retrospektiven multizentrischen Studie eine signifikant erhöhte postinterventionelle Mortalität nach der TAVI Intervention innerhalb der ersten 30 Tage bei den Patienten mit PH (4.5% vs 8.5%; p=0.03)<sup>30</sup>.

Unklar ist, ob eine PH bei hochgradiger Aortenstenose einen relevanten Einfluss auf die periinterventionelle Morbidität und Mortalität hat und besonders ob diese durch den Zugangsweg beeinflusst wird.

**Tabelle 3: Überblick der Studienlage**

Studie	AKE	Luçon I	Bishu	Lindmann	Schewel	Barbash	D Ascenzo	TA TAVI	TF TAVI
	Roselli							Papadopoulos et al.	Papadopoulos et al.
Jahr	2012	2014	2014	2015	2015	2015	2015	2018	2018
Ort	USA	Frankreich	USA	Deutschland Niederlande Kanada	Deutschland	USA	Italien Niederlande	Deutschland	Deutschland
Art der Studie		Multizentrische		Multizentrische Prospektiv Randomisiert			Multizentrische		
n	4372	2435	277	2180	439	415	674	189	606
PH Definition	TTE	TTE	TTE	RHK	RHK	TTE	TTE	RHK	RHK
30 T Mortalität								30T-Mortalität oder CPR	
Sepsis						Infektion			
ANV					AKIN III°				
Krankenhaus Verweildauer									
Intensivstation Verweildauer									
Blutungen									

ANV: Akutes Nierenversagen, TTE: Transthorakale Echokardiographie, RHK: Rechtskatheteruntersuchung, AKE: Aortenklappenersatz, TA: Transapikal, TF: Transfemorale	PH günstig	PH ungünstig	Keiner statistische signifikante Unterschied	Keine Angaben
--	------------	--------------	--	---------------

## 2. Hypothese und Ziele der Studie

Die PH bei hochgradiger Aortenklappenstenose ist ein relevanter, perioperativer Risikofaktor bei der Behandlung der Aortenklappenstenose<sup>43,44</sup>. Der interventionelle Aortenklappenersatz als minimal invasiver katheterbasierter Aortenklappenersatz wird technisch durch einen transarteriellen Zugang oder durch einen TA Zugang über die Herzspitze vorgenommen. Es ist unklar, ob die Koexistenz einer pulmonalen Hypertonie einen unterschiedlichen Einfluss auf die perioperative Morbidität und Mortalität bei TF TAVI bzw. TA TAVI aufweist. Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang der Bedarf für eine allgemeine Anästhesie und der operative Zugangsweg mittels Minithorakotomie bei dem TA Zugangsweg. TA TAVI wird aus diesen Gründen als invasivere Methode angesehen. Darüber hinaus ist bekannt, dass Patienten, die einer TA TAVI zugeführt werden, typischerweise komplexer erkrankt sind und somit ein höheres perioperatives Risiko aufweisen.

Entsprechend wird folgende Hypothese aufgestellt:

Bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und koexistenter pulmonaler Hypertonie ist der interventionelle Aortenklappenersatz im Vergleich zu Patienten ohne koexistente PH mit einer verlängerten Krankenhausverweildauer, einer erhöhten Rate an periinterventionellen Komplikationen und einer erhöhten Mortalität verbunden. Die Effekte sind bei dem TA Aortenklappenersatz stärker ausgeprägt als bei dem TF Aortenklappenersatz.

Hierfür soll das periinterventionelle Outcome bei Patienten mit koexistenter pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu Patienten ohne koexistente PH bei TF TAVI bzw. TA TAVI analysiert werden.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Datenbank**

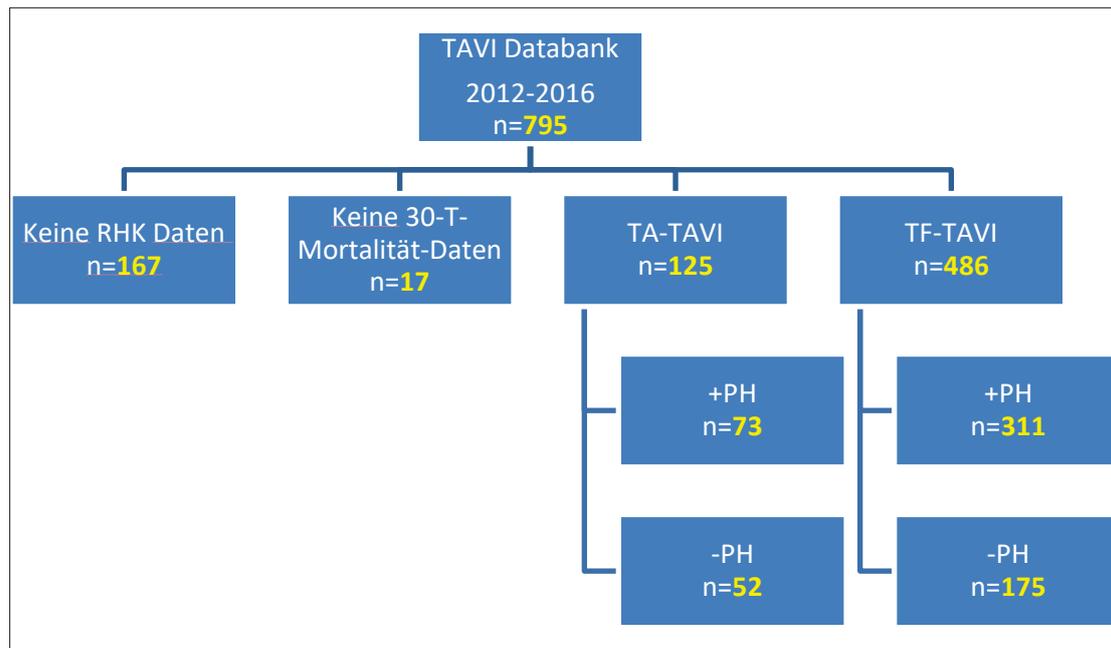
Alle Patienten, bei denen eine TAVI in Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wird, werden nach ihrer schriftlichen Zustimmung in einer lokalen Datenbank registriert. Nach der Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Ethiknummer: 4080, 12.12.2012) wurden die Daten erarbeitet.

In der Datenbank werden klinisch relevante Informationen zu den Patientencharakteristika, Befunden von klinischen, laborchemischen und apparativen Untersuchungen, Details zur TAVI Prozedur sowie dem postinterventionellen Verlauf dokumentiert.

### **3.2. Studienkollektiv**

Es wurden die Daten von 795 Patienten, die eine TAVI Intervention am Universitätsklinikum Düsseldorf in dem Zeitraum zwischen Januar 2012 und Juli 2016 erhalten haben, retrospektiv analysiert. Es wurden Patienten mit TF TAVI und mit TA TAVI berücksichtigt. 167 Patienten wurden aufgrund von fehlenden Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung ausgeschlossen. 17 Patienten mit fehlenden Informationen zur 30 Tage Mortalität wurden ebenfalls ausgeschlossen (Abb. 2).

Die 611 verbliebenen Patienten wurden in einem 1. Schritt in zwei Gruppen entsprechend des Zugangswegs unterteilt. 125 haben eine TA TAVI und 486 eine TF TAVI erhalten. In einem 2. Schritt wurden beide Gruppen nach der Existenz einer pulmonalen Hypertonie in weitere zwei Gruppen unterteilt (Abb. 2). Die Existenz einer pulmonalen Hypertonie wurde entsprechend der aktuellen Leitlinie definiert als einer mittlerer pulmonalarterieller Druck  $\geq 25\text{mmHg}$  in Ruhe in der Rechtsherzkatheteruntersuchung<sup>19</sup>.



**Abb. 2** Schematische Darstellung des Studienkollektivs

### 3.3. Epidemiologische Daten

In der Patientenkohorte wurden die folgende präinterventionellen Charakteristika analysiert: Alter, Geschlecht, mittlerer pulmonaler Druck (mPAP), logistischer Euroscore (log. EuroSCORE I), Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF), linksventrikuläre Funktion, laborchemische Parameter, Existenz relevanter Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), (cAVK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern (VHF), Mitralklappeninsuffizienz  $\geq$ II°, Myokardinfarkt, Synkope, kardiale Dekompensation innerhalb des letzten Jahres, koronare Intervention, operative myokardiale Revaskularisation, Valvuloplastie, chirurgischer Aortenklappenersatz, aortale Operation, Herzschrittmacher (SM) oder Interner kardialer Defibrillator (ICD), Hämodialyse. Der Typ der implantierten Prothese wurde dokumentiert. Die Existenz von Blutverdünnungsmittel in der Vormedikation (Aspirin, p<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Hemmer und OAK) wurde ebenso untersucht.

*log. EuroSCORE I*

Von Bedeutung ist auch hier zu ergänzen, dass per Definition <sup>45</sup> ist der Wert von log. EuroSCORE I von den folgenden Parametern beeinflusst: Geschlecht, Alter, COPD, pAVK, cAVK, kardiale Voroperation, Niereninsuffizienz, Existenz von Endokarditis, kritischer perioperativer Situation, instabiler Angina, linksventrikuläre Funktion, kurz zurückliegender Myokardinfarkt und pulmonale Hypertonie.

### **3.4. PH Bestimmung**

In der Literatur (Tabelle 3) wird die Existenz von PH entweder durch eine transthorakale Echokardiographie (TTE), oder eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) ermittelt.

#### **3.4.1. Transthorakale Echokardiographie**

Im Vergleich mit der RHK ist die TTE eine einfache, nicht invasive Untersuchung. Die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit der PH wird nach der Messung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (PASP). Der PASP wird nach der Ableitung der Druckgradienten über eines Trikuspidalinsuffizienzjets nach Addieren des eingeschätzten rechtsatrialen Drucks abhängig der inspiratorischen Diameter der Vena cava inferior bestimmt<sup>12</sup>. Die echokardiographische Beurteilung der Existenz von PH ist eine einfache aber nicht akkurate und fehlerhafte Methode. Die Ableitung der relevanten Gradienten kann abhängig von Untersucher und Untersuchung variieren. Aus diesem Grund kann mit dieser Untersuchung nur die Wahrscheinlichkeit der Existenz einer pulmonalen Hypertonie gemessen.

### **3.4.2. Rechtherzkatheter**

Die Existenz von PH wird nach den Leitlinien<sup>19</sup> mittels einer Rechtherzkatheteruntersuchung definiert. Entsprechend diesen Maßgaben haben wir auch die Patienten in Rahmen des TAVI-Screenings untersucht. Technisch wurde die Untersuchung über die Vena femoralis durchgeführt. Ein Ballonkatheter wird unter radiologische Kontrolle in den rechten Herzhohlen und im Anschluss im Pulmonalarterie eingeführt, wobei auch die invasive Messung des mittleren Pulmonalarteriendrucks erfolgt. Die Existenz einer pulmonalen Hypertonie wurde als mittleren pulmonalen arteriellen Druck (mPAP) von  $\geq 25$  mmHg definiert. Patienten mit inadäquaten RHK-Data wurden von der Studie ausgeschlossen.

## **3.5. Endpunkte**

### **3.5.1. Krankenhausverweildauer**

Die Krankenhausverweildauer wurde als Dauer des stationären Aufenthalts ab dem Zeitpunkt der TAVI Prozedur bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung am Uniklinikum Düsseldorf in Tagen gemessen. Zusätzlich wurde die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation untersucht.

### **3.5.2. 30-Tage-Mortalität oder CPR**

Postinterventionell wurde die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage, das Auftreten einer kardiopulmonalen Reanimation und deren kombinierten Endpunkt innerhalb des stationären Aufenthalts analysiert. Der war auch unseren primären Endpunkt der als Indikator des kurzfristigen postinterventionellen Ergebnisses gedient hat.

### 3.5.3. Sepsis

Die Häufigkeit des Auftretens einer Sepsis wurde analysiert. Sepsis wurde nach den Kriterien der internationalen Sepsis Definition Konferenz von 2001 definiert <sup>46</sup>.

### 3.5.4. VARC-II Kriterien

Die Komplikationen wurden anhand der international akzeptierten VARC-II-Kriterien analysiert (“Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2” <sup>47</sup>).

1. *Periprozeduraler Myokardinfarkt*: Anstieg des der kardialen Biomarken in Zusammenhang mit klinischen Kriterien innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Intervention
2. *Schlaganfall*: Neues fokales oder globales neurologisches Defizit mit einer Dauer über 24 Stunden oder Bildgebung einer neuen zerebrovaskulären Hämorrhagie oder eines Infarkts
3. *TIA (Transitorische ischämische Attacke)*: Neues fokales oder globales neurologisches Defizit mit Dauer unter 24 Stunden ohne Nachweis einer neuen zerebrovaskulären Hämorrhagie oder eines Infarkts
4. *Blutungskomplikationen*: Blutungskomplikationen werden nach dem Schweregrad in lebensbedrohliche, schwere und leichte Blutungen eingeteilt
  - a. *Lebensbedrohliche Blutung*: Fatale Blutung oder Blutung eines kritischen Organs (intrakranial, Intraspinal, intraokular, perikardial mit Bedarf einer Perikardpunktion, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, Blutung mit hypovolämischem Schock oder schwerer Hypotension mit Katecholamin- oder Operationsbedarf, offene Blutung mit Senkung des Wertes von Hämoglobin  $>5\text{g/dL}$  oder Transfusion von  $>4$  Einheiten von Erythrozytkonzentrate oder vollem Blut.
  - b. *Major Blutung*: offene Blutung mit Senkung des Wertes von Hämoglobin  $>3\text{g/dL}$  oder Transfusionsbedarf von 2-3 Einheiten von Erythrozytkonzentrate oder vollem Blut oder Bedarf eines

Krankenhausaufenthaltes oder Operation oder mit Verursachen von permanenten Schaden und erfüllt nicht die Kriterien einer lebensbedrohlichen Blutung.

- c. Minor Blutung: Jede klinisch nennenswerte Blutung (z.B. Zugangswegshämatom), die nicht die Kriterien für lebensbedrohliche oder Major erfüllt.
5. Akute Nierenschädigung: Die akute Nierenschädigung (AKIN) wird nach den VARC-II Kriterien in 3 Schwergrade AKIN I°-III° eingeteilt. Die Klassifikation erfolgte nach laborchemischen Kriterien und der Bedarf einer neuen postinterventionellen Dialyse. Die Diurese wurde nicht berücksichtigt.
- a. *Stadium 1*: Anstieg im Serum-Kreatinin 200%-299% (2.0%-2.99% x Anstieg im Vergleich mit Referenzwert) oder Anstieg >0.3 mg/dL (>26.4 mmol/L)
  - b. *Stadium 2*: Anstieg im Serum-Kreatinin 150%-199% (1.5-1.99 x Anstieg im Vergleich mit Referenzwert)
  - c. *Stadium 3*: Anstieg im Serum-Kreatinin >300% (>3 x Anstieg im Vergleich mit Referenzwert) oder Serum-Kreatinin >4.0 mg/dL (>354 mmol/L) mit akutem Anstieg >0.5 mg/dL (>44 mmol/L)
6. *Vaskulären Komplikationen*: Die vaskulären Komplikationen werden in schwerer und leichter Komplikationen unterteilt. Die Klassifikation erfolgt nach der Lokalisation und dem Outcome (z.B. Tod, lebensbedrohliche oder schwere Blutung, viszerale Ischämie oder neurologisches Defizit)
7. *Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien*: Es werden neu aufgetretenen Rhythmusereignisse wie postinterventionelle atrioventrikuläre Blockierungen oder Bedarf einer Schrittmacherimplantation, Vorhofflimmern, Vorhofflattern und jede hämodynamisch relevante oder therapiebedürftige Arrhythmie eingeschlossen.

*Andere TAVI-assoziierte Komplikationen*: Konversion zu offener Operation, ungeplanter Bypass Operation, Koronare Obstruktion, ventrikuläre septale Perforation, Schädigung oder Dysfunktion der Mitralklappe, Perikardtampnade, Endokarditis, Klappenthrombose, Klappenfehlposition, TAVI in TAVI bei Fehlposition oder Fehlfunktion der ersten Prothese.

## 3.6. Statistik

Die Patienten wurden nach Zugangsweg in zwei primären Gruppen eingeteilt (TF TAVI bzw. TA TAVI) und separat statistisch bearbeitet. Die jeweiligen Gruppen wurden erneut nach Existenz oder Fehlen einer pulmonalen Hypertonie unterteilt. Diese Gruppen wurden unter Berücksichtigung der präinterventionellen Charakteristika und der postinterventionellen Endpunkte verglichen.

Kategorische Variablen wurden als Proportionen und metrischen Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt. Für die statistische Analyse der kategorische Variabel wurde Fisher's Exact Test und für die metrische Mann-Whitney-U Testeinsetzt. Die Grenze der statistischen Signifikanz wurde ab  $p \leq 0,05$  gesetzt.

Die Bearbeitung der Daten ist mittels der folgenden Softwares erfolgt: InStat3, GraphPad.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Präinterventionelle Charakteristika

#### 4.1.1. TA-TAVI

*Basale Charakteristika:*

Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Hämoglobinwerte haben keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt (Tabelle 4).

*Vorerkrankungen:*

Die Existenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, COPD oder cAVK zeigte zwischen den beiden Gruppen vergleichbare Häufigkeiten. Die PH Gruppe

zeigte eine vergleichbare Verteilung der Ereignisse von Myokardinfarkt, Synkope und kardiale Dekompensation innerhalb des letzten Jahres im Vergleich mit den Patienten ohne PH. Die Häufigkeit der kardiovaskulären Interventionen inklusive Koronarangiographie, Bypass- oder Aorta-Operation, Valvuloplastie, operativer biologischer Aortenklappenersatz und Implantation eines intrakardialen Schrittmachers oder Defibrillators, war ebenfalls vergleichbar zwischen den Patienten mit und ohne PH (Tabelle 4).

#### *Antikoagulationstherapie:*

Die Einnahme einer oralen Antikoagulation und P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Hemmer vor der TAVI Intervention war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die präinterventionelle Gabe von Aspirin (21.9 % vs. 59.6%;  $p < 0.0001$ ) war häufiger bei Patienten mit AS ohne PH.

#### *Schweregrad der Aortenklappenstenose*

Bei der Messung der Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) mittels Herzkatheter zeigten die Patienten mit PH eine signifikant kleinere AÖF im Vergleich mit den Patienten ohne PH ( $0.67 \pm 0.26$  vs.  $0.80 \pm 0.26$ ;  $p=0.005$ ).

#### *Pulmonale Hypertonie*

Der mPAP ( $37.0 \pm 10.0$  vs.  $19.1 \pm 3.3$ ;  $p<0.001$ , Spanweite mit PH: 25-64mmHg, Spanweite ohne PH 14-24mmHg) waren erwartungsgemäß höher bei den Patienten mit PH.

#### *Perioperative Risikostratifizierung*

Der log. EuroSCORE I war signifikant höher bei den Patienten mit PH ( $31.9 \pm 18.4$  vs.  $23.3 \pm 15.2$ ;  $p = 0.004$ ).

### 4.1.2. TF-TAVI

#### *Basale Charakteristika:*

Alter, Geschlecht, Nierenfunktion und Hämoglobinwerte zeigten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### *Vorerkrankungen:*

Koexistierende Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, COPD, Nikotinabusus und KHK haben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen die Gruppen gezeigt. VHF (35.7% vs. 16.6%;  $p < 0.0001$ ) war signifikant häufiger in der PH-Gruppe. Präinterventionelle Ereignisse eines Myokardinfarkts (19.6% vs. 16.6%;  $p = 0.044$ ) und kardialer Dekompensation im letzten Jahr (30.5% vs. 16.6%;  $p < 0.001$ ) waren ebenso signifikant häufiger in der PH-Gruppe. Die Häufigkeit der kardiovaskulären Interventionen hat zwischen den Patienten mit und ohne PH keinen signifikanten Unterschied gezeigt.

#### *Antikoagulationstherapie:*

Die präinterventionelle Gabe einer oralen Antikoagulation (39.5% vs. 22.3%;  $p < 0.0001$ ) sowie eines P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Hemmers (33.7% vs. 23.4%;  $p = 0.018$ ) war signifikant häufiger in der PH Gruppe. Die Einnahme von Aspirin hat keinen signifikanten Unterschied gezeigt (57.2% vs. 61.1%;  $p = 0.443$ ).

#### *Schweregrad der Aortenklappenstenose*

Die Aortenklappenöffnungsfläche war in der PH Gruppe kleiner, wenn die Berechnung mittels einer Herzkatheteruntersuchung erfolgte ( $0.67 \pm 0.25$  vs.  $0.72 \pm 0.22$ ;  $p=0.006$ ). Die Ergebnisse waren aber nicht signifikant unterschiedlich, wenn die Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche mittels einer transösophagealen Echokardiographie erfolgte ( $0.75 \pm 0.22$  vs.  $0.78 \pm 0.22$ ;  $p=0.346$ ). Die PH-Patienten zeigten sich häufiger eine reduzierte LVF im Vergleich zu den Patienten ohne PH. Genauer haben wir bei den Patienten mit PH echokardiographisch häufiger eine mittelgradig (13.5% vs. 3.3%;  $p=0.0005$ ) und hochgradig (6.9% vs. 5.3%;  $p=0.0330$ ) reduziert LVF beobachtet.

### *Pulmonale Hypertonie*

Der mPAP ( $36.4 \pm 9.6$  vs.  $18.8 \pm 3.9$ ;  $p < 0.001$ , Spannweite mit PH: 25-74mmHg, Spannweite ohne PH 3-24mmHg) war erwartungsweise höher bei den Patienten mit PH.

### *Perioperative Risikostratifizierung*

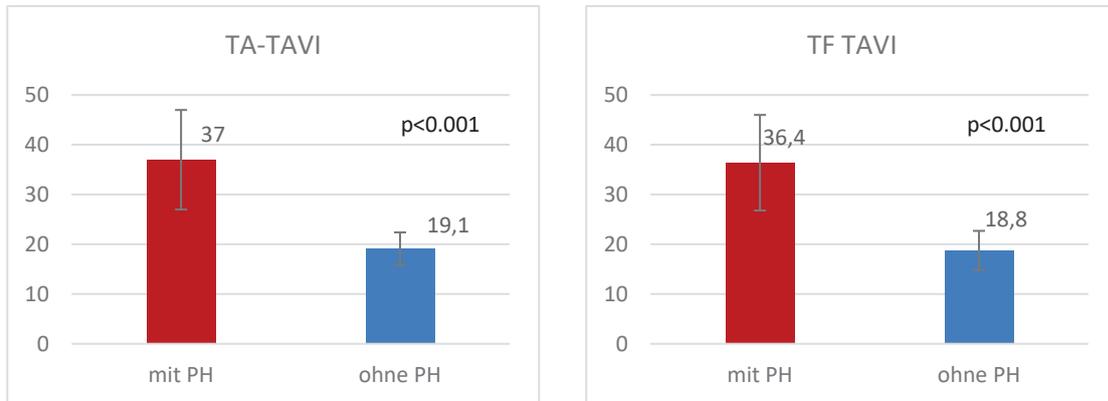
Der log. EuroSCORE I war signifikant höher bei den Patienten mit PH ( $28.5 \pm 18.8$  vs.  $20.0 \pm 12.8$ ;  $p < 0.0001$ ).

Tabelle 4: Präinterventionelle Charakteristika

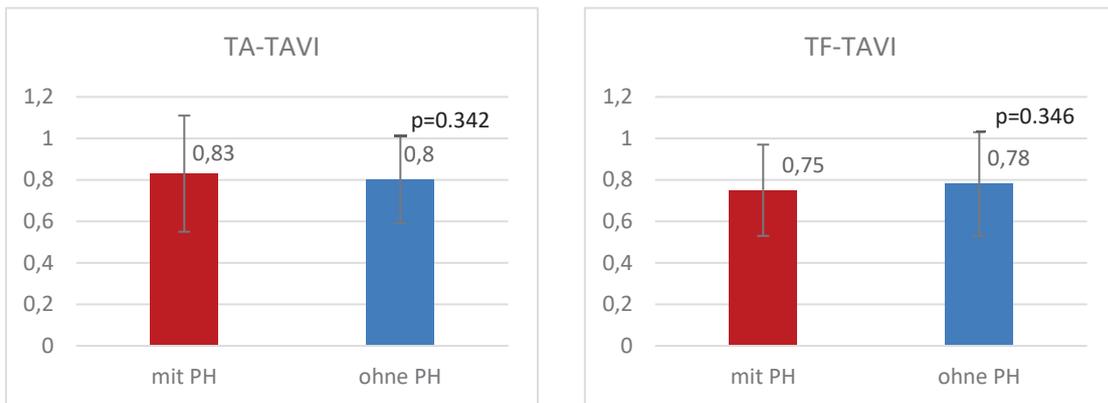
	Tabelle 4: Präinterventionelle Charakteristika						
	TA-TAVI			TF-TAVI			
	Klinische Data	Mit Pulmonale Hypertonie (n=73)	Ohne Pulmonale Hypertonie (n=52)	p-value	Mit pulmonale Hypertonie (n=311)	Ohne Pulmonale Hypertonie (n=175)	p-value
Basic Charakteristika	Alter, Jahre ± SD	78.9 ± 6.3	78.0 ± 5.9	p = 0.404	81.2 ± 6.3	81.4 ± 5.8	p = 0.908
	Geschlecht weiblich, n (%)	24 (32.9)	17 (32.7)	p = 1.000	176 (56.6)	100 (57.1)	p = 0.924
	mPAP, mmHg ± SD	37.0 ± 10.0	19.1 ± 3.3	<b>p &lt; 0.001</b>	36.4 ± 9.6	18.8 ± 3.9	<b>p &lt; 0.001</b>
	*AÖF TEE, cm <sup>2</sup> ± SD	0.83 ± 0.28	0.85 ± 0.21	p = 0.342	0.75 ± 0.22	0.78 ± 0.25	p = 0.346
	*AÖF Katheter, cm <sup>2</sup> ± SD	0.67 ± 0.26	0.80 ± 0.26	<b>p = 0.005</b>	0.67 ± 0.25	0.72 ± 0.22	<b>p = 0.006</b>
	*TEE LVF >55%	40/57 (70.2)	28/38 (73.7)	p = 0.818	170/259 (65.6)	127/151 (84.1)	<b>p &lt; 0.0001</b>
	*TEE LVF 45-55%	10/57 (17.5)	7/38 (18.4)	p = 1.000	36/259 (13.9)	11/151 (7.3)	p = 0.053
	*TEE LVF 30-44%	4/57 (7.0)	0/38 (0)	p = 0.050	35/259 (13.5)	5/151 (3.3)	<b>p = 0.0005</b>
	*TEE LVF <30%	3/57 (5.3)	3/38 (7.9)	p = 0.680	18/259 (6.9)	8/151 (5.3)	<b>p = 0.033</b>
	*TEE MI ≥ II°	18/60 (30)	6/31 (19.3)	p = 0.324	73/264 (27.6)	30/154 (19.5)	p = 0.077
	Hämoglobin, mg/dl ± SD	12.2 ± 2,0	12.1 ± 1,8	p = 0.984	12.0 ± 2,0	12.4 ± 1,7	p = 0.062
	GFR, ml/min ± SD	55 ± 36	56 ± 23	p = 1.000	52.2 ± 23.8	55.1 ± 21.2	p = 0.064
	Hämodialyse, n (%)	8 (11.0)	4 (7.7)	p = 0.760	19 (6.1)	4 (2.3)	p = 0.074
	Log. EuroSCORE I, % ± SD	31.9 ± 18.4	23.3 ± 15.2	<b>p = 0.004</b>	28.5 ± 18.8	20.0 ± 12.8	<b>p &lt; 0.0001</b>
Vorerkrankungen	Arterielle Hypertonie, n (%)	70 (95.9)	49 (94.2)	p = 0.692	290 (93.2)	166 (94.9)	p = 0.550
	Diabetes mellitus, n (%)	28 (38.4)	16 (30.8)	p = 0.449	109 (35.0)	50 (28.6)	p = 0.159
	Raucher, n (%)	28 (38.4)	20 (38.5)	p = 1.000	65 (20.9)	38 (21.7)	p = 0.908
	COPD, n (%)	31 (42.5)	14 (26.9)	p = 0.090	89 (28.6)	38 (21.7)	p = 0.107
	cAVK, n (%)	27 (37.0)	14 (26.9)	p = 0.254	62 (19.9)	28 (16.0)	p = 0.330
	pAVK, n (%)	51 (69.9)	32 (61.5)	p = 0.344	70 (22.5)	40 (22.8)	p = 1.000
	KHK, n (%)	60 (82.2)	40 (76.9)	p = 0.502	238 (76.5)	124 (70.8)	p = 0.193
	Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	20 (27.4)	10 (19.2)	p = 0.396	61 (19.6)	29 (16.6)	<b>p = 0.044</b>
	VHF, n (%)	22 (30.1)	11 (21.1)	p = 0.214	111 (35.7)	29 (16.6)	<b>p &lt; 0.0001</b>
	Porzellanaorta	26 (35.6)	9 (17.3)	<b>p = 0.027</b>	30 (9.6)	17 (9.7)	p = 1.000
	Bikuspidale Aortenklappe, n (%)	1 (1.4)	0 (0)	p = 1.000	5 (1.6)	2 (1.1)	p = 1.000
	Kardiale Dekompensation im letzten Jahr, n (%)	26 (35.6)	12 (23.1)	p = 0.168	95 (30.5)	29 (16.6)	<b>p &lt; 0.001</b>
	Z.n. Synkope, n (%)	9 (12.3)	13.5 (7)	p = 1.000	56 (18.0)	31 (17.7)	p = 1.000
	Kardiovaskuläre Interventionen	Z.n. PCI, n (%)	30 (41.1)	20 (38,5)	p = 0.853	130 (41.8)	73 (41.7)
Z.n. ACVB, n (%)		18 (24.7)	14 (26.9)	p = 0.837	56 (18.0)	28 (16.0)	p = 0.618
Z.n. Valvuloplastie, n (%)		2 (2.7)	1 (1.9)	p = 1.000	18 (5.8)	4 (2.3)	p = 0.109
Z.n. Aorta-Operation, n (%)		3 (4.1)	4 (7.7)	p = 0.449	3 (1.0)	0 (0)	p = 0.556
Z.n. chirurgischem Aortenklappenersatz, n (%)		2 (2.7)	2 (3.8)	p = 1.000	12 (3.9)	5 (2.9)	p = 0.798
Schrittmacher/Defibrillator, n (%)		9 (12.3)	6 (11.5)	p = 1.000	47 (15.1)	24 (13.7)	p = 0.789
Antikoagulation	Orale Antikoagulation, n (%)	24 (32.9)	13 (25.0)	p = 0.428	123 (39.5)	39 (22.3)	<b>p &lt; 0.0001</b>
	Aspirin, n (%)	16 (21.9)	31 (59.6)	<b>p &lt; 0.0001</b>	178 (57.2)	107 (61.1)	p = 0.443
Prothese	P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> Hemmer, n (%)	8 (10.9)	12 (23.1)	p = 0.085	105 (33.7)	41 (23.4)	<b>p = 0.018</b>
	Medtronic CoreValve™	0 (0)	0 (0)	p = 1.000	249 (80.1)	137 (78.3)	p = 0.642
	Medtronic Engager™	12 (16.4)	8 (15.4)	p = 1.000	0 (0)	0 (0)	p = 1.000
	Edwards Sapien™	59 (80.8)	43 (82.7)	p = 0.820	62 (19.9)	38 (21.7)	p = 0.642

Werte sind Mittelwert ± SD oder n (%); \*Die Darstellung dieser Parameter erfolgte bei fehlender Daten nach der Analyse von 69-90% der Gesamten Kollektiv.

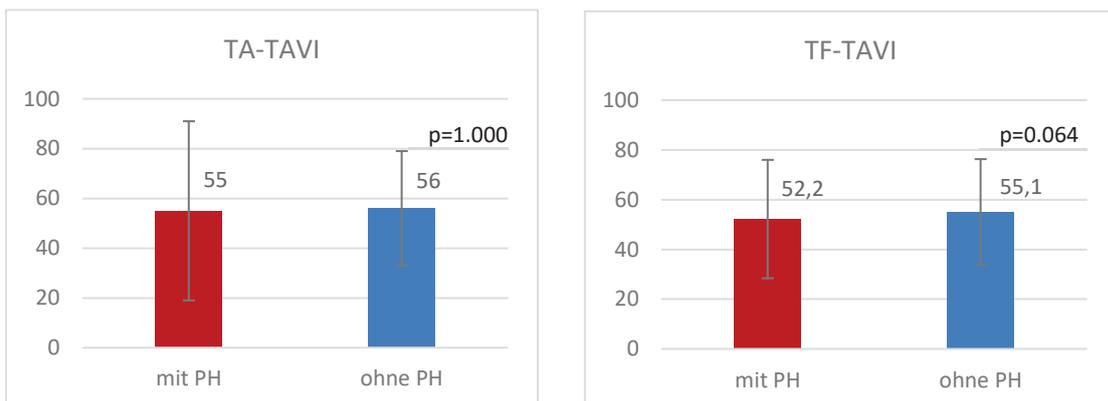
**Abb. 4: mPAP (mmHg)**



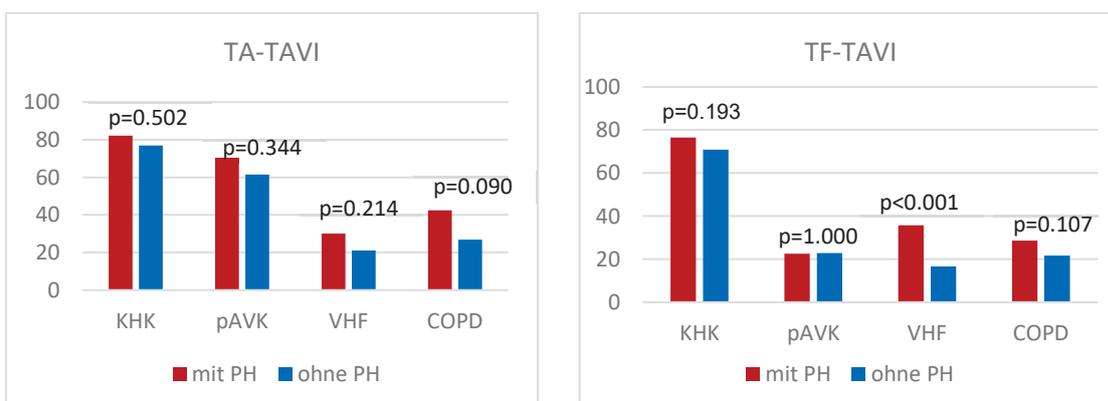
**Abb. 5: AÖF in TEE (cm<sup>2</sup>)**



**Abb. 6: GFR (ml/min)**



**Abb. 7: Komorbiditäten (%)**



## 4.2. Endpunkte

### 4.2.1. TA TAVI

#### *1. Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer*

Die Krankenhausverweildauer war bei den PH Patienten ( $24.2 \pm 12.9$  vs.  $21.8 \pm 13.0$  Tage;  $p = 0.160$ ) nicht signifikant länger. Der Aufenthalt auf der Intensivstation war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar ( $8.1 \pm 6.5$  vs.  $8.2 \pm 7.3$  Tage;  $p = 0.921$ ).

#### *2. 30 Tage Mortalität oder CPR*

Es zeigten sich ein signifikant häufigeres Auftreten des kombinierten Endpunktes 30 Tage Mortalität oder CPR bei Patienten mit PH im Vergleich zu Patienten ohne PH (24.7% vs. 3.8%;  $p = 0.002$ ). Die PH Gruppe hat eine ähnliche Rate der Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach der Durchführung der TA-TAVI (13.7% vs. 3.8%;  $p = 0.120$ ) im Vergleich zu den Patienten ohne PH gezeigt.

#### *3. VARC II Kriterien*

Die akute Nierenschädigung von Stadium I°-III° (33.8% vs. 12.5%;  $p = 0.014$ ) zeigte sich signifikant häufiger in der PH-Gruppe. Patienten mit PH haben nicht signifikant öfter den Bedarf einer neuen Hämodialyse nach der Intervention (4.6% vs. 0;  $p = 0.260$ ). Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium V bzw. präexistenter Dialyse wurden im Rahmen der Analyse der Nierenkomplikationen ausgeschlossen.

Die Gesamte Blutungskomplikationen (6.8% vs. 18.5%;  $p = 0.050$ ) waren signifikant weniger bei den PH Patienten. Die vaskulären Komplikationen haben sich keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt (9.6% vs. 9.6%;  $p = 1.000$ ).

Die Rate von Schlaganfall oder TIA war ebenso zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (4.1% vs. 5.7%;  $p = 0.692$ ). Der postinterventionelle Bedarf einer neuen SM- oder ICD-Implantation hat auch keinen relevanten Unterschied gezeigt (14.1% vs. 4.3%;  $p = 0.116$ ). Eine analytische Darstellung der postinterventionellen Ergebnisse stellt sich in der Tabelle 5 dar.

#### 4. Sepsis

Die Sepsisrate (11.0% vs. 3.8%;  $p = 0.316$ ) war nicht signifikant häufiger bei den Patienten mit PH.

### 4.2.2. TF TAVI

#### 1. Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer

Die Krankenhausverweildauer war signifikant länger für die PH Patienten ( $17.9 \pm 11.1$  vs.  $15.0 \pm 8.8$ ;  $p = 0.011$ ). Die Intensivstationsverweildauer war länger aber statistisch nicht unterschiedlich bei der PH Gruppe ( $5.0 \pm 6.9$  vs.  $3.9 \pm 3.7$  Tage;  $p = 0.339$ )

#### 2. 30 Tage Mortalität oder CPR

Nach der Durchführung einer TF-TAVI zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich der 30-Tagesmortalität (3.2% vs. 2.3%;  $p = 0.660$ ), der CPR-Rate (3.9% vs. 3.4%;  $p = 1.000$ ) und deren kombinierten Endpunkts (5.1% vs. 4.0%;  $p = 0.660$ ).

#### 3. VARC II Kriterien

Signifikant höher war, für die Patienten mit PH, die Häufigkeit der gesamten postinterventionellen Nierenschädigung (20.9% vs. 9.9%;  $p = 0.003$ ). Patienten mit PH haben ähnliche Raten einer postinterventionellen Hämodialyse im Vergleich mit den Patienten ohne PH (3.1% vs. 1.7%;  $p = 0.548$ ). Hier wurden alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium V ausgeschlossen.

Die Häufigkeit der gesamten vaskulären (24.1% vs. 25.1%;  $p = 0.826$ ) und Blutungs-Komplikationen (19.9% vs. 22.9%;  $p = 0.487$ ) waren zwischen den beiden Gruppen komparabel.

Die Rate von Schlaganfall oder TIA war ebenso zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (5.1% vs. 4%;  $p = 0.660$ ). Der postinterventionelle Bedarf einer neuen SM- oder ICD-Implantation hat auch keinen relevanten Unterschied gezeigt (19.7% vs. 17.9%;  $p = 0.698$ ).

Eine analytische Darstellung der postinterventionellen Ergebnisse stellt sich in der Tabelle 4 dar.

#### 4. Sepsis

Die Rate der postinterventionellen Sepsis war aber signifikant höher in der PH Gruppe (3.9% vs. 0;  $p = 0.005$ ).

Tabelle 5: Endpunkte						
	TA-TAVI			TF-TAVI		
	Mit Pulmonale Hypertonie	Ohne Pulmonale Hypertonie	p-value	Mit Pulmonale Hypertonie	Ohne Pulmonale Hypertonie	p-value
	(n=73)	(n=52)		(n=311)	(n=175)	
30-Tage-Mortalität, n (%)	10 (13.7)	2 (3.8)	$p = 0.120$	10 (3.2)	4 (2.3)	$p = 0.660$
CPR, n (%)	14 (19.2)	1 (1.9)	<b><math>p = 0.004</math></b>	12 (3.9)	6 (3.4)	$p = 1.000$
30-Tage Mortalität oder CPR, n (%)	18 (24.7)	2 (3.8)	<b><math>p = 0.002</math></b>	16 (5.1)	7 (4.0)	$p = 0.660$
Sepsis, n (%)	8 (11.0)	2 (3.8)	$p = 0.316$	12 (3.9)	0 (0)	<b><math>p = 0.005</math></b>
Intensivstationverweildauer, Tage $\pm$ SD	8.1 $\pm$ 6.5	8.2 $\pm$ 7.3	$p = 0.921$	5.0 $\pm$ 6.9	3,9 $\pm$ 3,7	$p = 0.339$
Krankenhausverweildauer, Tage $\pm$ SD	24.2 $\pm$ 12.9	21.8 $\pm$ 13.0	$p = 0.160$	17.9 $\pm$ 11.1	15.0 $\pm$ 8.8	<b><math>p = 0.011</math></b>
<b>VARC-II</b>						
Vaskuläre Komplikationen (Gesamt), n (%)	7 (9.6)	5 (9.6)	$p = 1.000$	75 (24.1)	44 (25.1)	$p = 0.826$
Major vask. Komplikationen, n (%)	4 (5.5)	3 (5.8)	$p = 1.000$	11 (3.5)	6 (3.4)	$p = 1.000$
Minor vasc. Komplikationen, n (%)	3 (4.1)	2 (3.8)	$p = 1.000$	64 (20.6)	38 (21,7)	$p = 0.817$
Blutungskomplikationen (Gesamt), n (%)	5 (6.8)	10 (18.5)	<b><math>p = 0.050</math></b>	62 (19.9)	40 (22.9)	$p = 0.487$
Lebensbedrohliche Blutung, n (%)	0 (0)	1 (1.9)	$p = 0.416$	10 (3.2)	3 (1.7)	$p = 0.394$
Major Blutung, n (%)	3 (4.1)	7 (13.5)	$p = 0.092$	6 (1.9)	2 (1.4)	$p = 0.717$
Minor Blutung, n (%)	2 (2.7)	2 (3.8)	$p = 1.000$	46 (14.8)	35 (20.0)	$p = 0.163$
*Akute Nierenschädigung (Stadium I-III), n (%)	22 (33.8)	6 (12.5)	<b><math>p = 0.014</math></b>	61 (20.9)	17 (9.9)	<b><math>p = 0.003</math></b>
*AKIN I, n (%)	17 (26.1)	6 (12.5)	$p = 0.099$	49 (16.8)	13 (7.6)	<b><math>p = 0.005</math></b>
*AKIN II, n (%)	0 (0)	0 (0)	$p = 1.000$	0 (0)	0 (0)	$p = 1.000$
*AKIN III, n (%)	5 (7.7)	0 (0)	$p = 0.071$	12 (4,1)	4 (2,3)	$p = 0.432$
*Bedarf für neue Dialyse, n (%)	3 (4.6)	0 (0)	$p = 0.260$	9 (3.1)	3 (1.7)	$p = 0.548$
Myokardinfarkt, n (%)	1 (1.4)	1 (1.9)	$p = 1.000$	1 (0.3)	2 (1.1)	$p = 0.295$
Schlaganfall, n (%)	2 (2.7)	3 (5.8)	$p = 0.648$	9 (2,9)	7 (4.0)	$p = 0.598$
TIA, n (%)	1 (1.4)	0 (0)	$p = 1.000$	7 (2.2)	0 (0)	$p = 0.053$
Schlaganfall or TIA n (%)	3 (4.1)	3 (5,7)	$p = 0.692$	16 (5.1)	7 (4)	$p = 0.660$
†Bedarf für Schrittmacher oder ICD, n (%)	9 (14.1)	2 (4.3)	$p = 0.116$	52 (19.7)	27 (17.9)	$p = 0.698$
Andere TAVI-relevante Komplikationen, n (%)	4 (5.5)	1 (1.9)	$p = 0.401$	19 (6.1)	11 (6.3)	$p = 1.000$

Werte sind Mittelwert  $\pm$  SD oder n (%); CPR=Cardiopulmonary resuscitation; VARC II= Valve Academic Research Consortium-2, AKIN=acute kidney injury network; TIA=transient ischemic attack; TAVI=transcatheter aortic valve implantation, \* Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Stadium V wurden ausgeschlossen, † Patienten mit vorbehaltendem Schrittmacher oder intrakardialem Defibrillator (ICD) wurden ausgeschlossen

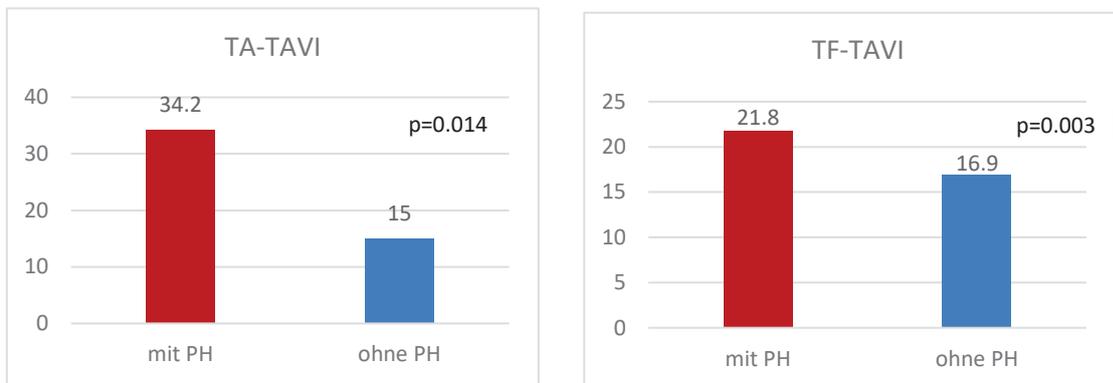
<b>Tabelle 6: CPR Ursache bei TA TAVI</b>		
<b>CPR Ursache</b>	<b>Anzahl von Patienten</b>	
	mit PH	ohne PH
Hypovolämischer schock	2	0
Kardiogener schock	2	0
Septischer schock	1	0
Hemorrhagischer schock	0	1
Ventrikuläre Tachykardie	2	0
Pulslose Elektrische Aktivität	2	0
Kammerflimmern	1	0
Interprozedurale Instabilität	4	0

<b>Tabelle 7: CPR Ursache bei TF TAVI</b>		
<b>CPR-Ursache</b>	<b>Anzahl von Patienten</b>	
	mit PH	ohne PH
Bradykardie	3	2
Hämorrhagischer Schock	3	1
Septischer Shock	1	0
Perikardtamponade	1	1
Lungenarterienembolie	1	0
Stroke	0	1
Intrainterventionelle PEA/VT/KF	3	0

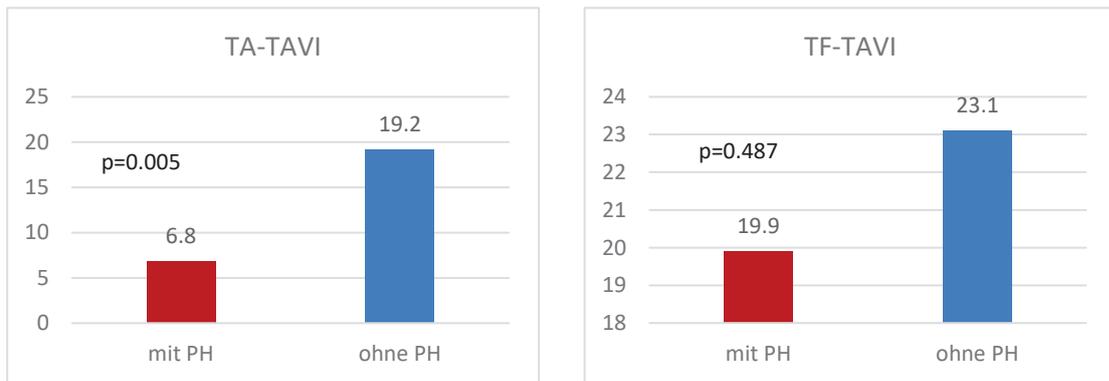
**Abb. 8: 30-Tage-Mortalität oder CPR (%)**



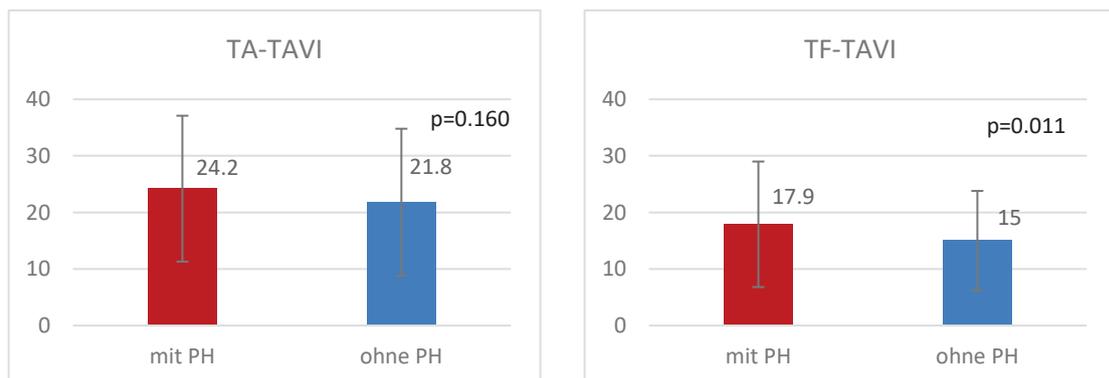
**Abb. 9: Gesamte akute Nierenschädigung (%)**



**Abb. 10: Blutungskomplikationen (%)**



**Abb. 11: Gesamte Liegedauer (Tage)**



## 5. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse der Studie können wie folgt zusammengefasst werden:

Bei den Patienten, die mit einer TA-TAVI versorgt worden sind, war die Existenz von PH ein negativer prognostischer Faktor für die postinterventionelle 30-Tage-Mortalität oder Reanimation (CPR), die isolierte CPR und die Entwicklung einer akuten Niereninsuffizienz. Überraschend zeigten sich häufiger Blutungskomplikationen bei Patienten mit AS ohne PH.

In der TF Gruppe zeigten die Patienten mit PH signifikant häufiger postinterventionell akutes Niereninsuffizienz und Sepsis ohne Anstieg der CPR oder 30-Tage-Mortalitätsraten. Die Krankenhausverweildauer war aber signifikant länger für die Patienten mit PH.

### 5.1. Kombinerter Endpunkt 30-Tage-Mortalität oder CPR

In der peri- und postinterventionellen Phase einer TA-TAVI Intervention scheint die Existenz der PH relevant zu sein. Patienten mit PH zeigten nach einer TA TAVI gegenüber Patienten ohne PH eine erhöhte Rate des kombinierten Endpunkts aus 30 Tage Mortalität oder CPR. Bei Patienten mit PH, die eine TF TAVI erhalten haben, hat sich im Vergleich zu Patienten ohne PH kein Unterschied in der Rate des kombinierten Endpunkts aus 30 Tage Mortalität oder CPR gezeigt.

Das Ergebnis des kombinierten Endpunktes 30-Tage-Mortalität oder CPR wurde wesentlich von dem erhöhten postinterventionellen Risiko für eine CPR beeinflusst. Über die CPR Ereignisse wird in den vorangegangenen Studien nicht berichtet. Eine detaillierte Analyse der CPR-Ereignisse nach der Durchführung von TAVI zeigte, dass die Hälfte der Reanimationen bei Patienten mit PH war, jedoch von kurzer Dauer im Rahmen einer nicht gut definierten hämodynamischen Instabilität mit häufigem Erreichen eines ROSC (Tabelle 6). Hieraus kann vermutet werden, dass bei Patienten mit PH perinterventionell eine erhöhte Empfindlichkeit bzw. Instabilität vorliegt und/oder die therapeutischen

Maßnahmen der TA-TAVI Intervention einschließlich der erforderlichen Minithorakotomie und Allgemeinanästhesie eine Instabilität herbeiführen.

Patienten mit PH und TF TAVI zeigen keine erhöhte Rate an der postinterventionellen Mortalität oder CPR (Die Ursache der CPR sind in der Tabelle 7 dargestellt). Zur Erklärung dieses Ergebnisses sind zwei Theorien möglich. Zum einen sind Patienten, die für ein transapikales Konzept ausgewählt sind, typischerweise kränker, was auch anhand des erhöhten perioperativen Risiko bzw. EuroScore <sup>18</sup> abgelesen werden kann. Zum anderen kann die erforderliche Allgemeinanästhesie eine ungünstige Rolle bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie spielen. In der Literatur werden häufiger Ereignisse einer hämodynamischen Instabilität (ohne Einfluss auf der 30-Tage-Mortalität) bei Patienten die eine Vollnarkose im Vergleich mit lokaler Anästhesie während der Durchführung einer TF-TAVI Intervention beschrieben <sup>48,49</sup>. In diesen Studien wird aber die Existenz oder Zusammenhang der pulmonalen Hypertonie nicht berücksichtigt. Darüber hinaus wird das perioperative Risiko bei pulmonaler Hypertonie als erhöht betrachtet <sup>50</sup>.

## 5.2. Sepsis

Bei Patienten, die mit TA TAVI behandelt wurden, war die postinterventionelle Rate einer Sepsis bei Patienten mit PH numerisch höher, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Hingegen trat bei den Patienten mit PH, die mit TF TAVI behandelt wurden, häufiger eine Sepsis auf als bei Patienten ohne PH. Da Infektionen bzw. die Sepsis nicht zu den VARC Kriterien zählt, berichten die Mehrzahl der klinischen Studien zu TAVI nicht über die Sepsis als postinterventioneller Outcome. Roselli et al. fanden bei konventionellem Aortenklappenersatz ebenfalls eine erhöhte Rate an Sepsis in Abhängigkeit von 3 Schweregraden der pulmonalen Hypertonie <sup>31</sup>. Barbash et al. beschreiben in ihrer Studie bei Patienten, die TAVI erhalten haben, eine signifikant erhöhte Rate an Infektionen während des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit moderater bis schwerer PH im Vergleich zu Patienten ohne PH/mit leichter PH <sup>38</sup>. Eine eindeutige Erklärung für die erhöhte Rate an Infektionen bzw. Sepsis kann nicht gegeben werden. Sie ist am ehesten Ausdruck der erhöhten Morbidität, die mit einer erhöhten Rate

an Komplikationen und medizinischen Maßnahmen verbunden ist. Diese wiederum erhöhten möglicherweise das Risiko für das Auftreten von Infektionen.

### **5.3. Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer**

#### TA-TAVI

Die Krankenhausverweildauer zeigte sich durchschnittlich 3 Tage länger für die Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich mit der PH-freie-Gruppe aber ohne statistische Signifikanz. Die Intensivstationsverweildauer wurde auch nicht von PH beeinflusst. Hier scheint die Existenz von pulmonaler Hypertonie und deren periinterventionellen Komplikationen (z.B. Sepsis und akutes Nierenversagen) keinen Effekt auf die Krankenhausverweildauer zu haben. Dieser Effekt wird jedoch in älteren Studien<sup>31</sup> beschrieben aber ohne Differenzierung bezüglich des Zugangswegs.

#### TF-TAVI

Bei den Patienten die transfemoral eine TAVI erhalten haben, ist die gesamte Krankenhausverweildauer signifikant länger im Vergleich mit der Gruppe ohne PH. Dieses Mal lagen die Patienten mit PH durchschnittlich 1 Tag länger auf der Intensivstation als die PH-freie Gruppe. Hier scheint die Existenz von pulmonaler Hypertonie, wahrscheinlich indirekt mittels deren postinterventionellen Komplikationen, eine Schlüsselrolle zu spielen.

### **5.4. Vaskuläre Komplikationen**

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigten unabhängig von Zugangsweg keinen Unterschied in dem Auftreten von vaskulären Komplikationen bei Patienten mit bzw. ohne PH. In der Literatur zeigt sich auch kein Einfluss der pulmonaler Hypertonie auf die vaskulären Komplikationen zu haben<sup>37,51</sup>. Nennenswerte Ausnahme ist eine Metaanalyse

von Tang et al. die signifikant wenige schwere vaskuläre Komplikationen postinterventionell bei Patienten mit koexistierender PH beobachtet. Als mögliche Erklärung dieses Phänomen haben Tang et a. die folgende Theorie vorgeschlagen. Diese Theorie bezieht sich auf Patienten mit postkapillärer PH aufgrund einer strukturellen Linksherzerkrankung. Bei dieser Patientenkohorte sind der linke Ventrikel und Vorhof besser an erhöhte retrograde Flussdrücke adaptiert und deswegen wird ein niedriger orthograde Flussdruck auf der Aorta appliziert im Vergleich mit den Patienten ohne PH. Dieser Mechanismus schützt nach Tang et al. die Patienten mit PH gegen eine Aortendissektion oder Ruptur, die signifikante Komponenten der schweren Komplikationen sind.

Vorbeschriebene Prädiktoren der vaskulären Komplikationen, die eine TAVI-Intervention folgen, wie Anämie oder Diabetes mellitus <sup>52</sup>, waren präinterventionell in den Gruppen mit und ohne PH vergleichbar. Die Kalzifikation der Zugangsarterien oder kurz zurückliegenden Verletzung der Zugangsarterien in Rahmen der präinterventionellen Koronarangiographie, die auch als Prädiktoren erwähnt werden <sup>52</sup> wurden in Rahmen unsere Studie nicht untersucht.

## **5.5. Blutungskomplikationen**

Bei Patienten, die eine TA TAVI erhalten haben, zeigte sich in der Gruppe der Patienten ohne PH ein erhöhtes Risiko für Blutungen, wenn die Gesamtzahl der Blutungen berücksichtigt wurde. Die Rate an lebensbedrohlichen oder schweren Blutungen war vergleichbar. Bei Patienten, die eine TF TAVI erhalten haben, zeigte sich bei Patienten mit und ohne PH kein Unterschied in der Blutungsrate. Andere Studien zum interventionellen Aortenklappenersatz berichteten nicht über eine erhöhte oder erniedrigte Blutungsrate bei Patienten mit hochgradiger AS und koexistenter PH, wobei in der Mehrzahl der Untersuchungen die Rate an lebensbedrohlichen Blutungen dargestellt wird <sup>37,51,53</sup> (Tabelle 3).

Als potentielle Erklärung für die erhöhte Blutungsrate bei Patienten mit TA TAVI ohne PH sehen wir in der Analyse der medikamentösen Therapie eine vermehrte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder einen P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> Antagonisten, was eine erhöhte Rate an perioperativen Blutungskomplikationen erklären kann.

Eine weitere potentielle Erklärung ist die Beobachtung, dass bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine vermehrte Koagulationsneigung beschrieben wurde. Genauer wird es bei PH-Patienten eine erhöhte Thrombozytenfunktion, Blutspiegel von von-Willebrand Faktor und reduzierte Protein C und Fibrinolyse dokumentiert <sup>54-56</sup>, die eine Hyperkoagulopathie bzw. indirekt eine verminderte Blutungsneigung erklären könnten. Diese pathophysiologischen Veränderungen sind für eine pathologische Hyperkoagulopathie verschuldet und können zur einen pathogene Thrombusbildung und ggf. Embolien führen <sup>54-56</sup>. Dieses Mechanismus und anschließend die resultierende Hyperkoagulopathie, kann in Rahmen einer TA Intervention protektiv gegen Blutungskomplikationen wirken. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung und die Übertragung der Beobachtung auf Patienten postkapillärer pulmonaler Hypertonie bleiben jedoch spekulativ.

## 5.6. Akute Nierenschädigung

Es wurde eine signifikant erhöhte Rate von postinterventioneller akuter Nierenschädigung bei den Patienten mit PH sowohl bei TF TAVI als auch bei TA TAVI beobachtet.

Das akute Nierenversagen ist eine schwerwiegende Komplikation der TAVI: das Auftreten einer postinterventionellen akuten Niereninsuffizienz wird mit einer erhöhten Mortalität verbunden <sup>37,57-61</sup>. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines postinterventionellen AKIN haben.

Barbanti et al. haben in einer nationalen multizentrischen Untersuchung von 1157 TAVI Patienten (96% transarterieller Zugangsweg) eine postinterventionelle Inzidenz des AKIN von 20% beobachtet <sup>62</sup>. Ein schweres AKIN trat in 1,9% der Fälle auf <sup>63</sup>. Schewel

et al<sup>37</sup> haben in einer Untersuchung an 439 Patienten mit TAVI bei 5% der Patienten ein schweres AKIN gesehen. Bei Koexistenz einer pulmonalen Hypertonie trat mit 8% gegenüber 2% häufiger ein schweres AKIN auf als bei Abwesenheit einer PH<sup>37</sup>.

Es konnten bisher verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten eines postinterventionellen AKIN nach TAVI identifiziert werden. Hierzu zählen Diabetes mellitus<sup>64</sup>, weibliches Geschlecht<sup>62</sup>, Vollnarkose<sup>62</sup> und Transfusion mehr als 3 Erythrozytkonzentrate<sup>62</sup>. Als weiterer Risikofaktor wird der TA Zugangsweg beschrieben<sup>65</sup>. Die invasive Natur der TA Methode und die Notwendigkeit einer endotrachealen Intubation und mechanischen Ventilation werden als ursächliche Faktoren diskutiert<sup>65</sup>.

Es wäre anzunehmen, dass eine präinterventionell eingeschränkte Nierenfunktion ein ungünstiger Prädiktor für ein postinterventionelles AKIN darstellt. Tatsächlich sind der Literatur unterschiedliche Ergebnisse zu entnehmen. Die präinterventionell reduzierte Nierenfunktion ist in der Literatur als kontroverser Risikofaktor für die Entwicklung eines postinterventionellen AKIN nach TAVI diskutiert<sup>66</sup>. Der präinterventionelle Kreatininspiegel bzw. die präinterventionelle GFR scheinen bei einem Teil der Studien relevant<sup>62,64,67</sup> und bei anderen unabhängig<sup>65,68</sup> für die postinterventionelle Inzidenz eines AKIN zu sein. Scherner et al, könnten in einer literarischen Rezension zeigen, dass die periinterventionelle Bluttransfusion der einziger Risikofaktor für die Entwicklung einer postinterventionellen AKIN ist<sup>66</sup>.

Die PH ist ein möglicher weiterer Risikofaktor für ein AKIN nach TAVI. Roselli et al. beobachteten eine erhöhte Rate von postoperativem AKIN und postoperativer Dialyse nach konventionellem Aortenklappenersatz, wobei die Häufigkeit des AKIN-Auftretens mit der echokardiographisch ermittelten Schwere der PH stieg<sup>31</sup>. Bei TAVI wurde ebenfalls eine erhöhte Rate an AKIN beobachtet, die Häufigkeit war jedoch nicht von der Schwere der PH abhängig<sup>37</sup>. In der oben beschriebenen Untersuchung von Barbanti zu AKIN bei TAVI wurde kein Unterschied in der Häufigkeit eines AKIN bei Patienten mit einem systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) größer 60 mmHg im Vergleich mit den Patienten mit sPAP≤60mmHg beobachtet<sup>62</sup>.

Der Zusammenhang zwischen einem akuten Nierenversagen und der pulmonalen Hypertonie lässt sich am ehesten durch das kardiorenale Syndrom erklären. Es gibt verschiedene Theorien für den Pathomechanismus des kardiorenalen Syndroms<sup>69-71</sup>. Hierzu zählen im Wesentlichen die reduzierte renale Perfusion durch das Vorwärtsversagen, eine neurohormonale Aktivierung und die venöse Stauung durch das Rückwärtsversagen des rechten Herzens. Es ist zu vermuten, dass in der langjährigen Entwicklung der hochgradigen AS mit begleitender PH eine Nierenfunktionseinschränkung im Rahmen eines kardiorenalen Syndroms entsteht. Diese Vermutung ist in Einklang mit dem Nachweis erhöhter Nierenretentionswerte bei Patienten mit hochgradiger AS und begleitender PH im Vergleich zu Patienten mit AS ohne PH<sup>37</sup>. In unserer Untersuchung zeigte sich bei Patienten mit einer PH ein Trend zu erhöhten Nierenretentionswerten, wobei das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Darüber hinaus ist zu vermuten, dass die akuten periinterventionellen hämodynamischen Änderungen in Abhängigkeit von einer rechtskardialen Druck- und/oder Volumenbelastung zu einer zusätzlichen akuten renalen Schädigung führen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die höchste Inzidenz eine AKIN bei Patienten mit AS und begleitender PH, die eine TA TAVI erhalten haben, beobachtet. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung, dass sowohl eine Allgemeinanästhesie<sup>62</sup> als auch der TA Aortenklappenersatz<sup>65</sup> als Risikofaktoren für ein AKIN beschrieben wurden.

## **5.7. Myokardinfarkt**

Der Myokardinfarkt, nach der Definition der laborchemischen und klinischen VARC-II Kriterien, ist eine schwerwiegende post-TAVI Komplikation, die in der jüngeren Literatur mit einer Häufigkeit von 10% beschrieben und als Prädiktor der postinterventionellen Mortalität beschuldigt wird<sup>72</sup>. Die Rate des postinterventionellen Myokardinfarkts blieb in Rahmen unsere Studie niedrig (0,3-1,9%), mit individuellen Ereignissen in jeder Gruppe und ohne relevante Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne pulmonaler Hypertonie.

## 5.8. Schlaganfall und TIA

Schlaganfall und TIA (Transient Ischemic Attack) sind ebenso wichtige postinterventionelle Komplikationen, die in Rahmen der periinterventionellen Phase auftreten können. In der multizentrischeren Studie von Werner et al.<sup>73</sup> lag die Inzidenz der zerebrovaskulären Ereignisse (Schlaganfall oder TIA) bei 3,2%. Die postinterventionelle 30-Tage-Mortalität war deutlich höher für den Patienten, die ein zerebrovaskulären Ereignis erlitten haben. Die Rolle der pulmonalen Hypertonie auf diese schwerwiegende Komplikation wurde wenig untersucht. Lindman et al.<sup>54</sup> haben eine Tendenz zu erhöhten Schlaganfallraten bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie post-TAVI gezeigt, das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht (ohne PH 2.1% vs. Leichte PH 3.0% vs. moderate oder schwere PH 4.4%;  $p=0,052$ ).

## 5.9. Bedarf für Schrittmacher oder ICD

Die Koexistenz einer PH zeigte weder bei TA TAVI noch bei TF TAVI einen Einfluss auf die postinterventionelle Implantation eines Schrittmachers oder eines ICDs. Bekannte unabhängige Prädiktoren für den postinterventionellen Schrittmacherbedarf sind die Porzellanaorta und die Implantation von CoreValve™ als Prothese<sup>74</sup>. Beide Prädiktoren waren gleichmäßig zwischen den jeweiligen Interventionsgruppen mit und ohne PH verteilt. Hier scheint die Existenz von pulmonaler Hypertonie, keine signifikante Rolle zu spielen. Die Raten der postinterventionellen Schrittmacherimplantation bei selbstexplantierten Aortenklappenprothesen sind sowohl von der Implantationstiefe<sup>75-77</sup> als auch von der Kalklast<sup>78</sup> beeinflusst. Diesen Parametern wurden aber in Rahmen unsere Studie nicht untersucht worden.

## 6. Limitationen

- Homogenität der Gruppen

Im Gegensatz zu den TA Patienten waren die Patienten, die transfemoral mit TAVI versorgt worden sind, nicht homogen bezüglich relevanter präinterventioneller Charakteristika. Patienten mit PH zeigten im Vergleich mit der PH-freie Kohorte, präinterventionell signifikant häufiger eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, häufigen Raten von VHF sowie Vorereignisse einer kardialen Dekompensation und Myokardinfarkt.

- Vergleich des Zugangswegs

In Rahmen dieser Studie ist kein direkter Vergleich zwischen dem TF und TA Zugang im Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie erfolgt. Wie auch in der Einleitung diskutiert worden ist, handelt es sich um zwei unterschiedlichen Patientengruppen, die auch mit signifikant unterschiedlichen Methoden behandelt wurden, sowohl in Bezug auf das Risiko als auch auf die Invasivität.

- Unterteilung der Pulmonalen Hypertonie

Nach der Aktualisierung der klinischen ätiologischen Klassifikation (Simonneau et al)<sup>19</sup> (früher Nizza Klassifikation), sind diverse pulmonale Erkrankungen als primärer Ursache für die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie eingeteilt. Aus diesem Grund sind diese Patienten unabhängig von der Existenz einer Aortenklappenstenose mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von PH gefährdet. Indikativ circa ein Drittel der COPD Patienten leiden an pulmonalen Hypertonie<sup>79</sup>. In Rahmen dieser Studien wurde in der Patientenkohorte zwischen prä- oder postkapilläre PH nicht unterschieden. Grund dafür war die Untersuchung der pulmonalen Hypertonie als individueller Risikofaktor unabhängig von ihrer ätiologischen Existenz.

- Design der Studie

Die existierenden klinischen Daten und das retrospektive Design der Analyse ist nicht ausreichend, um die kausale Kette dieser hämodynamischen Instabilität zu erklären. Die Durchführung zusätzlichen Studien wäre für die Entschlüsselung des Pathomechanismus dieser Ereignisse sinnvoll.

## 7. Schlussfolgerungen

- a) Unabhängig vom Zugangsweg weist die Koexistenz einer präinterventionellen pulmonalen Hypertonie auf ein erhöhtes kurzfristiges postinterventionelles Risiko nach TAVI auf. Die Art des Risikos hat sich nach Zugangsweg differenziert.
- b) Die Patienten mit PH zeigten nach der Durchführung einer TA-TAVI signifikant erhöhte Raten von kurzfristiger postinterventioneller Mortalität oder CPR.
- c) Die Existenz von PH hat in unsere Studie keinen Einfluss an der 30-Tage-Mortalität oder CPR Raten nach der Durchführung einer TF-TAVI.
- d) Unabhängig vom Zugangsweg waren die Patienten mit PH vulnerabler für eine akute Niereninsuffizienz nach TAVI.
- e) Nach einer TF-TAVI haben die Patienten mit PH deutlich häufiger an einer postinterventionellen Sepsis gelitten.
- f) In unsere Studie haben die Patienten ohne PH häufiger Blutungskomplikationen gezeigt.
- g) Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer waren signifikant länger bei den Patienten mit PH nach der Durchführung einer TF-TAVI.

## 8. Literaturverzeichnis

- 1 Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9540):1005-1011. doi:10.1016/S0140-6736(06)69208-8.
- 2 Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-1243.
- 3 Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015.
- 4 Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017. doi:10.1093/ehjci/jex223.
- 5 Chambers JB. Aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(1):i11-9. doi:10.1093/ejechocard/jen240.
- 6 Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: Characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart*. 1997;78(5):472-474. doi:10.1136/hrt.78.5.472.
- 7 Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation*. 2000;101(21):2497-2502.
- 8 Kearney LG, Ord M, Buxton BF, et al. Progression of aortic stenosis in elderly patients over long-term follow up. *Int J Cardiol*. 2013;167(4):1226-1231. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.139.
- 9 Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the 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). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):e1-142. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.007.
- 10 Gerds E. Left ventricular structure in different types of chronic pressure overload. *European Heart Journal Supplements*. 2008;10(suppl\_E):E23-E30. doi:10.1093/eurheartj/sun015.
- 11 Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The Natural History and Rate of Progression of Aortic Stenosis. *Chest*. 1998;113(4):1109-1114. doi:10.1378/chest.113.4.1109.
- 12 Buck T, Breithardt O-A, Faber L, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2009;4(S1):3-51. doi:10.1007/s11789-009-0051-6.
- 13 Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Kardiologe*. 2016;10(5):282-300. doi:10.1007/s12181-016-0082-4.

- 14 Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
- 15 Eggebrecht H, Mehta RH. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in Germany 2008-2014: on its way to standard therapy for aortic valve stenosis in the elderly? *EuroIntervention*. 2016;11(9):1029-1033. doi:10.4244/EIJY15M09\_11.
- 16 Rougé A, Huttin O, Aslam R, et al. Mid-term results of 150 TAVI comparing apical versus femoral approaches. *J Cardiothorac Surg*. 2015;10:147. doi:10.1186/s13019-015-0360-4.
- 17 Li X, Kong M, Jiang D, Dong A. Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:168. doi:10.1186/1749-8090-8-168.
- 18 Schymik G, Wurth A, Bramlage P, et al. Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8(1). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000761.
- 19 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- 20 Aragam JR, Folland ED, Lapsley D, Sharma S, Khuri SF, Sharma G. Cause and impact of pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis on operative mortality for aortic valve replacement in men. *Am J Cardiol*. 1992;69(16):1365-1367. doi:10.1016/0002-9149(92)91239-Z.
- 21 Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichini F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000;85(2):204-208.
- 22 Johnson LW, Hapanowicz MB, Buonanno C, Bowser MA, Marvasti MA, Parker FB. Pulmonary hypertension in isolated aortic stenosis. Hemodynamic correlations and follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95(4):603-607.
- 23 Silver K, Aurigemma G, Krendel S, Barry N, Ockene I, Alpert J. Pulmonary artery hypertension in severe aortic stenosis: Incidence and mechanism. *Am Heart J*. 1993;125(1):146-150. doi:10.1016/0002-8703(93)90067-J.
- 24 Rassi AN, Pibarot P, Elmariah S. Left ventricular remodelling in aortic stenosis. *Can J Cardiol*. 2014;30(9):1004-1011. doi:10.1016/j.cjca.2014.04.026.
- 25 O'Connor K, Magne J, Rosca M, Piérard LA, Lancellotti P. Left atrial function and remodelling in aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(4):299-305. doi:10.1093/ejechocard/jer006.
- 26 JE Dalen, L Dexter, IS Ockene, J Carlson. Precapillary pulmonary hypertension: its relationship to pulmonary venous hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*;1974:pp. 207-218. <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2441359&blobtype=pdf>.
- 27 Calin A, Mateescu AD, Rosca M, et al. Left atrial dysfunction as a determinant of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1939-1947. doi:10.1007/s10554-017-1211-2.

- 28 Ahn H-S, Chang S-A, Kim H-K, et al. Determinants of pulmonary hypertension development in moderate or severe aortic stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(8):1519-1528. doi:10.1007/s10554-014-0498-5.
- 29 Lancellotti P, Magne J, Donal E, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 2012;126(7):851-859. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427.
- 30 Mutlak D, Aronson D, Carasso S, Lessick J, Reisner SA, Agmon Y. Frequency, determinants and outcome of pulmonary hypertension in patients with aortic valve stenosis. *Am J Med Sci*. 2012;343(5):397-401. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182309431.
- 31 Roselli EE, Abdel Azim A, Houghtaling PL, Jaber WA, Blackstone EH. Pulmonary hypertension is associated with worse early and late outcomes after aortic valve replacement: implications for transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144(5):1067-1074.e2. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.08.029.
- 32 Melby SJ, Moon MR, Lindman BR, Bailey MS, Hill LL, Damiano RJ. Impact of pulmonary hypertension on outcomes after aortic valve replacement for aortic valve stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(6):1424-1430. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.02.028.
- 33 Gosain P, Larrauri-Reyes M, Mihos CG, Escolar E, Santana O. Aortic and/or mitral valve surgery in patients with pulmonary hypertension performed via a minimally invasive approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(5):668-670. doi:10.1093/icvts/ivw019.
- 34 Zlotnick DM, Ouellette ML, Malenka DJ, et al. Effect of preoperative pulmonary hypertension on outcomes in patients with severe aortic stenosis following surgical aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2013;112(10):1635-1640. doi:10.1016/j.amjcard.2013.07.025.
- 35 Gutmann A, Kaier K, Reinecke H, et al. Impact of pulmonary hypertension on in-hospital outcome after surgical or transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2017. doi:10.4244/EIJ-D-16-00927.
- 36 Magne J, Mohty D, Piccardo A, et al. Impact of Pulmonary Hypertension on Outcome in Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(7):542-550. doi:10.1007/s00392-017-1085-2.
- 37 Schewel D, Schewel J, Martin J, et al. Impact of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on pulmonary hyper-tension and clinical outcome in patients with severe aortic valvular stenosis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(2):164-174. doi:10.1007/s00392-014-0772-5.
- 38 Barbash IM, Escarcega RO, Minha S, et al. Prevalence and impact of pulmonary hypertension on patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1435-1442. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.022.
- 39 Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(2):240-247. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000482.
- 40 Ruparelia N, Latib A, Buzzatti N, et al. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center (The Milan Experience). *Am J Cardiol*. 2016;117(5):813-819. doi:10.1016/j.amjcard.2015.12.014.
- 41 D'Ascenzo F, Conrotto F, Salizzoni S, et al. Incidence, predictors, and impact on prognosis of systolic pulmonary artery pressure and its improvement after transcatheter aortic valve implantation: a multicenter registry. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(2):114-119.

- 42 Tang M, Liu X, Lin C, et al. Meta-Analysis of Outcomes and Evolution of Pulmonary Hypertension Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017;119(1):91-99. doi:10.1016/j.amjcard.2016.09.015.
- 43 Hosseinian L. Pulmonary hypertension and noncardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(4):1064-1074. doi:10.1053/j.jvca.2013.11.017.
- 44 Kennedy JLW, LaPar DJ, Kern JA, et al. Does the Society of Thoracic Surgeons risk score accurately predict operative mortality for patients with pulmonary hypertension? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):631-637. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.07.055.
- 45 Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):882. doi:10.1016/S0195-668X(02)00799-6.
- 46 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x.
- 47 Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42(5):S45-60. doi:10.1093/ejcts/ezs533.
- 48 Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open.* 2017;7(9):e016321. doi:10.1136/bmjopen-2017-016321.
- 49 Tsapenko MV, Tsapenko AV, Comfere TB, Mour GK, Mankad SV, Gajic O. Arterial pulmonary hypertension in noncardiac intensive care unit. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):1043-1060.
- 50 Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-975. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- 51 Barbash IM, Escarcega RO, Minha S, et al. Prevalence and impact of pulmonary hypertension on patients with aortic stenosis who underwent transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2015;115(10):1435-1442. doi:10.1016/j.amjcard.2015.02.022.
- 52 Czerwińska-Jelonkiewicz K, Michałowska I, Witkowski A, et al. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risk and long-term results. *J Thromb Thrombolysis.* 2014;37(4):490-498. doi:10.1007/s11239-013-0996-7.
- 53 Lindman BR, Zajarias A, Maniar HS, et al. Risk stratification in patients with pulmonary hypertension undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Heart.* 2015;101(20):1656-1664. doi:10.1136/heartjnl-2015-308001.
- 54 Diehl P, Aleker M, Helbing T, et al. Increased platelet, leukocyte and endothelial microparticles predict enhanced coagulation and vascular inflammation in pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31(2):173-179. doi:10.1007/s11239-010-0507-z.

- 55 Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12(6):1446-1449.
- 56 Tournier A, Wahl D, Chaouat A, et al. Calibrated automated thrombography demonstrates hypercoagulability in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Thromb Res*. 2010;126(6):e418-22. doi:10.1016/j.thromres.2010.08.020.
- 57 Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, et al. Impact of postoperative acute kidney injury on clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis of 5,971 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;86(3):518-527. doi:10.1002/ccd.25867.
- 58 Liao Y-B, Deng X-X, Meng Y, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation-- a systematic review and meta-analysis. *EuroIntervention*. 2016. doi:10.4244/EIJ-D-15-00254.
- 59 Munoz-Garcia AJ, Munoz-Garcia E, Jimenez-Navarro MF, et al. Clinical impact of acute kidney injury on short- and long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the CoreValve prosthesis. *J Cardiol*. 2015;66(1):46-49. doi:10.1016/j.jjcc.2014.09.009.
- 60 Schnabel RB, Seiffert M, Wilde S, et al. Kidney injury and mortality after transcatheter aortic valve implantation in a routine clinical cohort. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(3):440-447. doi:10.1002/ccd.25588.
- 61 Voigtlander L, Schewel J, Martin J, et al. Impact of kidney function on mortality after transcatheter valve implantation in patients with severe aortic valvular stenosis. *Int J Cardiol*. 2015;178:275-281. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.172.
- 62 Barbanti M, Latib A, Sgroi C, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation with self-expanding CoreValve prosthesis: results from a large multicentre Italian research project. *EuroIntervention*. 2014;10(1):133-140. doi:10.4244/EIJV10I1A20.
- 63 Barbanti M, Gulino S, Capranzano P, et al. Acute Kidney Injury With the RenalGuard System in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PROTECT-TAVI Trial (PROphylactic effect of furosemide-induced diuresis with matched isotonic intravenous hydration in Transcatheter Aortic Valve Implantation). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(12):1595-1604. doi:10.1016/j.jcin.2015.07.012.
- 64 Alassar A, Roy D, Abdulkareem N, Valencia O, Brecker S, Jahangiri M. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: incidence, risk factors, and prognostic effects. *Innovations (Phila)*. 2012;7(6):389-393. doi:10.1097/IMI.0b013e3182814e43.
- 65 Saia F, Ciuca C, Taglieri N, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: incidence, predictors and clinical outcome. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1034-1040. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.029.
- 66 Scherner M, Wahlers T. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):1527-1535. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.14.
- 67 Chatani K, Abdel-Wahab M, Wubken-Kleinfeld N, et al. Acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation: Impact of contrast agents, predictive factors, and prognostic importance in 203 patients with long-term follow-up. *J Cardiol*. 2015;66(6):514-519. doi:10.1016/j.jjcc.2015.02.007.
- 68 Gebauer K, Diller G-P, Kaleschke G, et al. The risk of acute kidney injury and its impact on 30-day and long-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Nephrol*. 2012;2012:483748. doi:10.1155/2012/483748.
- 69 Aronson D. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(2):177-189. doi:10.1586/erc.11.193.

- 70 Fiksen-Olsen MJ, Strick DM, Hawley H, Romero JC. Renal effects of angiotensin II inhibition during increases in renal venous pressure. *Hypertension*. 1992;19(2 Suppl):II137-41.
- 71 Kastner PR, Hall JE, Guyton AC. Renal hemodynamic responses to increased renal venous pressure: role of angiotensin II. *Am J Physiol*. 1982;243(3):F260-4. doi:10.1152/ajprenal.1982.243.3.F260.
- 72 Nilsson L, Appel C-F, Hultkvist H, Vánky F. Evaluation of the Valve Academic Research Consortium-2 Criteria for Myocardial Infarction in Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Prospective Observational Study. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0130423. doi:10.1371/journal.pone.0130423.
- 73 Werner N, Zeymer U, Schneider S, et al. Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVI Registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;88(4):644-653. doi:10.1002/ccd.26612.
- 74 Ledwoch J, Franke J, Gerckens U, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):E569-77. doi:10.1002/ccd.24915.
- 75 Ferreira ND, Caeiro D, Adão L, et al. Incidence and predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation with a self-expanding bioprosthesis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2010;33(11):1364-1372. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02870.x.
- 76 Petronio AS, Sinning J-M, van Mieghem N, et al. Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System: The CoreValve Prospective, International, Post-Market ADVANCE-II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(6):837-846. doi:10.1016/j.jcin.2015.02.005.
- 77 Lenders GD, Collas V, Hernandez JM, et al. Depth of valve implantation, conduction disturbances and pacemaker implantation with CoreValve and CoreValve Accutrak system for Transcatheter Aortic Valve Implantation, a multi-center study. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):771-775. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.092.
- 78 Kaneko H, Hoelschermann F, Seifert M, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis using Medtronic new generation self-expanding CoreValve Evolut R. *Heart Vessels*. 2018. doi:10.1007/s00380-018-1236-z.
- 79 Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med*. 2010;104(12):1877-1882. doi:10.1016/j.rmed.2010.05.009.

## 9. Danksagung

Mein Dank gilt zuerst, Herrn PD. Dr. med. Tobias Zeus, meinem Dr. Vater, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation und für die Überlassung dieses interessanten Themas.

Besonders danken möchte ich Frau Dr. med. Stefanie Keymel für ihre konstruktive Unterstützung, geduldige Mitbetreuung und wertvollen Ideen.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. med. Verena Veulemans für ihre wertvolle Hilfe, die eine effiziente Arbeit ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt für meine Familie und Freunde für deren Unterstützung und Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.