

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

Kurz- und Langzeitergebnisse des gecoverten Stents  
nach vaskulärer Leistenkomplikation bei der  
Transkatheter Aortenklappenimplantation

Dissertation

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

vorgelegt von

Paul Maria Ledwig  
(2021)

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

gez.:

Dekan:

Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter:

Prof. Dr. med. Malte Kelm

Zweitgutachter:

Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe

# Kurz- und Langzeitergebnisse des gecoverten Stents nach vaskulärer Leistenkomplikation bei der Transkatheter Aortenklappenimplantation

Abstract von Paul Maria Ledwig

## Hintergrund

Durch die weltweite Etablierung und drastische Expansion der Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) bietet sich heutzutage auch multimorbiden, inoperablen Patienten mit kalzifizierender Aortenklappenstenose (AS) die Möglichkeit eines Aortenklappenersatzes im Gegensatz zu rein konservativen Methoden.

Doch trotz des technischen Fortschrittes und der steigenden Erfahrung in der Durchführung der TAVI sind vaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (VASRC) in diesem Zusammenhang immer noch häufig und beeinflussen das Outcome der Patienten erheblich.

## Patientenkollektiv und Methodik

Von 389 zwischen 2013 und 2015 im Herzzentrum Düsseldorf durchgeführten transfemorale TAVIs kam es bei 51 Patienten zu einer VASRC (13%), von denen 40 Patienten (78%) mit einem gecoverten Stent (CSG) (Fluency®, C. R. Bard Inc., Murray Hill, NJ, 40-80 x 7-12 mm) und 11 Patienten (22%) konservativ auf andere Weise behandelt wurden. Um potentielle Stentfrakturen (StF) und deren hämodynamische Auswirkungen zu detektieren, führten wir bei 29 Patienten ein komplettes *Follow-Up* (FU) mit konsequenter fluoroskopischer Visualisierung sowie weiteren klinischen und funktionsdiagnostischen Untersuchungen der Stents durch.

## Ergebnisse

Unsere Analysen konzentrierten sich dabei kurzfristig auf den sofortigen Erfolg der Blutungskontrolle und mittel- bis langfristig auf funktionelle sowie strukturelle Parameter der Stents mit einem FU von 6 bis 12 Monaten (im Mittel 334±188 Tage). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Implantation eines CSG in die beschädigte Arterie zu einer sofortigen und vollständigen Blutungskontrolle führte (100%) und weder eine Nachdilatation des Stents noch eine blutkontrollierende Ballondilatation nötig waren. Wir konnten demonstrieren, dass StF in 14% (n=4) der implantierten CSG gefunden werden können und dass diese mit einer uneingeschränkten Funktionalität und ohne flusslimitierende Stenosen einhergehen.

## Schlussfolgerung

Vor allem in Bezug auf die Indikationserweiterung des interventionellen Aortenklappenersatzes in niedrigere Risikokollektive und somit der Erwartung eines jüngeren und mobileren TAVI-Kollektivs muss geklärt werden, ob eine routinemäßige Implantation eines CSG als *bail-out* Prozedur bei Blutungskomplikationen über den unbestreitbaren Vorteil der unmittelbaren Blutungskontrolle hinaus zusätzliche langfristige Nachteile (z.B. Fraktur-bedingte (Re-) Stenosen / Instent-Thrombosen) mit sich bringt.

Daher sollten auch zukünftig funktionelle sowie strukturelle Parameter der CSG auf Grundlage unserer Daten in prospektiven, randomisierten Studien beurteilt werden.

# Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR\*

Abstract from Paul Maria Ledwig

## Background

Vascular access site-related complications are frequent in the context of transfemoral transcatheter aortic valve replacement (TAVR). The implantation of a covered stent graft is an effective treatment option for bleeding control. However, the external iliac and common femoral arteries are exposed to flexion of the hip joint. Therefore, stent compression and stent/strut fractures may occur, facilitating stent occlusion.

## Patients and methods

In all 389 patients who received transfemoral TAVR from 2013–2015 at the Duesseldorf Heart Centre, we monitored the management of vascular access site-related complications. Our analyses focused on immediate technical success and bleeding control, primary patency, and the occurrence of stent/strut fractures after six to 12 months of follow-up.

## Results

Vascular access site-related complications occurred in 13% (n=51), whereof in 11 patients, the bleeding was successfully managed by prolonged compression or balloon catheter. In 40 out of 51 patients, a covered stent graft was implanted in the common femoral artery, leading to 100% immediate bleeding control. After a mean follow-up of 334±188 days, 28 stents out of 29 patients with completed follow-up (excluding e. g. death) were without flow-limiting stenosis (primary patency 97%) or relevant stent compression (diameter pre/ post 8.6/8.1 mm, p=0.048, late lumen loss 1.1±0.2 mm, mean flow velocity 92±34 cm/s). In four asymptomatic patients, stent/strut fractures were detected (14%) without flow-limiting stenosis.

## Conclusions

The implantation of a covered stent graft is highly effective and safe to control vascular access site-related complications after TAVR. Stent/strut fractures in the flexible segment of the common femoral artery may occur, as consequently verified by X-ray visualization, but show no impairment on flow or clinical parameters after six to 12 months.

\* Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen und Akronyme</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1. Aortenklappenstenose (AS).....	9
1.1.1. Definition.....	9
1.1.2. Epidemiologie.....	13
1.1.3. Ätiologie.....	15
1.1.4. Pathogenese.....	16
1.1.5. Klinik.....	17
1.1.6. Diagnostik.....	17
1.1.7. Therapie.....	20
1.1.7.1. Indikation.....	20
1.1.7.2. Konservative Therapie.....	21
1.1.7.3. Medikamentöse Therapie.....	23
1.1.7.4. Operative Therapie.....	23
1.1.7.5. Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI).....	24
1.1.7.6. Ballon-Aortenvalvuloplastie (BAV).....	25
1.1.8. Indikationsstellung.....	27
1.2. VARC-2-Kriterien.....	28
1.2.1. Intention und Endpunkte.....	28
1.2.2. Häufige intraprozedurale Komplikationen.....	30
1.2.3. Häufige postprozedurale Komplikationen.....	32
1.3. Leistenkomplikation.....	33
1.4. Transfemorale Implantation eines gecoverten Stents.....	34
1.5. Zielsetzung.....	35
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>36</b>
2.1. Patientenkollektiv.....	36
2.2. Methoden und technische Aspekte.....	38
2.2.1. Durchführung des transfemorale Aortenklappenersatzes.....	38
2.2.2. Farbkodierte Dopplersonographie.....	38
2.2.3. Fluoroskopie.....	39
2.2.4. Pneumatische segmentale Pulsoszillographie (P-SPO).....	40
2.2.5. Verwendete Geräte.....	42
2.3. Studiendesign.....	42
2.4. Statistik.....	43
2.5. Ethikkommission.....	44
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>45</b>
3.1. Basischarakteristika.....	45
3.2. Blutungskomplikationen.....	45
3.2.1. Risikofaktoren.....	45
3.2.2. Stentimplantation.....	47
3.2.3. Blutungskontrolle.....	48
3.3. Periinterventioneller Vergleich.....	50
3.4. Postinterventioneller Vergleich.....	52
3.5. Klinische und funktionelle Daten im Langzeit-Follow-Up.....	54
3.6. Stentfrakturen.....	58
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>60</b>
4.1. Entwicklung des Patientenkollektivs für die TAVI.....	63
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>71</b>
<b>6. Anhang</b> .....	<b>72</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>74</b>

## Abkürzungen und Akronyme

Abb.	Abbildung
AFC	Arteria femoralis communis
AÖF	Klappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
BAV	Ballon-Aortenvalvuloplastie
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSG	gecoverter Stent
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
Dpm	mittlerer Druckgradient
dTAH	duale Thrombozytenaggregationshemmung
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EKs	Erythrozytenkonzentrate
ES	<i>EuroSCORE</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
F	French
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
FU	<i>Follow-Up</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobinwert
HKU	Herzkatheteruntersuchung
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LFLG-AS	<i>Low-flow-low-gradient-AS</i>
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
min	Minute
ml	Milliliter
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

o.	oben
o.g.	oben genannte
OR	<i>Odds ratio</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pHT	pulmonale Hypertonie
s.	siehe
StF	Stentfrakturen
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons' risk</i>
SVi	Schlagvolumenindex
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
ta-TAVI	transapikale Transkatheter Aortenklappenimplantation
TEE	transoesophageale Echokardiographie
tf-TAVI	transfemorale Transkatheter Aortenklappenimplantation
TTE	transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
VASRC	vaskuläre Komplikation in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart
Vmax	maximale Flussgeschwindigkeit
vs.	<i>versus</i> (engl.) = gegen
z.B.	zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Aortenklappenstenose (AS)

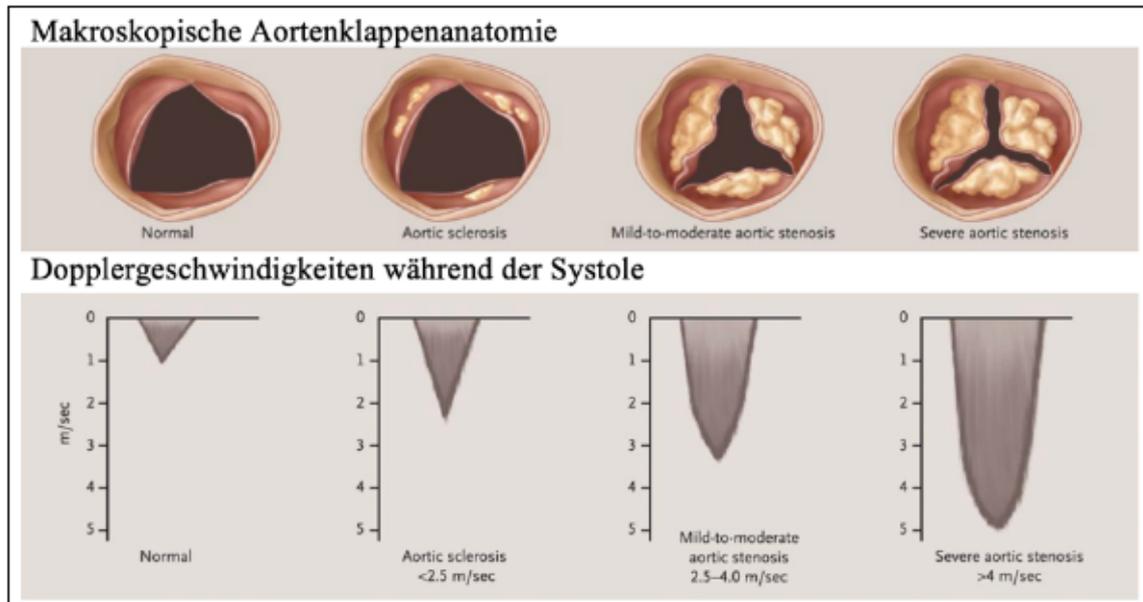
### 1.1.1. Definition

Die Aortenklappenstenose (AS) ist eine kongenitale oder erworbene Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) auf Höhe des Anulus aortae.

Während unter den kongenitalen Vitien die bikuspid angelegte Aortenklappe die häufigste Ursache für die Entstehung einer AS ist [1-4], unterliegt die erworbene Form einer aktiven und multifaktoriellen Ätiologie [5, 6]. Mittel der Wahl zur Diagnostik der AS und deren Schweregrad ist die Doppler-Echokardiographie. Dabei sind die Klappenöffnungsfläche (AÖF), der mittlere Druckgradient (Dpm) und die maximale Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) über der Klappe die entscheidenden Kriterien zur Graduierung des Schweregrads der Stenose [7].

Grundsätzlich ist die Stenose laut geltenden Richtlinien als hochgradig einzustufen, wenn die Klappenöffnungsfläche weniger als  $1 \text{ cm}^2$  misst, der mittlere Druckgradient über der Klappe über  $40 \text{ mmHg}$  liegt oder die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe mehr als  $4 \text{ m/s}$  beträgt [7] (siehe Abbildung (s. Abb.) 1). Voraussetzung für diese Einteilung ist zusätzlich, dass bei erhöhtem Gradienten über der Klappe ( $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ ,  $Dpm \geq 40 \text{ mmHg}$ ) ein erhöhter Fluss (Schlagvolumenindex ( $SV_i$ )  $> 58 \text{ ml/m}^2$ ) über dieser ausgeschlossen oder als irreversibel definiert werden kann. Bei niedrigem Gradienten ( $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ ,  $Dpm < 40 \text{ mmHg}$ ) und einer  $AÖF \leq 1 \text{ cm}^2$  bestimmt ebenso der  $SV_i$  das weitere Vorgehen: während ein normaler  $SV_i$  ( $> 35 \text{ ml/m}^2$ ) eine hochgradige AS unwahrscheinlich macht, muss bei einem niedrigem  $SV_i$  ( $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ ) zusätzlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmt werden. Liegt diese bei  $< 50\%$  und weist im Dobutamin Stressecho eine Flussreserve auf, liegt eine (pseudo-) hochgradige AS vor. Liegt die LVEF bei  $\geq 50\%$  oder weist keine Flussreserve auf, so ist der Calciumscore mittels Computertomographie (CT) zu bestimmen (s. Abb. 2 und 3). Die Befundkonstellation aus  $Dpm < 40 \text{ mmHg}$ ,  $AÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ ,  $LVEF < 50\%$  und  $SV_i \leq 35 \text{ ml/m}^2$  wird als Low-flow-low-gradient-AS (LFLG-AS) bezeichnet.

Die Indikation für einen Aortenklappenersatz ergibt sich aus der Kombination verschiedener Kriterien: zur Entscheidungsfindung trägt nicht nur die Schwere und die bildgebenden Befunde der AS bei, sondern auch die Symptomatik des Patienten. Dies wird im entsprechenden Kapitel genauer erläutert.



**Abb. 1: Krankheitsverlauf bei kalzifizierter Aortenklappenstenose (AS): Verlauf der makroskopischen Aortenklappenmerkmale mit Klappenöffnung und Dopplergeschwindigkeiten während der Systole.**

*Aortic sclerosis* = Aortensklerose; *Mild-to-moderate aortic stenosis* = leicht- bis mittelgradige AS; *Severe aortic stenosis* = Hochgradige AS.

Aus: *Reproduced with permission from Otto CM. N Engl J Med 2008;359:1395–8., Copyright Massachusetts Medical Society.*

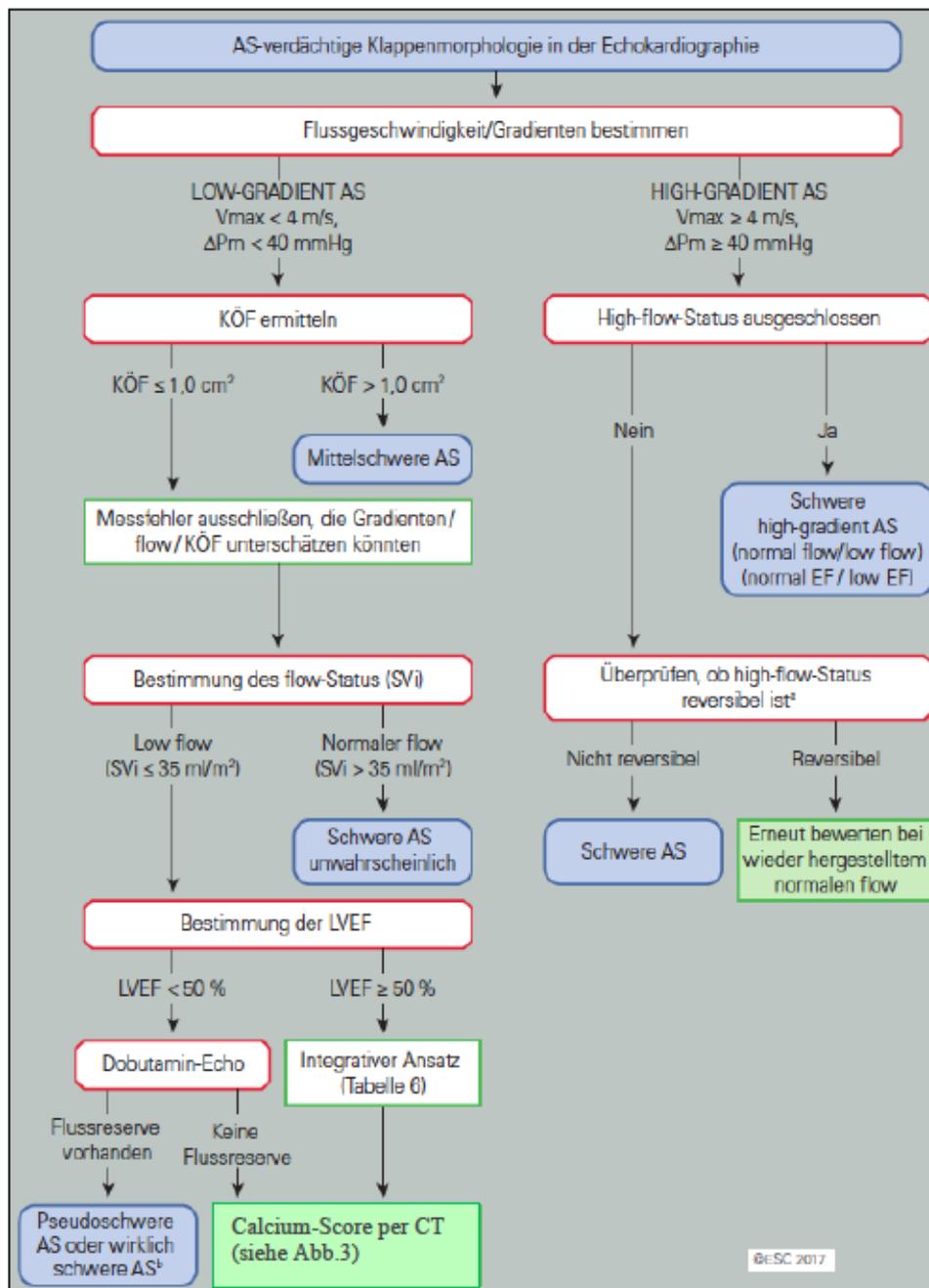


Abb. 2: Schrittweiser integrativer Ansatz zur Beurteilung des AS-Schwere-grades (modifiziert nach Baumgartner et al).

AS = Aortenklappenstenose;  $\Delta P_m$  = mittlerer transvalvulärer Druckgradient;  $V_{max}$  = maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit.; <sup>a</sup> *High-flow* kann reversibel sein bei Zuständen wie Anämie, Hyperthyreose oder arteriovenöser Shunt.; <sup>b</sup> Eine „pseudoschwere“ AS ist definiert durch einen Anstieg der Klappenöffnungsfläche (KÖF) > 1,0 cm<sup>2</sup> mit Normalisierung des transvalvulären Flusses.

Aus: Pocket-Leitlinie: Management von Herzklappenerkrankungen (Version 2017).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2018) ESC/EACTS Pocket Guidelines. Management von Herzklappenerkrankungen, Version 2017. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease". European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx391).

Kriterien	
Klinische Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Typische Symptome ohne andere Erklärung dafür</li> <li>› Ältere Patienten (&gt;70 Jahre)</li> </ul>
Qualitative Daten aus der Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>› LV-Hypertrophie (eine zusätzliche Hypertonieanamnese muss berücksichtigt werden)</li> <li>› Herabgesetzte longitudinale LV-Funktion ohne andere Erklärung</li> </ul>
Quantitative Daten aus der Bildgebung	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Mittlerer Druckgradient 30–40 mmHg<sup>a</sup></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› KÖF <math>\leq 0,8 \text{ cm}^2</math></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Low-flow (SVI <math>&lt; 35 \text{ ml/m}^2</math>) bestätigt durch andere Verfahren als die übliche Dopplertechnik (LVOT-Messung mittels 3D-TEE oder-MSCT; CMR, invasive Daten)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Calcium-Score mittels MSCT<sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwere Aortenstenose sehr wahrscheinlich: Männer <math>\geq 3000</math>; Frauen <math>\geq 1600</math></li> <li>Schwere Aortenstenose wahrscheinlich: Männer <math>\geq 2000</math>; Frauen <math>\geq 1200</math></li> <li>Schwere Aortenstenose unwahrscheinlich: Männer <math>&lt; 1600</math>; Frauen <math>&lt; 800</math></li> </ul> </li> </ul>

©ESC 2017

Abb. 3: Kriterien, die bei Patienten mit Klappenöffnungsfläche (KÖF)  $< 1,0 \text{ cm}^2$  und mittleren Druckgradienten  $< 40 \text{ mmHg}$  bei erhaltener Ejektionsfraktion die Wahrscheinlichkeit einer schweren Aortenstenose erhöhen (modif. nach Baumgartner et al.).

LV(OT) = linksventrikulär(er) Ausflusstrakt); <sup>a</sup> Hämodynamik gemessen beim normotensiven Patienten; TEE = transoesophageale Echokardiographie;

MSCT = Mehrschichtcomputertomographie; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie;

<sup>b</sup> Angegebene Werte in willkürlichen Einheiten unter Verwendung des Agatston Verfahrens zur Quantifizierung der Klappenverkalkung.

Aus: Pocket-Leitlinie: Management von Herzklappenerkrankungen (Version 2017).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2018) ESC/EACTS Pocket Guidelines. Management von Herzklappenerkrankungen, Version 2017. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease". European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx391).

### 1.1.2. Epidemiologie

Die kalzifizierende AS ist die am häufigsten erworbene Herzklappenerkrankung in den westlichen Ländern. Sie nimmt klinische Ressourcen heute schon in großem Maße in Anspruch und ihr klinischer Einfluss wird aufgrund der alternden westlichen Population voraussichtlich stetig zunehmen [8, 9].

Der Prozess der progressiven Kalzifizierung entsteht dabei überwiegend auf einer anatomisch trikuspid oder einer kongenital bikuspid angelegten Aortenklappe.

Die bikuspidale Anlage stellt in diesem Zusammenhang einen erheblichen Risikofaktor für die Entstehung einer Pathologie der Aortenklappe und vor allem deren Stenose dar:

- die Mehrheit der Menschen mit einer Bikuspidie entwickelt im Laufe ihres Lebens eine solche Pathologie [1-4].
- Nahezu 50% der verkalkten und chirurgisch ersetzten Aortenklappen sind bikuspid angelegt, obwohl die Prävalenz dieses kongenitalen Vitiums lediglich 0,5 - 1% beträgt [4].
- Die kalzifizierende Stenose bei bikuspidaler Klappe entsteht 1 bis 2 Dekaden früher als bei trikuspidaler Anlage [4].

Die Aortensklerose, welche die präklinische Phase der kalzifizierenden Klappenerkrankung darstellt, ist definiert durch einen arteriosklerotisch bedingten Umbau der Aortenwand beziehungsweise (bzw.) Verdickung und beginnende Kalzifizierung der Aortenklappe. In dieser Phase kommt es noch nicht zu einer signifikanten Obstruktion des LVOT und die maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe liegt unter 2,5 m/s [10].

Die Prävalenz dieses Stadiums nimmt mit dem Alter deutlich zu: sie wird auf 25% der über 65-jährigen und auf 50% der über 85-jährigen Bevölkerung geschätzt [11-13].

Die Progressionsrate hin zu einer klinisch relevanten AS liegt in diesem Patientenkollektiv bei 1,8 – 1,9% pro Jahr [11].

Die Prävalenz der kalzifizierenden AS in der westlichen Welt wird letztendlich auf 0,4% in der Gesamtpopulation und auf 1,7% in der Population der über 65-Jährigen geschätzt [8]. Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Prävalenz der hochgradigen AS stark an: bei Menschen ab dem 75. Lebensjahr liegt sie bei circa 3,4%. Von diesen Patienten zeigen 75% mit dieser Erkrankung assoziierte Symptome [14].

Der führende klinische Einfluss der AS ist ebenfalls durch die Euro Heart Survey belegt: Unter allen Patienten mit einer nativen Klappenerkrankung, die im Krankenhaus aufgenommen und behandelt wurden, liegt die Prävalenz der kalzifizierenden AS bei 34% und die der Mitralklappeninsuffizienz bei 25%.

47% aller Patienten, die aufgrund einer Klappenerkrankung operiert wurden, wiesen eine AS auf. Bei lediglich 14% war die Mitralklappeninsuffizienz der Grund für die Operation an jener Herzklappe [15].

Aufgrund der alternden Bevölkerung und des Mangels an Präventionsmöglichkeiten wird erwartet, dass der klinische Einfluss der kalzifizierenden AS innerhalb der nächsten Dekaden weiterhin stark zunimmt. Schätzungen, die auf aktuellen Prävalenzen und Prognosen beruhen, sagen dem Kollektiv der über 70- oder 75-jährigen Patienten einen 2- bis 3-fachen Anstieg dieser Erkrankung voraus [14, 16, 17] (s. Abb. 4).

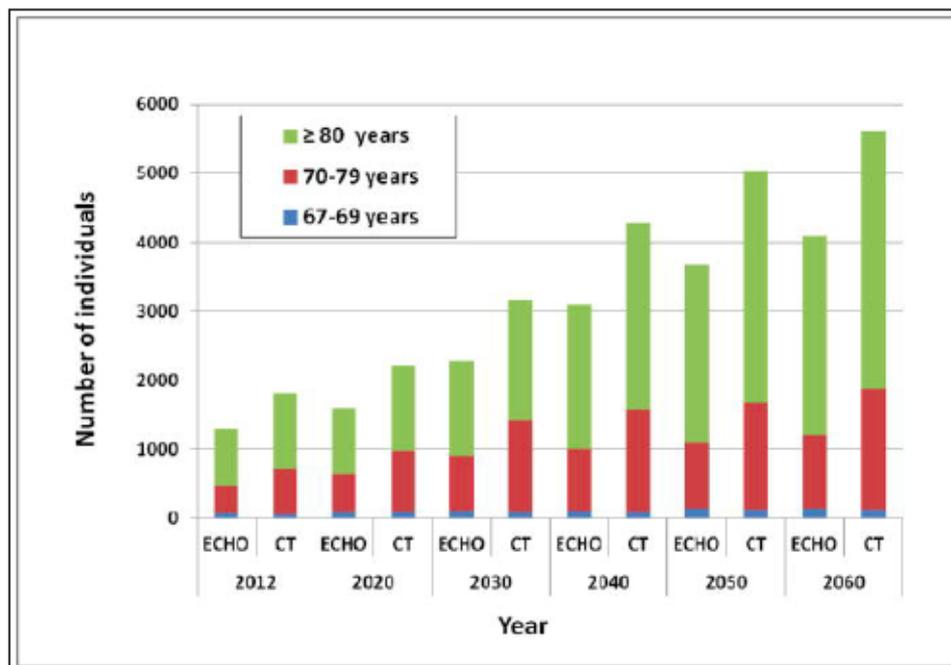


Abb. 4: Geschlechterkombinierte Prävalenz der Personen im Alter von  $\geq 67$  Jahren mit Prognose der schweren Aortenstenose basierend auf der Diagnostik durch Echokardiographie (ECHO) und Computertomographie (CT) in Island.

*Number of individuals* = Anzahl an Personen; *year/s* = Jahr/e.

Aus: Danielsen, R., et al., *The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavik study*. Int J Cardiol, 2014. 176(3): p. 916-22.

Copyright © 2014 Elsevier Ireland Ltd. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1.1.3. Ätiologie

Für eine lange Zeit wurde die Ätiologie der kalzifizierenden AS als zeitabhängiger, degenerativer Prozess verstanden, der sich unabhängig von der Aortensklerose vollzieht und der passiven Calciumablagerung unterliegt.

Heutzutage belegen jedoch klinische und histopathologische Daten, dass diese beiden Entitäten verschiedene Stadien desselben Prozesses sind und einer aktiven und multifaktoriellen Ätiologie unterliegen:

die Ablagerung von Lipoproteinen führt initial zu einer Verdickung der Klappe. Über den mechanischen Stress, die chronische Inflammation mit endothelialer Dysfunktion und die aktive Kalzifizierung der Taschen kommt es letztendlich zu einer progressiven Reduktion der Klappenöffnungsfläche und somit zu einer hämodynamisch relevanten Stenose [5, 6].

Verschiedene Studien zeigen dabei eine Relation der kalzifizierenden Klappenerkrankung zu dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren wie hohes Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und positivem Raucherstatus, welche allesamt den Prozess der Arteriosklerose regulieren [13, 18-24]. Es gibt somit einen direkten Zusammenhang zwischen valvulärer Kalziumablagerung und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und Events [24-27].

Die valvuläre Kalzifizierung wurde als Manifestation der generalisierten Arteriosklerose mit gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen identifiziert [25, 28-34]. In Anbetracht dieser Tatsache wird sie heutzutage als ein aktiver, hochkomplexer Prozess mit systemischer Ätiologie verstanden, in dem biochemische, immunologische und genetische Faktoren miteinander interagieren [35].

Dieser komplexe Prozess lässt sich grob in folgende Phasen einteilen:

Initiierung, endotheliale Dysfunktion, Ablagerung von Lipoproteinen, oxidativer Stress und inflammatorische Antwort.

Diese Phasen beeinflussen sich gegenseitig und führen schließlich zur Fibrosierung und progressiven Kalzifizierung der Aortenklappe [36] (s. Abb. 1).

Die rheumatisch bedingte AS resultiert aus einer unbehandelten Infektion mit Streptokokken der Gruppe A [37]. Während sie zu Beginn des 20. Jahrhunderts die

Mehrzahl der Ursachen für Erkrankungen des Klappenapparates ausmache, spielt sie heute in den westlichen Ländern aufgrund der antimikrobiellen Therapiemöglichkeiten eine untergeordnete Rolle [38].

In Entwicklungsländern, zum Beispiel (z.B.) der urbanen Bevölkerung von Südafrika, zeigen Studien immer noch eine hohe Inzidenz (36%) an rheumatisch bedingten Herzerkrankungen [39].

Die Ätiologie der strukturellen Klappenerkrankungen ist dabei in 72% rheumatisch und in 21% degenerativ bedingt [39].

#### 1.1.4. Pathogenese

Die Stenose der Aortenklappe resultiert als Verengung des LVOT in einer erhöhten systolischen Druckbelastung des linken Ventrikels. Diese führt kompensatorisch zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten mit interstitieller Fibrose und einem koordinierten Wachstum des Herzens [40]. Auf diese Weise und durch die Bildung neuer Sarkomere in den Myozyten gelingt es dem Herz, den erhöhten Druckgradient zu überwinden und zunächst eine normale Ejektionsfraktion aufrechtzuerhalten.

Mit steigender Hypertrophie und wachsendem transmuralen Druck des linken Ventrikels kommt es zu einem erhöhten Widerstand in den Koronararterien, was in einer Reduktion der koronaren Flussreserve resultiert [41, 42]. Dadurch entsteht vor allem unter Belastung ein Missverhältnis zwischen myokardialen Sauerstoffverbrauch und -angebot. Dies stellt einen entscheidenden Faktor in der Entstehung myokardialer Ischämien dar, welche häufig mit dem Auftreten von Symptomen, vor allem Dyspnoe, Schwindel und Angina Pectoris, verbunden sind. Das repetitive Auftreten dieser subendothelialen Ischämien führt zur Apoptose von Myozyten und der Entwicklung einer myokardialen Fibrose. Durch das Voranschreiten der Klappenstenose und der myokardialen Fibrose mit resultierender verminderter Relaxationsfähigkeit des hypertrophen Myokards kommt es rasch zu einer diastolischen Dysfunktion.

Im Endstadium der Erkrankung sinkt letztendlich aufgrund der beschriebenen Pathologien die LVEF. Aus der reduzierten Dehnbarkeit des Ventrikels sowie der gesteigerten enddiastolischen Füllung resultiert im Verlauf eine Volumenbelastung mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken, oft sekundär begleitet von einer pulmonalen Hypertonie. Es entsteht eine linksventrikuläre Dilatation mit Folge einer

abrupt ansteigenden, linksventrikulären Wandspannung, dessen Resultat die kardiale Dekompensation ist.

#### 1.1.5. Klinik

Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AS bleiben häufig lange symptomfrei, da die hämodynamischen Auswirkungen vor allem bei reflektiver, teils unbewusster körperlicher Schonung gering ausfallen.

Symptomatische Patienten fallen in der körperlichen Untersuchung und anamnestisch zunächst durch die die Entwicklung von Allgemeinsymptomen wie Schwächegefühl und Einschränkung der körperlichen Aktivität auf. Im fortgeschrittenen Stadium mit hämodynamisch deutlicher Relevanz können sich die Symptome Dyspnoe, Schwindel, Angina Pectoris und Synkope durch zerebrale Minderperfusion ergeben.

Die große Mehrheit der Patienten, die für eine genauere Diagnostik an spezialisierte Ärzte überwiesen wird, fällt im Vorhinein klinisch auf.

In einigen Fällen wird die Verkalkung bzw. Stenose der Aortenklappe jedoch bei Patienten entdeckt, bei denen die Echokardiographie ursprünglich einer anderen Indikation galt. Dadurch steht diese Diagnose schon früh vor dem Auftreten erster Symptome fest und die Patienten können im Verlauf begleitet und regelmäßig untersucht werden, bis dann gegebenenfalls die Indikation zum elektiven Aortenklappenersatz besteht.

#### 1.1.6. Diagnostik

##### Anamnese und körperliche Untersuchung:

Erste Hinweise auf das Vorliegen einer AS liefern die Anamnese und körperliche Untersuchung, die oben genannte (o.g.) Symptome zeigen können.

Bei der Auskultation des Herzens stellt sich die AS als ein spindelförmiges Systolikum dar, welches durch die erhöhte Flussgeschwindigkeit über der Klappe mit resultierenden Turbulenzen entsteht und häufig bis in die Arteria carotis fortgeleitet wird.

### Echokardiographie:

Der Goldstandard zur Diagnose der AS ist die transthorakale Echokardiographie (TTE) mit Doppler-Duplex-Sonographie, welche Aufschluss über die Anatomie und Beschaffenheit der Herzklappen sowie über Blutfluss-Parameter gibt [49]. Sie dient zudem der genauen Beurteilung des linken Ventrikels, dessen Größe und Funktion starke prognostische Parameter sind. Zur Diagnose und Graduierung der AS gehören die Beurteilung der Anatomie und Morphologie der Klappe, ihr hämodynamischer Einfluss, die Auswirkung des durch Volumenbelastung erhöhten Druckes auf den linken Ventrikel sowie der symptomatische Status des Patienten [10, 43].

Mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE) lässt sich eine direkte planimetrische Messung der Klappenöffnungsfläche durchführen [53]. Sie sollte eingesetzt werden, wenn die TTE am Patienten eine unzureichende Qualität liefert oder wenn der Verdacht auf Thromben, Endokarditis oder Dysfunktion einer Klappenprothese besteht. Intraprozedural wird die TEE genutzt, um den perkutanen Mitral- und Aortenklappenersatz zu leiten und die Ergebnisse aller chirurgischen und perkutanen Klappeninterventionen zu beurteilen, vor allem, wenn Komplikationen auftreten [7].

Die mittlerweile etablierte zusätzliche 3D-Funktion kann genutzt werden, um die Größe des Aortenklappenannulus zu messen. Sie bedarf jedoch der ausreichenden Erfahrung des Diagnostikers und einer guten Schallqualität.

### Herzkatheteruntersuchung:

Obwohl die TTE sehr gut geeignet ist, um die erforderlichen Parameter zu eruieren, stellt die Herzkatheteruntersuchung (HKU) eine wichtige Option für diejenigen Patienten dar, bei denen die Graduierung und Beurteilung der hämodynamischen Auswirkung der Stenose aufgrund un schlüssiger oder widersprüchlicher Ergebnisse in der TTE nicht sicher bestimmt werden können [44]. Da diese invasive Diagnostik jedoch eine erhöhte Komplikationsrate besonders in Bezug auf Blutungen und zerebrale Embolien aufweist [45], sollte ihre Indikation restriktiv und nur bei Patienten gestellt werden, bei denen sich durch eine Änderung im Schweregrad das therapeutische Management ändert (konservativ gegen interventionell).

### Mehrschicht-Computertomographie (MSCT)

Die MSCT trägt zur Graduierung der Klappenerkrankung, vor allem der AS [54, 55], sowie zur Beurteilung der Aortenklappe und -wurzel, der Größe und Form des

Aortenklappenanulus mit dessen Abstand zu den Koronarostien und der Anatomie von Herz, Thorax und thorakaler Aorta bei [7]. Zudem lässt sich mit ihr der vor allem für die Graduierung der LFLG-AS entscheidende Calciumscore verlässlich quantifizieren [46-48]. Dieser Score stellt die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer hochgradigen AS anhand der Kalkbelastung dar:

- |   |   |
|---|---|
| 1.) Hochgradige AS sehr wahrscheinlich: | männlich $\geq 3000$ ; weiblich $\geq 1600$ |
| 2.) Hochgradige AS wahrscheinlich:      | männlich $\geq 2000$ ; weiblich $\geq 1200$ |
| 3.) Hochgradige AS unwahrscheinlich:    | männlich $< 1600$ ; weiblich $< 800$        |

Eine fast unerlässliche Rolle nimmt die MSCT in der präinterventionellen Evaluation von Patienten ein, die für eine transkatheter Intervention bestimmt sind, allen voran die transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI). Hierbei sind die Beurteilung der verschiedenen Zugangswege mit ihren minimalen luminalen Durchmessern und der arteriosklerotischen Plaquebelastung, sowie das Vorhandensein von Aneurysmen und Thromben essentiell [7].

#### Magnetresonanztomographie (MRT)

Mittels MRT lassen sich besonders gut die Klappenöffnungsfläche und somit der Schweregrad der Pathologie bestimmen. Zudem ist sie sehr gut geeignet, um unabhängig vom Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung das Volumen der Ventrikel, die systolische Funktion, Anomalien an der Aorta ascendens und eine myokardiale Fibrose zu beurteilen. Bei diagnostischen Vorteilen der MRT im Bereich von Weichteilstrukturen und funktionellen Parametern ist diese der MSCT in Bezug auf die Bewertung von Gefäßgrößen und deren Kalkbelastung unterlegen [7].

#### Biomarker:

Im Blut vorhandene Biomarker können hilfreich sein, um den Schweregrad der Stenose und ihre Progression sowie ihre Auswirkung vor allem auf den linken Ventrikel einzuschätzen. So gibt es zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von B-Typ natriuretischem Peptid und der *New York Heart Association (NYHA)* Klassifikation [56], wodurch dieses Peptid vor allem bei der AS zur Risikostratifizierung und Zeitplanung einer Intervention dient und bei wiederholt dreifach erhöhtem Level die Indikation zum Aortenklappenersatz rechtfertigen kann [7].

### 1.1.7. Therapie

#### 1.1.7.1. Indikation

Eine grundlegende und definitive Indikation für einen Aortenklappenersatz (Klasse I, Level B) besteht bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS und einem erhöhten Druckgradienten über der Klappe (mittlerer Druckgradient  $\geq 40$  mmHg oder maximale Flussgeschwindigkeit über der Klappe  $\geq 4$  m/s) [7]. Die einzige Ausnahme stellen Patienten dar, die aufgrund schwerer Komorbiditäten eine Überlebenserwartung von unter einem Jahr haben oder bei denen aufgrund ihrer generellen Verfassung nicht von einer Verbesserung der Lebensqualität oder des Überlebens ausgegangen werden kann [7].

Eine weitere Indikation (Klasse I, Level C) besteht bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen LFLG-AS mit reduzierter LVEF ( $< 50\%$ ) und dem Beweis einer Flussreserve (Erhöhung des Schlagvolumens  $> 20\%$ ). Diesen erbringt die Dobutamin-Stress-Echokardiographie, mit welcher sich eine wahre hochgradige Stenose von einer pseudo-hochgradigen AS unterscheiden lässt. Bei letzterer vergrößert sich unter der Belastung die Klappenöffnungsfläche auf  $> 1 \text{ cm}^2$  und es kommt zu einer Normalisierung der Ejektionsfraktion [49]. Tritt der Fall ein, dass bei der LFLG-AS mittels Stress-Echokardiographie keine Flussreserve gezeigt werden kann, muss die Indikation gut bedacht sein. Sie besteht dann nur, wenn die MSCT aufgrund des Calciumscores (männlich  $\geq 2000$ ; weiblich  $\geq 1200$ ) die Diagnose der hochgradigen AS bestätigt (Klasse IIa, Level C) [7]. Auch wenn bei dieser Konstellation ein höheres operatives Mortalitätsrisiko besteht, konnte gezeigt werden, dass ein Ersatz der Klappe zu einer Verbesserung der Ejektionsfraktion und des klinischen Status des Patienten beiträgt [49, 50].

Bei asymptomatischen Patienten erfordert die Entscheidung zur Operation an der Herzklappe eine noch gründlichere und kritischere Abwägung zwischen Nutzen und Risiko. Die derzeitige Studienlage bietet hier noch keine ausreichenden Daten, um eine uneingeschränkte Empfehlung zum chirurgischen Aortenklappenersatz zu geben, auch bei Patienten mit der Diagnose einer hochgradigen AS [51, 52]. Während die TAVI bei asymptomatischen Patienten nicht empfohlen ist, besteht die Indikation (Klasse I, Level C) zum frühelektiven chirurgischen Aortenklappenersatz bei diesem Kollektiv bei einer hochgradigen AS mit 1.) systolischer linksventrikulärer Dysfunktion, welche nicht durch andere Pathologien hervorgerufen wurde, oder 2.) pathologischem Stresstest, welcher

Symptome des Patienten bei körperlicher Anstrengung aufdeckt, die sicher auf die AS zurückzuführen sind [7, 53, 54].

#### 1.1.7.2. Konservative Therapie

Die konservative Therapie ist indiziert bei asymptomatischen Patienten mit leicht- bis hochgradiger AS, insofern keine LVEF < 50%, kein pathologischer Stresstest (Auftreten von Symptomen oder Abfall des Blutdruckes unter die *Baseline*) oder keiner der folgenden Risikofaktoren vorliegt:  $V_{max}$  über der Klappe > 5,5 m/s; hochgradig kalzifizierte Aortenklappe mit einer Progression der  $V_{max} \geq 0,3$  m/s pro Jahr; dreifach erhöhte Neurohormone oder B-Typ natriuretisches Peptid mit Ausschluss anderer Ursachen, schwere pulmonale Hypertonie (pHT; systolischer pulmonaler Druck > 60 mmHg) [7]. Sie sieht regelmäßige Verlaufsuntersuchungen in kurzen Intervallen sowie eine ausführliche Informationsvermittlung an den Patienten vor, da die Progredienztendenz vor allem bei der altersbedingt degenerativen AS äußerst schwer zu kalkulieren ist. Asymptomatische Patienten müssen die Bedeutung und Wichtigkeit von Verlaufsuntersuchungen und Symptomen kennen und sich beim Auftreten dieser umgehend vorstellen.

Bei hochgradiger AS sollten die Patienten mindestens alle sechs Monate in Bezug auf neu aufgetretene Symptome oder Veränderungen in der Echokardiographie und dem Level an Biomarkern reevaluiert werden. Bei milderem Grad der AS sollte die Verlaufskontrolle jährlich und bei jungen Patienten mit leichtgradiger AS und geringer Kalzifikation alle zwei bis drei Jahre stattfinden [7].

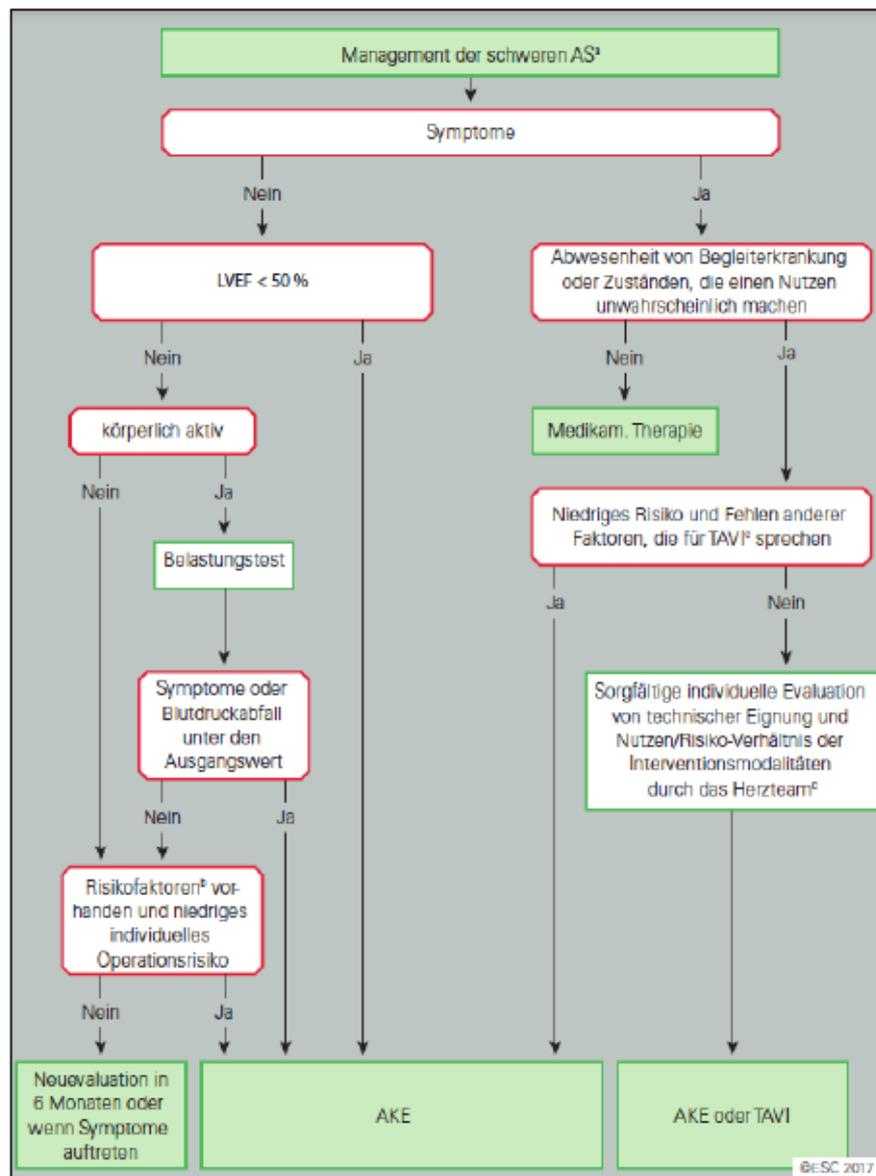


Abb. 5: Management der schweren Aortenklappenstenose (AS).

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; AKE = Aortenklappenersatz; TAVI = Transkatheter Aortenklappenimplantation. <sup>a</sup> Siehe Abbildung 2 und 3 für die Definition der schweren AS.; <sup>b</sup> Operation sollte erwogen werden (IIa C) wenn einer der folgenden Faktoren zutrifft: transvalvuläre Spitzengeschwindigkeit > 5,5 m/s; schwere Klappenverkalkung plus jährlicher Anstieg der transvalvulären Spitzengeschwindigkeit  $\geq 0,3$  m/s; deutlich erhöhte Neurohormone ( $> 3x$  über alters- und geschlechtskorrigierten Normbereich) ohne andere Erklärung; schwere pulmonale Hypertonie (systolischer pulmonalarterieller Druck  $> 60$  mmHg). <sup>c</sup> Siehe Tabelle 7 und Empfehlungstabelle im Abschnitt 5.2 Indikationen zur Intervention in der unten genannten Originalquelle.

Aus: Pocket-Leitlinie: Management von Herzklappenerkrankungen (Version 2017).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2018) ESC/EACTS Pocket Guidelines. Management von Herzklappenerkrankungen, Version 2017. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald. Kurzfassung der "ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease". European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx391).

### 1.1.7.3. Medikamentöse Therapie

Es gibt zurzeit noch keine medikamentöse Therapie, mit der die Progression der AS aufgehalten und ihr klinisches Outcome gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung verbessert werden könnte. Für einige Zeit bestand die Hoffnung, dass Statine die progressive Verkalkung der Klappe aufhalten könnten, um somit Zeit bis zum definitiven Klappenersatz gewinnen zu können. Verschiedene randomisierte Studien konnten jedoch zeigen, dass die Behandlung mit Statinen keinen Effekt auf die hämodynamische Progression der AS und auf klinische Events hat, die auf diese Klappenerkrankung zurückzuführen sind [55].

Die einzig verfügbare Behandlungsmöglichkeit ist somit die chirurgische oder kathetergestützte Implantation einer Klappenprothese.

### 1.1.7.4. Operative Therapie

Grundlegend wird die Indikation für die operative Therapie der AS bei denjenigen Patienten gestellt, die ein niedriges Risiko (*Society of Thoracic Surgeons' risk (STS-Score)* oder *EuroSCORE (ES) II* < 4% oder logistischer ES I < 10%) für intra- und postoperative Komplikationen aufweisen (Klasse I, Level B). Diese Patienten dürfen dabei keine anderen Risikofaktoren vorweisen, die in den genannten Scores nicht enthalten sind: Gebrächlichkeit, Porzellanaorta, Sekundärerkrankungen oder Brustbestrahlung [7]. Zudem ist der operative Aortenklappenersatz bei asymptomatischen Patienten indiziert, welche eine hochgradige AS kombiniert mit einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (LVEF < 50%) und / oder einem abnormalen Belastungstest mit auf die AS zurückzuführenden Symptomen zeigen (beides: Klasse I, Level C). Bei Patienten, bei denen eine hochgradige AS diagnostiziert wurde und die sich einer Bypass-Operation oder der Operation an der Aorta ascendens oder einer anderen Herzklappe unterziehen, ist ein zeitgleicher operativer Aortenklappenersatz indiziert (Klasse I, Level C) [7], (Weitere detaillierte Informationen und Indikationen finden Sie in soeben genannter Quelle.)

#### 1.1.7.5. Transkathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die Technik der transkathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) wurde erstmals im Jahr 2002 von Alain Cribier et al. beschrieben [56]. Ziel dieses Verfahrens ist es, symptomatischen Patienten mit hochgradiger AS, die aufgrund von Komorbiditäten ein zu hohes Risiko für eine konventionelle Operation aufweisen, die Möglichkeit des Aortenklappenersatzes bieten zu können. Aufgrund der vorliegenden Studienlage wurde die Indikation nun auch auf Patienten mit nur noch intermediärem Operationsrisiko ausgeweitet [57]. Die Indikationsstellung wird dabei jedoch immer im dialogfähigen Herzteam nach Berücksichtigung jeglicher individuellen Charakteristika des Patienten gestellt. Voraussetzung zur Durchführung der TAVI ist das Vorhandensein und der Nachweis bestimmter qualitativer, struktureller und personeller Anforderungen. Diese qualitätssichernden Mindeststandards für minimalinvasive Herzklappeninterventionen (TAVI und transvenöse Clip-Rekonstruktion der Mitralklappe) werden zur Optimierung der Ergebnisqualität in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses definiert (Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser; <https://www.g-ba.de/richtlinien/84/>).

Bei der TAVI wird eine in einem Stentgerüst eingebrachte Bioprothese aus tierischem Perikard auf Höhe der verkalkten Aortenklappe entfaltet und dadurch im Klappenring verankert. Zuvor wird diese mittels Katheter retrograd und unter fluoroskopischer Kontrolle mit Kontrastmittelapplikation in die richtige Position gebracht.

Hierbei kommen zwei verschiedene Zugangswege für die Katheter samt Klappenprothese in Frage:

- 1.) der transfemorale Weg über die Leistengefäße (tf-TAVI), wobei die Klappe unter Analgosedierung meist über die rechte Arteria femoralis communis eingeschleust wird, oder alternativ
- 2.) der transapikale Weg, bei dem nach erfolgter Intubationsnarkose eine kleine linksseitige anterolaterale Thorakotomie durchgeführt wird und durch die Herzspitze über eine arterielle Schleuse die Prothese implantiert wird.

Die native, stenosierte Klappe wird bei beiden Verfahren dabei meist mittels vorangehender Ballonvalvuloplastie aufgesprengt und durch die Klappenprothese verdrängt, sodass sie nicht entfernt wird, sondern dauerhaft an den Wänden des LVOT verweilt. Durch einen zuvor implantierten passageren Schrittmacher wird durch ein hochfrequentes Pacing („*rapid pacing*“) des Ventrikels eine Reduktion des Schlagvolumens erreicht. Der linke Ventrikel führt hierbei über ca. zehn Sekunden bis zu 180 – 220 Schläge pro Minute (min) durch, sodass die Klappenprothese sicher und stabil platziert werden kann.

Führende Klappenmodelle, die bei der TAVI eingesetzt werden, sind die ballonexpandierende Sapien® von Edwards Lifesciences (Edwards Lifesciences, Irvine, CA) sowie die selbstexpandierende CoreValve® von Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN).

Auch wenn die minimal-invasive Form des Aortenklappenersatzes bisher noch kein genereller Ersatz für die offen-chirurgische Technik ist, deuten erste Ergebnisse aus 5-Jahres-Analysen darauf hin, dass die Hämodynamik und die Stabilität der TAVI-Klappen gleichwertig mit chirurgisch implantierten Aortenklappen sind [58] und somit die Indikationserweiterung in ein jüngeres und weniger risikoreiches Patientenkollektiv für die nahe Zukunft realistisch scheint.

#### 1.1.7.6. Ballon-Aortenvalvuloplastie (BAV)

Im Rahmen der Ballon-Aortenvalvuloplastie wird die verkalkte Aortenklappe durch einen kathetergestützten Ballon, der wie bei der Herzkatheteruntersuchung in der Regel über die rechte Arteria femoralis eingeführt wird und retrograd an die verkalkte Aortenklappe geführt wird, aufgesprengt und somit die Verwachsungen im Bereich der Kommissuren gelöst. Durch diese Dilatation lässt sich der Druckgradient über der Klappe um 30 - 50% senken (im Mittel von 70 auf 30 mmHg), die Klappenöffnungsfläche nimmt in 60% der Fälle um  $> 1 \text{ cm}^2$  und in 30% um  $> 1,2 \text{ cm}^2$  zu. Durch diese hämodynamische Stabilisierung verbessert sich zwar das subjektive Befinden des Patienten, die Langzeitergebnisse dieser interventionellen Technik sind allerdings enttäuschend: innerhalb eines Zeitraums von 6-12 Monaten beträgt die Restenose-Rate der Aortenklappe circa 50%, die Mortalitätsrate entspricht der des natürlichen Verlaufs ohne Intervention [59-62]. Durch die hohe Rate an Komplikationen und Restenosen ergibt sich,

dass die BAV im Erwachsenenalter nur in Ausnahmefällen als überbrückende Maßnahme vor geplanter Klappenersatztherapie bei hämodynamisch instabilen Patienten („Brücke zur Chirurgie / TAVI“), als Maßnahme vor einer dringlich indizierten nichtkardialen Operation oder als palliative Maßnahme bei konservativ nicht beherrschbarer Linksherzdekompensation indiziert ist (alle: Klasse IIb, Level C) [7]. Durch die weltweite Etablierung der TAVI mit wachsender Zugänglichkeit zu diesem Verfahren sind die Fallzahlen der BAV aufgrund der o.g. mangelhaften Langzeitergebnisse zugunsten der sofortigen TAVI jedoch deutlich zurückgegangen (s. Abb. 6)

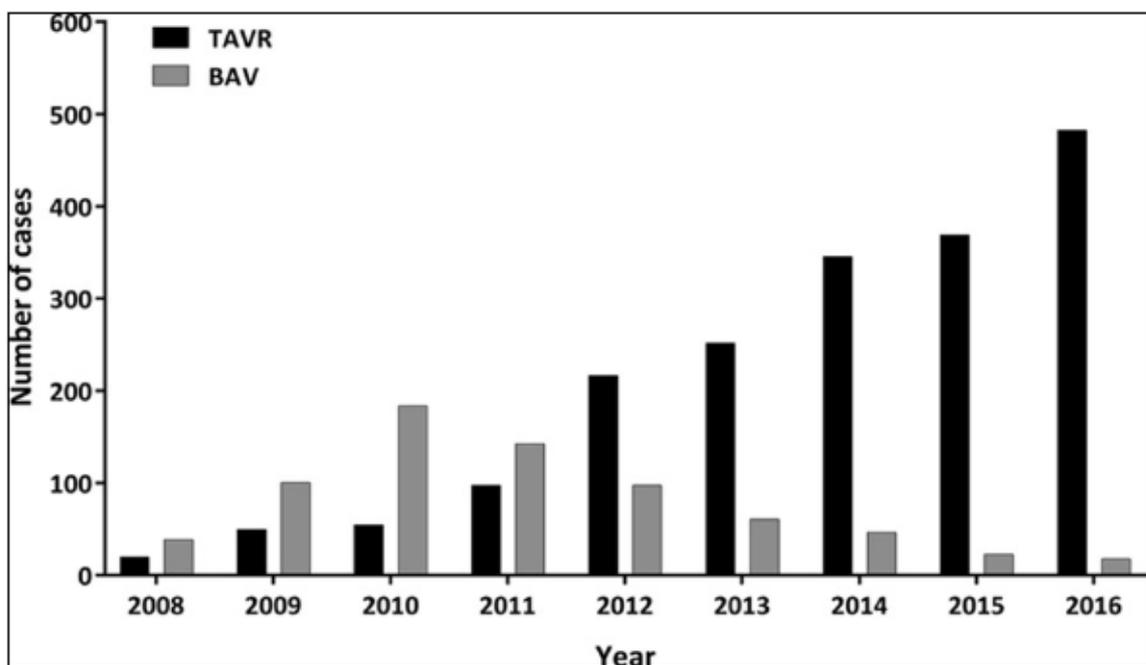


Abb. 6: Fallzahlen der Ballon-Aortenvalvuloplastie (BAV) und Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVR) im *Cedars-Sinai Medical Center* (Los Angeles, CA) zwischen 2008 und 2016.

*Year* = Jahr; *Number of cases* = Fallzahlen

Aus: Dawkins, S. and R.R. Makkar, *Balloon Aortic Valvuloplasty: Is It Still Relevant?* *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. 10(5).

### 1.1.8. Indikationsstellung

Zusammen mit der alternden Bevölkerung und der daraus resultierenden Zunahme an Patienten mit einer AS hat sich auch das Spektrum an Therapiemöglichkeiten für diese Erkrankung weiterentwickelt und vergrößert. Für Patienten, die in vorausgehenden Dekaden aufgrund ihres hohen Alters und kritischen klinischen Zustands für eine Intervention nicht in Frage kamen, gibt es heutzutage ebenso Therapiemöglichkeiten wie für jüngere und stabilere Patienten [63, 64].

Sowohl das breitere Spektrum an Therapiemöglichkeiten, als auch die größere Fülle an komplexen Informationen über den Schweregrad der AS mit ihrer hämodynamischen Auswirkung, die linksventrikuläre Funktion, relevante Komorbiditäten der Patienten, mehrdeutige Symptome oder widersprüchliche Diagnostik stellen deutlich größere Ansprüche an das Team, welches die Entscheidung über den weiteren Behandlungsverlauf eines Patienten mit AS trägt, als es noch früher der Fall war [65, 66]. Dies fordert zum einen die Etablierung von einheitlichen Guidelines und zum anderen das Konzept von spezialisierten Herzzentren [7]. Diese spezialisierten Kliniken weisen standardisierte Strukturen auf, welche erstmalig von der *„ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint“* definiert wurden [67]. Ein multidisziplinäres Team, im Bestfall bestehend aus (interventionellen) Kardiologen, Herzchirurgen, Bildgebungsexperten, Pflegekräften, technischen Assistenten, Neurologen, Geriatern und Anästhesisten, trifft die Entscheidungen über den Therapieverlauf und führt die Interventionen aus, sodass jedem Patienten die bestmögliche Versorgung gewährleistet wird, unabhängig davon, welche Herzklappe betroffen ist. Die Hauptfunktionen der Herzzentren sind die korrekte Diagnose der Herzklappenerkrankung, die regelhafte Begleitung der Patienten sowie die zeitlich korrekte Entscheidung zur Überweisung an das spezialisierte Behandlungsteam [67]. Ihre Aktivitäten erstrecken sich zum einen auf die stationäre Behandlung und zum anderen auf die Ausbildung und das regelmäßige Training von Ärzten, Pflegekräften und im gewissen Maße auch von Patienten [68, 69]. Die aktive Patientenbeteiligung ist entscheidend für die frühzeitige Erkennung von Symptomen und ermöglicht eine informierte Entscheidungsfindung über die Art und den Zeitpunkt der Intervention. Es konnte gezeigt werden, dass diese aktive Einbeziehung des Patienten die Lebensqualität nach der Operation verbessern kann [70, 71].

## 1.2. VARC-2-Kriterien

### 1.2.1. Intention und Endpunkte

Im Januar 2011 wurden die ersten *Valve Academic Research Consortium* (VARC) Kriterien publiziert, um 1.) eine Übereinstimmung in der Auswahl klinischer Endpunkte zu erreichen, die sich auf die Auswahl der Geräte, das Prozedere und die patientenbezogene Wirksamkeit und Sicherheit beziehen und 2.) Definitionen für verschiedene klinische Endpunkte zu standardisieren, damit diese in TAVI-bezogenen Studien Anwendung finden können [72].

Eine gelungene Etablierung in den Klinik- und Forschungsalltag, die auch in einer Meta-Analyse bestätigt wurde [73], sorgte dafür, dass die VARC-Kriterien heute der Standard für die Dokumentation des klinischen Outcomes für TAVI-Patienten sind.

Die neueren VARC-2-Kriterien, veröffentlicht im Juli 2012, modifizieren unpassende, missverständliche und mehrdeutige Kriterien und passen sie an die derzeitigen und zukünftigen Bedürfnisse von Studien und klinischer Erfahrung an [74]. Die neuen Definitionen erweitern das Verständnis von Risikostratifizierung und klinischen Endpunkten, um jedem Patienten die richtige und bestmögliche Therapie zu gewährleisten.

Solche klinischen Endpunkte beziehen sich auf [74]:

- intra- und postprozedurale Mortalität
- das intra- und postprozedurale Auftreten von:
  - o Myokardinfarkt
  - o Schlaganfall
  - o Blutungskomplikationen
  - o vaskulären Komplikationen
  - o Akutem Nierenversagen
  - o Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien
  - o sonstigen TAVI-assoziierten Komplikationen
- die postprozedurale Evaluation von:
  - o Prothesenfunktion
  - o Lebensqualität

Auch die für die Endpunkte relevanten Zeitpunkte sind in den VARC-Kriterien festgelegt:

- Zum Zeitpunkt der Prozedur bzw. an deren direktem Ende
  - Lebt der Patient noch?
  - Ist die Prozedur technisch erfolgreich verlaufen?
  - Ist die neue Klappenprothese richtig positioniert?
- Frühe Sicherheit (nach genau 30 Tagen)
  - Lebt der Patient noch?
  - Kam es zu einem Schlaganfall?
  - Kam es zu einer lebensbedrohlichen Blutung?
  - Kam es zu einem akuten Nierenversagen (Stadium 2 oder 3)?
  - Kam es zu einer Obstruktion der Koronararterien, welche eine Intervention erfordert?
  - Kam es zu einer schwerwiegenden vaskulären Komplikation?
  - Besteht bei der neuen Klappenprothese eine Dysfunktion, sodass eine Re-Intervention nötig ist?
- Klinische Wirksamkeit (> 30 Tage)
  - Lebt der Patient noch?
  - Kam es zu einem Schlaganfall?
  - Kam es zu einer erneuten Hospitalisierung aufgrund von Symptomen, die durch die neue Klappenprothese hervorgerufen werden?
  - Kam es zu einer Zunahme der Herzinsuffizienz?
  - Besteht bei dem Patienten NYHA III oder IV?
  - Besteht bei der neuen Klappenprothese eine Dysfunktion?
- Sicherheit und Beständigkeit der Klappenprothese (zeitlos)
  - Besteht bei der neuen Klappenprothese eine Dysfunktion?
  - Besteht bei der neuen Klappenprothese eine Endokarditis?
  - Besteht bei der neuen Klappenprothese eine Thrombose?
  - Kam es zu thromboembolischen Events (zum Beispiel Schlaganfall)?
  - Kam es zu einer nach VARC definierten Blutung (ausgeschlossen sind Blutungen, die sicher nicht auf die Klappentherapie zurückzuführen sind)?

Für die Komorbiditäten und Risikoscores der Patienten bedeutet die Erweiterung der Variablen durch die VARC-2-Kriterien, dass von einem Standard-Operationsrisiko, von

welchem ausgehend zum Beispiel der gebräuchliche ES ([www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)) und STS-Score ([www.sts.org](http://www.sts.org)) entwickelt und validiert wurden, nicht unbedingt auf einen Hochrisikopatienten Bezug genommen werden kann. Solche für das Patientenkollektiv der TAVI äußerst bedeutenden Variablen sind zum Beispiel die Porzellanaorta, Gebrächlichkeit (*frailty*) oder der kognitive Status. Weitere wichtige Variablen, die von traditionellen Risikoscores nicht berücksichtigt werden und in den VARC-2-Kriterien Anwendung finden, sind eine schwere Lebererkrankung oder –zirrhose, „Hostile Chest“ [74], eine die Mittellinie / das Sternum kreuzende Arteria thoracica interna (oder andere Transplantate) sowie schwere pulmonale Hypertension (systolischer Druck in der Pulmonalarterie größer als 2/3 des systemischen systolischen Druckes) oder schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion (Kriterien definiert durch Leitlinien: [75]). Durch Berücksichtigung von diesen spezifischen klinischen und anatomischen Variablen können aktuelle Modelle zur Risikoberechnung deutlich verbessert und an neue Interventionen wie die TAVI angepasst werden [76].

### 1.2.2. Häufige intraprozedurale Komplikationen

Die häufigste intraprozedurale Komplikation, die überwiegend bei der transfemorale TAVI (tf-TAVI) auftritt, ist die vaskuläre Komplikation in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (*Vascular access site related complications*, VASRC). Sie machte lange Zeit bis nahezu 20% aller VARC-2-assoziierten Komplikationen bei der tf-TAVI aus [64, 73, 77] und beeinflusst das Outcome der meist multimorbiden Patienten erheblich [78]. Diese vaskulären Komplikationen können eingeteilt werden in Blutungskomplikationen, Dissektionen und vaskuläre Okklusionen. Ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung dieser Komplikationen ist die Größe der Zugangsschleuse bzw. ihr Verhältnis zum Durchmesser der Zugangsarterie [78]. Während die ersten Systeme eine Größe von 24 - 26 French (F) aufwiesen (innerer Durchmesser 8 - 8,7 mm), kommen die neuen Systeme mit 14 - 16 F (4,7 - 5,3 mm) aus, wodurch die Rate dieser immer noch häufigen Art der Komplikation erheblich verringert werden konnte.

Laut aktuelleren Daten des Deutschen Aortenklappenregisters treten schwerwiegende (*major*) vaskuläre Komplikationen bei der TAVI in 4,1% der Fälle auf und zeigen dabei einen signifikanten Rückgang von 5,4% im Jahr 2011, 2,7% in 2012 und 4,4% in 2013 ( $p < 0,001$ ) [79]. Diese Daten werden vom STS/ACC TVT-Register (*Society of Thoracic*

*Surgeons/ American College of Cardiology; Transcatheter Valve Therapy*) bestätigt: auch hier ergibt sich ein Rückgang der vaskulären Komplikationen von 5,6% in den Jahren 2012-13 auf 4,2% in 2014 ( $p < 0,0001$ ) (s. Abb. 7) [80].

Beim chirurgischen Aortenklappenersatz liegt die Rate vaskulärer Komplikationen zwischen 1,8% (ohne periprozeduralen Bypass: -CABG) und 2,3% (mit periprozeduralem Bypass: +CABG) [77].

Die Rate schwerer intraoperativer Blutungskomplikationen beim transapikalen Zugangsweg (ta-TAVI) bewegt sich zwischen 0,8% [81] und 17% [82, 83].

Weitere intraprozedurale Komplikationen lassen sich einteilen in akute, vital bedrohliche Komplikationen (Okklusion der Koronararterien, Perikardtamponade, linksventrikuläre Dekompensation, Aortendissektion, Anulusruptur, Konversion zur Sternotomie) und technische Prozedurkomplikationen (Repositionierung oder Rückzug der Klappe, ungeplante notwendige Implantation einer 2. Klappe, Klappenembolisation, Verschluss eines paravalvulären Lecks). Vital bedrohliche Komplikationen treten im Durchschnitt in 5% der Fälle auf, zeigen jedoch einen signifikanten Rückgang von 2011 (6,8%) bis 2013 (3,9%;  $p < 0,001$ ). Technische Prozedurkomplikationen treten im Durchschnitt in 4,7% der Fälle auf und zeigen einen ähnlich signifikanten Rückgang von 2011 (5,3%) bis 2013 (4,0%;  $p = 0,003$ ), (s. Abb. 8) [79].

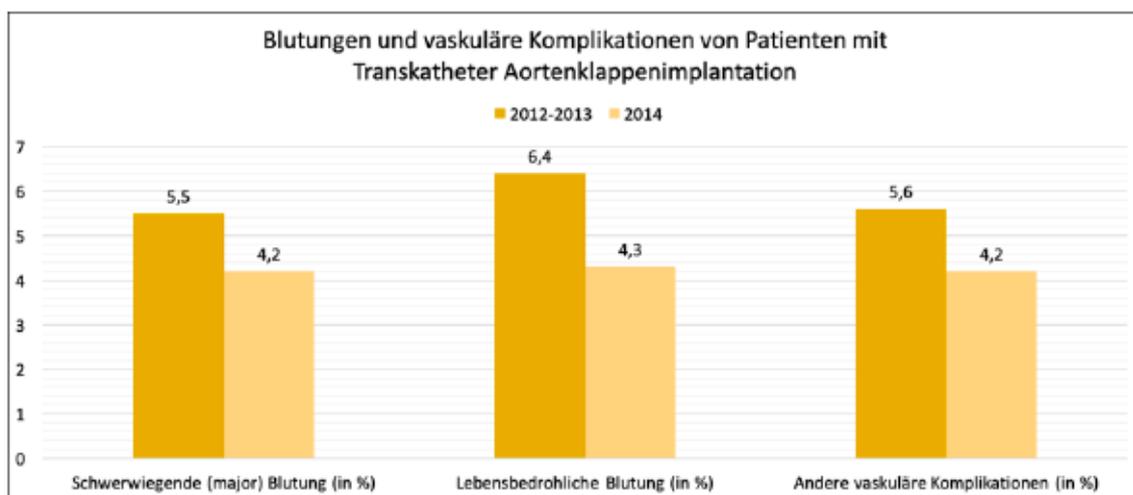


Abb. 7: Blutungen und vaskuläre Komplikationen von Patienten mit Transkatheter Aortenklappenimplantation in den Jahren 2012-2013 und 2014.

Modifiziert nach: Holmes, D.R., Jr., et al., *Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 66(25): p. 2813-2823.

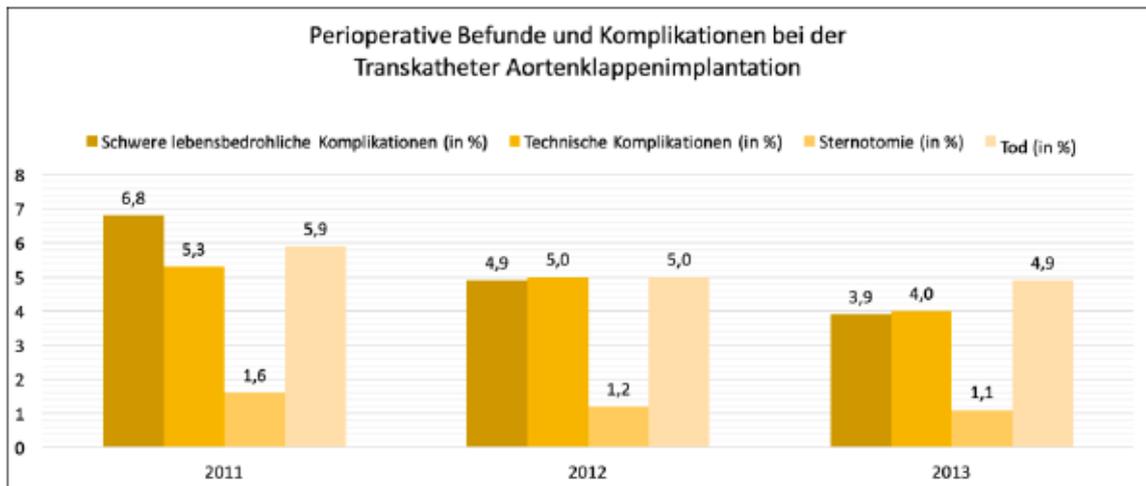


Abb. 8: Perioperative Befunde und Komplikationen bei der Transkatheter Aortenklappenimplantation in den Jahren 2011 – 2013 mit Daten aus dem Deutschen Aortenklappenregister (*German Aortic Valve Registry, GARY*)

Modifiziert nach: Walther, T., et al., *Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(20): p. 2173-80.

### 1.2.3. Häufige postprozedurale Komplikationen

Die häufigsten postprozeduralen Komplikationen der TAVI sind, bezogen auf repräsentative Daten des Deutschen Aortenklappenregisters [79], die Implantation eines permanenten Schrittmachers (17,5% der Patienten), die residuale Aortenklappeninsuffizienz  $\geq 2^\circ$  (5,8%), Schlaganfälle (1,5%) sowie *major* ( $\geq 2$  Erythrozytenkonzentrate benötigt) Blutungen (26,3%) wie z.B. retroperitoneale Hämatome.

Weitere bedeutende postprozedurale Komplikationen sind die akute auf chronische Niereninsuffizienz mit teils notwendiger Dialyse, der postoperative Myokardinfarkt, die dringliche mechanische Ventilation eines Patienten sowie klappen- oder gefäßbezogene Reinterventionen [79].

Die aufenthaltsbezogene Mortalitätsrate (5,2%; 1% am Interventionstag) steht laut multivariater Analysen im direkten Zusammenhang mit vielen der genannten Komplikationen, insbesondere dem postoperativen Myokardinfarkt (Odds Ratio: 23,146;  $p=0,000$ ) und der neu notwendigen Dialyse (Odds Ratio: 10,519;  $p=0,000$ ) [79].

Viele dieser Komplikationen sind über den Verlauf der Jahre und den Fortschritt der Interventionstechniken rückläufig, sodass z.B. die relative Häufigkeit der residualen Aortenklappeninsuffizienz von 6,3% in 2011 auf 5,1% in 2013 sank ( $p < 0,001$ ) [79].

### 1.3. Leistenkomplikation

Die vaskuläre Blutung aus den Leistenarterien, welche als Zugangsweg für die Katheter und Schleusen im Rahmen der tf-TAVI genutzt werden, ist die häufigste Komplikation im Rahmen dieser Intervention. Häufig ist sie dabei auf das Versagen des verwendeten Verschlusssystems zurückzuführen, zum Beispiel durch ein Reißen der Nahtverschlüsse. Etablierte Verschlusssysteme sind dabei der ProStar® und der neuere Perclose ProGlide® (beide von Abbott Vascular, Abbott Park, Illinois, USA).

Die Häufigkeit von VARC-2-definierten *minor (major)* vaskulären Komplikationen (unter anderem (u.a.) Stenose, Okklusion, Dissektion, chirurgische Behandlung, Nahtruptur, Blutung, endovaskuläre Stentimplantation, Pseudoaneurysma [74]; genaue Definition der *minor (major)* vaskulären Komplikationen unter [74]) variiert in verschiedenen Studien deutlich, zeigen jedoch insgesamt eine geringere Inzidenz bei der Benutzung des ProGlide®-Systems: 8,7% (3,8%) gegen ProStar® 14,8% (11,6%),  $p=0,02$  [84]. Dies bestätigt sich auch in den reinen Blutungskomplikationen (7,1% gegen ProStar® 14,9%) und den Nahtrupturen (1,3% gegen ProStar® 4,7%) [84]. Zudem zeigt die ProGlide-Behandlungsgruppe im Langzeit-Follow-Up (FU) eine signifikant höhere Überlebensrate ( $p=0,03$ ) [84].

Es gibt einige Unterschiede zwischen den beiden Verschlusssystemen, welche einen Einfluss auf die unterschiedlichen Komplikationsraten haben könnten [84]:

- 1.) Der Durchmesser des ProStar® misst 10 F, der des ProGlide® nur 6 F.
- 2.) Das Einführen des ProStar® über einen Führungsdraht (0,038<sup>cc</sup> oder kleiner) folgt der Trennung von Cutis und Subcutis, das Einführen des ProGlide® über einen Führungsdraht (0,038<sup>cc</sup> oder kleiner) wird transkutan durchgeführt.
- 3.) Die Fäden des ProStar® bestehen aus nicht resorbierbarem 3-0 Polyester, die des ProGlide® aus nicht resorbierbarem 3-0 Polypropylen.
- 4.) Die Knoten des ProStar® müssen vom Operateur selbst geschnürt werden, die des ProGlide® sind bereits geschnürt.
- 5.) Bei Benutzung des ProStar®-Systems kommen vier Nadeln zum Einsatz, deren Abstand stets gleichbleibt. Bei Benutzung des ProGlide®-Systems, bei dem nur zwei Nadeln zum Einsatz kommen, kann der Operateur den Abstand zwischen den Nadeln verändern und den entsprechenden Begebenheiten anpassen.

Seit der Einführung der Verschlusssysteme im Jahr 2000, bis zu welchem die Hämostase ausschließlich durch manuelle Kompression erreicht wurde, führten diese zu einer signifikanten Verringerung der Zeit bis zum Erreichen der Hämostase und der Rate an vaskulären Komplikationen [85, 86], auch wenn sich unter Verwendung eines der beiden Systeme weiterhin eine hohe Inzidenz dieser Komplikation zeigt.

#### 1.4. Transfemorale Implantation eines gecoverten Stents

Nach Entfernung der venösen und arteriellen Zugangsschleusen und Katheter werden die Zugangswege mittels zuvor angelegtem Verschlusssystem (z.B. ProStar® XL) durch Nähte verschlossen. Kommt es hierbei zu einem insuffizienten Verschluss, z.B. durch Reißen der Nähte oder Dissektion in der Arterie, entsteht eine Blutung, die zunächst durch Heparinantagonisierung mit Protamin und manueller Kompression über mindestens 20 Minuten zu beheben versucht wird. Sind dabei alle konservativen Methoden wirkungslos und besteht weiterhin ein arterieller Gefäßdefekt mit Blutung, wird nach Befunddiskussion im Team die Indikation zur Implantation eines gecoverten Stents gestellt. Dieser wird nach Vorschub eines kontralateralen Führungskatheters, der sonst auch für die rechte Koronararterie verwendet wird, über einen Sicherungsdraht unter fluoroskopischer Kontrolle bis in die entsprechende Arterie vorgeschoben und dort mittels Ballondilatation implantiert, sodass sich der Stent an die defekte Gefäßwand anlegt. Dieses Prozedere gewährleistet eine neu entstandene, künstliche und intakte Gefäßwand und ein Sistieren der Blutung. Die Blutungskontrolle wird über eine finale selektive Angiographie über den kontralateralen femoralen Zugang in zwei Projektionen (anterior-posterior und schräg links-anterior) bestätigt. Zum Schluss wird die arterielle Punktionsstelle unter Zuhilfenahme von Angio-Seal® (Terumo, Shibuya, Präfektur Tokio, Japan) verschlossen und so im gewünschten Fall eine Hämostase erreicht.

## 1.5. Zielsetzung

Vaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart treten im Rahmen der TAVI trotz technischer Fortschritte häufig auf [78, 87, 88]. Die Implantation eines gecoverten Stents (CSG) ist eine etablierte und effektive Methode, um eine andauernde und durch manuelle Kompression mit Antagonisierung von Heparin nicht zu kontrollierende Blutung zu stoppen.

Da diese Stents jedoch in den meisten Fällen in die Arteria iliaca externa oder die Arteria femoralis communis implantiert werden, unterliegen sie vor allem durch Beugungen des Hüftgelenkes starken externen und internen Kräften, welche zur Kompression oder Frakturen der Stents führen können. Obwohl das Auftreten potentieller Stentfrakturen (StF) bereits beschrieben wurde [89, 90], fokussieren sich die wenigen Studien zu diesem Thema auf Hinweise, die sich durch funktionelle Beeinträchtigung oder klinische Symptome der Patienten ergeben, wobei bisher noch nie ein solcher Zusammenhang zum Vorhandensein von StF gezeigt werden konnte. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Existenz von und Menge an StF sowie ihr funktioneller und klinischer Einfluss unterschätzt wird.

Aus diesen Gründen ist es unser Ziel zu klären, ob die routinemäßige Implantation eines gecoverten Stents nach vaskulärer Leistenkomplikation dem Langzeit-outcome der TAVI-Patienten schaden kann, vor allem in Bezug auf die drastische Expansion des interventionellen Aortenklappenersatzes und die Indikationserweiterung in intermediäre Risikokollektive. Es muss geklärt werden, ob eine routinemäßige Implantation eines CSG als *bail-out* Prozedur bei Blutungskomplikationen über den unbestreitbaren Vorteil der unmittelbaren Blutungskontrolle hinaus zusätzliche langfristige Nachteile (z.B. Frakturbedingte (Re-) Stenosen / Instent-Thrombosen) mit sich bringt.

Das Ziel dieser Arbeit ist somit die Evaluation folgender Endpunkte:

### Kurzfristig (periinterventionell):

- I) Sofortiger Erfolg der Blutungskontrolle.

### Mittel- bis langfristig (FU):

- II) Neu auftretende Symptome, funktionelle Parameter wie Fluss- und Gefäßwand-Charakteristika mittels farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) und

III) Strukturelle Parameter (Fluoroskopie in gestreckter sowie gebeugter Position der Hüfte) in Bezug auf mögliche StF und deren mögliche Determinanten.

Insbesondere in Erwartung eines jüngeren und mobileren TAVI-Kollektivs dürften diese Daten von höchstem Interesse sein und haben das Ziel, einige Fragen zur besten Wahl der Blutungskontrolle zu beantworten.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Zwischen 2013 und 2015 wurden im Herzzentrum Düsseldorf 389 transfemorale TAVIs durchgeführt. Die resultierende Studienpopulation bestand aus 51 Patienten mit VASRC (13%), von denen 40 Patienten (78%) mit einem CSG und 11 Patienten (22%) auf andere Weise behandelt wurden (z.B. manuelle Kompression oder Ballon-Katheter, s. Abb. 9). Ein Patient wurde ein Tag nach CSG-Implantation gefäßchirurgisch versorgt, da der einliegende Stent aufgrund einer Verlegung der Arteria profunda femoris entfernt werden musste, sodass die verbliebene CSG-Kohorte 39 der ehemals 40 Patienten (98%) umfasste.

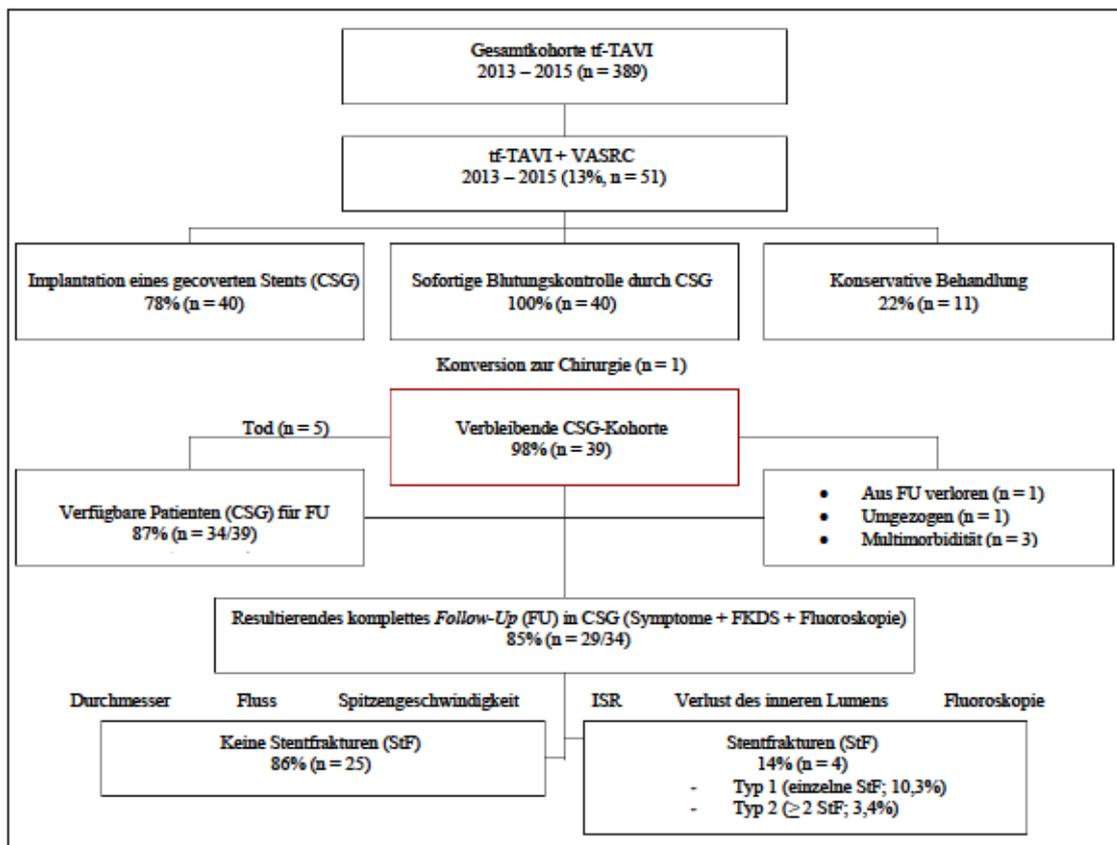


Abb. 9: Flussdiagramm dieser Studie.

Gesamtkohorte transfemorale transkatheter Aortenklappenimplantation (tf-TAVI, 2013 – 2015): n=389; tf-TAVI + vaskuläre Komplikation in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (VASRC): n=51 (13%). Implantation eines gecoverten Stents (CSG): n=40 (78%); konservative Behandlung: n=11 (22%). Sofortige Blutungskontrolle durch einen CSG: n=40 (100%); Konversion zur Chirurgie: n=1 (2%) aufgrund sekundärer Ischämie. Verbleibende CSG Kohorte für das *Follow-Up* (FU) nach Abzug der Todesfälle (n=5) und explantiertem CSG: n=34 (87%). Resultierendes komplettes klinisches und angiologisches FU (Symptome, Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS), Fluoroskopie) nach Abzug anderer Ursachen (aus FU verloren, umgezogen oder multimorbide ohne Möglichkeit des Erscheinens: n=29/34 (85%). Patienten ohne Stentfraktur (StF): n=25/29 (86%); Patienten mit diagnostizierter StF: n=4/29 (14%). ISR = Instent-Restenosen.

Modifiziert nach Erstveröffentlichung: Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR*. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe.

## 2.2. Methoden und technische Aspekte

### 2.2.1. Durchführung des transfemorale Aortenklappenersatzes

Bei der tf-TAVI werden im ersten Schritt kontralateral zum femoralen Interventionszugang zwei venöse Schleusen angelegt, über die zum einen ein passagerer Schrittmacher und zum anderen ein Trilumen-Zentralvenenkatheter eingebracht werden. Nach Anlage einer kontralateralen arteriellen Schleuse wird über diese mittels *cross-over* Technik ein rechtskoronar-Katheter (RCA-Katheter) in die ipsilaterale Arteria femoralis communis (AFC) eingebracht, über welchen nach vorheriger angiographischer Darstellung die Punktionsstelle der ipsilateralen AFC festgelegt wird. In diese wird nun eine arterielle Schleuse inklusive Schleusensystem der Klappe eingebracht und das Verschlussystem (z.B. ProStar® XL) fixiert. Nach arterieller Passage der Klappenprothese über einen Katheter in Richtung Aorta wird die Aortenklappe zunächst durch einen eingebrachten Ballon mittels Valvuloplastie unter Kontrastmittelgabe aufgesprengt und der idealen Klappengröße angepasst. Daraufhin wird die Klappe mit oder ohne *Rapid-Pacing* implantiert.

Nach Freisetzung der Klappe wird die Lage des Implantats per Angiographie und Echokardiographie bestätigt und nach möglichen Komplikationen wie einer Insuffizienz oder verbliebenen Stenose kontrolliert. Nach Ausschluss eines Perikardergusses werden die Schleusen entfernt und die Punktionsstellen verschlossen.

Im Folgenden wird der Patient zur postinterventionellen Überwachung auf die Intensivstation verlegt.

### 2.2.2. Farbkodierte Dopplersonographie

Zur Messung der Blutflussgeschwindigkeiten in den Gefäßen vor allem der Becken- und Beinarterien nutzen wir die Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS). Dadurch wurden vor der tf-TAVI die funktionellen Verhältnisse in den ipsi- und kontralateralen Arterien kontrolliert: Durchmesser des Zugangsweges (in der Regel Arteria femoralis communis), Flussprofil, Plaques an der Gefäßwand, Durchblutungsstörungen, anatomische Anomalien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die farbkodierte Dopplersonographie dazu dient, sowohl den transfemorale Weg als geeigneten Zugang zu bestätigen, als auch die

benötigten Informationen über Beschaffenheit der Gefäßwand sowie die Größe des Gefäßes und somit des zu wählenden Schleusenmaterials zu liefern.

Postinterventionell kontrollierten wir mittels FKDS noch im selben Aufenthalt die Beinarterien auf Hämatome, AV-Fisteln, Aneurysmata oder andere Pathologien, wenn sich klinische Hinweise auf solche ergaben.

Im FU nach mindestens sechs Monaten untersuchten wir die Patienten (n=29), die einen CSG implantiert bekamen, ebenfalls auf Pathologien der Becken- und Beinarterien sowie auf neu aufgetretene funktionelle Aspekte der Arterien: wir evaluierten den nun vorhandenen Durchmesser des einliegenden CSG und der Arterien mit der Frage nach einem Verlust des inneren Lumens, die nun vorhandenen Flussprofile, Blutflussgeschwindigkeiten, Instent-Thrombosen oder –Restenosen und das Spitzengeschwindigkeitsverhältnis (*peak velocity ratio*, PVR), ein Verhältnis der Spitzengeschwindigkeit im Stent zum Arterienabschnitt direkt distal des Stents. Wenn dieses Verhältnis bei 2,4 oder höher liegt, ist dies ein Zeichen für eine Stenose im Gefäß bzw. im Stent.

Die FKDS ist das Mittel der Wahl zur schnellen und nicht-invasiven Beurteilung der Arterien und deren Pathologien, sowohl prä- als auch postinterventionell. Zur genauen Detektion von StF ist sie jedoch nicht geeignet; für deren Diagnose stellt die Fluoroskopie den Goldstandard dar.

### 2.2.3. Fluoroskopie

Eine weitere Untersuchung, die wir bei allen verfügbaren Patienten mit CSG (n=29) durchführten, ist die Fluoroskopie. Die Durchleuchtung der ipsilateralen Hüfte geschah dabei in zwei Projektionen: anterior - posterior und von lateral 90°.

Die Fluoroskopie diente dazu, das Vorhandensein von StF auch bei klinisch asymptomatischen Patienten aufzudecken und somit eine annähernde Inzidenz solcher StF zu erhalten. Im Rahmen der dynamischen Röntgenbilddarstellung veränderten die Patienten die Position ihres Hüftgelenks von einer gestreckten in eine gebeugte Lage, damit wir selbst die in ruhiger oder gestreckter Position verborgenen StF entdecken konnten. Die Einteilung der Frakturen klassifizierten wir dabei nach Nakazawa, G., et al. [91], welche wir um den Typ 0 (= keine StF) erweiterten (s. Abb. 10).

Typ	Stentfrakturen (StF)
0	Keine StF
1	Eine einzelne StF
2	$\geq 2$ StF ohne Deformation des Stents
3	$\geq 2$ StF mit Deformation des Stents
4	Multiple StF mit erworbener Durchtrennung aber ohne Spalt im Stent
5	Multiple StF mit erworbener Durchtrennung und mit Spalt im Stentkörper

Abb. 10: Einteilung von Stentfrakturen (StF) nach Nakazawa, G., et al. [91], erweitert um den Typ 0.

#### 2.2.4. Pneumatische segmentale Pulsoszillographie (P-SPO)

Als funktionelle Zusatzdiagnostik führten wir bei den zum FU erschienenen Patienten mit implantiertem Stent (n=29) nach Kontrolle der Blutgefäße im Becken- / Beinbereich eine Ruhe-Pulsoszillographie durch. Diese sollte nach der FKDS weiteren Aufschluss über eventuell noch verdeckte Pathologien wie zum Beispiel Strombahnhindernisse geben oder mit der FKDS bereits diagnostizierte Pathologien bzw. negative Ergebnisse bestätigen. Die Pulsoszillographie dient dabei der Diagnostik einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung, der Höhenlokalisierung eines arteriellen Strombahnhindernisses mit Erfassung der hämodynamischen Relevanz, sowie zur Abschätzung der hämodynamischen Kompensation eines Kollateralkreislaufs [92].

Nach einer Ruhephase der Patienten, dem Messen des systemischen Blutdrucks und der Einleitung in die folgende Untersuchung, um abwehrende Muskelanspannungen und Bewegungen nach Aufpumpen der Manschetten zu verhindern, legten wir den Patienten streng symmetrisch und gleichmäßig fest die Manschetten um den proximalen Oberschenkel, den proximalen und distalen Unterschenkel sowie den Fußrücken an.

Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Ergebnisse ausgewertet: von Interesse waren die Amplitudendifferenzen im Seitenvergleich, das Amplitudenverhalten im Längsvergleich sowie die Kombination dieser Befunde. Wie auch schon andere Studien zeigen [93, 94], unterstützte uns diese Methode in unserer Diagnostik dahingehend, dass sie unsere vorherigen Befunde bestätigte und somit als funktionelle Zusatzdiagnostik diente, die ansonsten jedoch nicht weiter statistisch ausgewertet wurde.

Abb. 11 zeigt die Pulsoszillographie einer Patientin, bei welcher kurz zuvor mittels FKDS eine vollständige Stenose der Arteria femoralis communis rechts mit einliegendem Stent diagnostiziert wurde. Symptome zeigte die Patientin nicht, da eine biphasische Kollateralarterie den Blutfluss aufrechterhält.



Abb. 11: Pulsoszillographie einer Patientin, bei welcher kurz zuvor mittels farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) eine vollständige Stenose der Arteria femoralis communis rechts mit einliegendem Stent diagnostiziert wurde (rote Kurve: rechtes Bein; blaue Kurve: linkes Bein).

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

### 2.2.5. Verwendete Geräte

<u>Untersuchungsmethode</u>	<u>Name des verwendeten Gerätes</u>
Farbkodierte Dopplersonographie	GE LOGIQ S7 Expert
Fluoroskopie	Philips AlluraClarity
P-SPO	ELCAT VL5000

Abb. 12: In dieser Studie verwendete Geräte zur Untersuchung und funktionellen Kontrolle der Patienten.

### 2.3. Studiendesign

Zwischen 2013 und 2015 wurden im Herzzentrum Düsseldorf 389 tf-TAVIs durchgeführt (Gesamtkohorte), bei denen wir das Auftreten und die Behandlung von VASRC peri- und postprozedural analysierten. VASRC traten bei 51 Patienten (+VASRC, 13%) auf, von denen letztendlich 39 Patienten erfolgreich, das heißt (d.h.) ohne weitere konservative, interventionelle oder chirurgische Mit- oder Nachbehandlung, einen CSG implantiert bekamen (98%, Abb. 9). Dieses Kollektiv stellt unsere finale CSG-Kohorte dar, bei denen wir zusätzlich zum routinemäßigen TAVI-FU nach 3, 6 und 12 Monaten (Kontrolle durch körperliche Untersuchung und transthorakale Echokardiographie) eine ausgedehnte angiologische Untersuchung anstrebten. Diese fand nach 6 – 12 Monaten (Durchschnitt:  $334 \pm 188$  Tage) statt und war bei 29 Patienten möglich (85%).

Bei 4 Patienten war ein FU aufgrund von weiter entferntem Umzug oder Multimorbidität ohne Transportmöglichkeit lediglich per Telefon möglich, 5 Patienten waren nach einer mittleren Überlebenszeit von  $268 \pm 170$  Tagen aufgrund von fortgeschrittener Morbidität gestorben und einen Patienten verloren wir aus unseren weiteren FU-Daten. Bestandteil der angiologischen Untersuchung waren:

- 1) eine eingehende körperliche Untersuchung, um neu aufgetretene Symptome zu detektieren (Schmerzen / Stechen im Bereich des CSG im Gehen oder Sitzen, pAVK-ähnliche Symptome (Claudicatio intermittens etc.), Thrombosen, Durchblutungsstörungen des Beines, persistierende periphere Ulcera, Hämatome sowie weitere mögliche Pathologien)
- 2) die FKDS der ipsi- und kontralateralen Becken- und Beinarterien zur Evaluation funktioneller Parameter wie Fluss- und Gefäßwandcharakteristika

- 3) die Fluoroskopie in gestreckter sowie gebeugter Position der Hüfte zur Evaluation struktureller Parameter in Bezug auf mögliche StF und deren mögliche Determinanten
- 4) die P-SPO zur funktionellen Zusatzdiagnostik, um weitere Erkenntnis über eventuell noch verdeckte Pathologien wie z.B. Strombahnhindernisse zu erlangen oder mit der FKDS bereits diagnostizierte Pathologien bzw. negative Ergebnisse zu bestätigen
- 5) der Knöchel-Arm-Index zur Diagnostik von arteriellen Verschlusskrankheiten oder anderen Durchblutungsstörungen. Diese Untersuchung spielte in unserer weiteren Auswertung wegen mangelnder präinterventioneller Daten jedoch eine untergeordnete Rolle und floss in die Analysen nicht mit ein.

Dabei analysierten wir folgende Endpunkte:

- Kurzfristig (periinterventionell):
  - 1) Sofortiger Erfolg der Blutungskontrolle
- Mittel- bis langfristig (FU):
  - 2) Neu auftretende Symptome, funktionelle Parameter wie Fluss- und Gefäßwand-Charakteristika mittels FKDS und
  - 3) Strukturelle Parameter (Fluoroskopie in gestreckter sowie gebeugter Position der Hüfte) in Bezug auf mögliche StF und deren mögliche Determinanten.

## 2.4. Statistik

Die benutzten und analysierten Daten beinhalten die anamnestischen und diagnostizierten Patientencharakteristika, bildgebende Befunde, peri- und postprozedurale Patientendaten des interventionsbezogenen Krankenhausaufenthaltes, Laborwerte und FU-Daten. Die klinischen Endpunkte (z.B. VASRC) beziehen sich dabei auf die bereits erläuterten VARC-2-Kriterien [74]. Kontinuierlich erhobene Daten wurden durch Mittelwert mit Standardabweichung beschrieben, kategoriale Variablen durch Häufigkeiten und Prozentangaben. Die univariate Analyse wurde zur Berechnung der statistischen Signifikanz in einer kleinen Stichprobengröße unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Fisher's-Exakt-Tests als Kontingenztabellenanalyse durchgeführt. Für die multivariate Analyse benutzten wir die Odds Ratio, um einen

Zusammenhang zwischen Variablen, die potentiell die Grundcharakteristika der Patienten beeinflussen, und dem Auftreten von VASRC darzustellen.

Die Beziehung zwischen StF und funktionellen Parametern wurde mit der Pearson-Korrelationsmethode analysiert. Pearson-Korrelationskoeffizienten von 0.8 bis 1.0 weisen auf eine sehr stark positive, Koeffizienten von 0.5 bis 0.8 auf eine einfach stark positive Korrelation zwischen zwei Variablen hin. Koeffizienten zwischen 0.2 bis 0.5 deuten auf eine mittlere, Koeffizienten von 0.0 bis 0.2 auf eine kleine bzw. schwache Korrelation hin. Die Datenanalyse wurde mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 22 (IBM®) und GraphPad (Prism®) durchgeführt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig, ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen und mit einem Stern („\*“) markiert.

## 2.5. Ethikkommission

Für alle im Zusammenhang mit dieser Studie notwendigen Untersuchungen und Datenerhebungen liegt unter der Studiennummer 5247R sowie der Studienregistrierungs-ID 2015074092 ein positives Votum der Ethikkommission vom 30.09.2015 vor.

Die Referenznummer des Ethikvotums lautet NCT01805739 (Studienprotokoll 4080).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Basischarakteristika

Im Zeitraum zwischen 2013 und 2015 führten wir im Herzzentrum Düsseldorf 389 tf-TAVIs durch [95]. Diese Patienten stellen die Gesamtkohorte unserer Studie dar, an welcher wir sowohl das Auftreten, als auch das peri- und postprozedurale Management von VASRC analysierten, welche wir nach den VARC-2-Kriterien definierten (siehe Kapitel 1.2).

Das mittlere Alter dieser Patienten betrug  $81,1 \pm 6,0$  Jahre, der mittlere Body-Mass-Index (BMI)  $26,9 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>. Von den 389 Patienten waren 227 (58,4%) weiblich und 162 (41,6%) männlich. Das Patientenkollektiv dieser Studie brachte zahlreiche Begleiterkrankungen mit sich, wovon die häufigsten die arterielle Hypertonie (n=368; 94,6%), koronare Herzerkrankung (KHK) (n=292; 75,1%) und pulmonale Hypertonie (n=260; 66,8%) waren. 279 (71,7%) der Patienten zeigten eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV, 212 (54,5%) Patienten wurden als Hochrisikopatienten und somit kardiochirurgisch inoperabel eingestuft, da sie einen logistischen ES I (<http://www.euroscore.org/calcge.html>) von  $\geq 20\%$  aufwiesen.

Eine orale Antikoagulation wurde von 126 (32,4%) Patienten eingenommen, eine einfache / zweifache Thrombozytenaggregationshemmung von 131 / 95 (33,7% / 24,4%) Patienten [95]. Weitere Details zu klinischen und funktionellen Basischarakteristika finden Sie in Abb. A im Anhang (Klinische und funktionelle Basischarakteristika der Patienten dieser Studie im Originalen).

### 3.2. Blutungskomplikationen

#### 3.2.1. Risikofaktoren

Eine VARC-2-definierte VASRC trat bei 51 der 389 Patienten mit tf-TAVI auf (+VASRC; 13%), 338 Patienten blieben ohne diese Komplikation (-VASRC; 87%). Im Rahmen unserer anschließenden univariaten Analysen ergaben sich einige signifikante Risikofaktoren, die mit dem Auftreten solcher VASRC assoziiert sind: die Inzidenz sowohl der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), als auch der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) lag bei der +VASRC-Kohorte bei n=19 und bei der -VASRC-Kohorte bei n=77 (pAVK und COPD: 37,3% vs. 19,8%;

p=0,0354\*). Über die Hälfte der +VASRC-Patienten (n=28) zeigte eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von < 50 ml/min, während sich dies bei den -VASRC-Patienten bei nur ca. einem Drittel (n=134) zeigte (54,9% vs. 34,5%; p=0.0474\*). Eine vorherige und laufende duale Thrombozytenaggregationshemmung (z.B. Aspirin und Clopidogrel) ergab einen weiteren signifikanten Risikofaktor für eine VASRC: 19 (+VASRC) / 76 (-VASRC) Patienten nahmen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (dTAH) ein (37.3% vs. 19.5%; p=0.0344\*). Eine einfache Thrombozytenaggregationshemmung sowie eine orale Antikoagulation brachten kein erhöhtes Risiko für eine VASRC mit sich. Zudem war der logistische ES I in beiden Gruppen ähnlich (+VARSC: 27.1±16.8 vs. -VASRC: 26.1±18.5%; p=0.4952), wobei beinahe zwei Drittel der +VASRC-Patienten mit einem logistischen ES I von  $\geq 20\%$  als Hochrisikopatienten eingestuft wurden. Die +VASRC-Gruppe zeigte eine Tendenz zu einem erhöhten BMI (29.1±7.2 vs. 26.6±4.5 kg/m<sup>2</sup>; p=0.0829) bei ähnlichen präinterventionellen Durchmessern der AFC auf der arteriellen Zugangsseite (0.87±0.15 vs. 0.87±0.14 mm; p=0.9805). Der +VASRC-Kohorte lag in 5,9% der Fälle (n=3) eine schwerwiegende (*major*) und in 94,1% der Fälle (n=48) eine leichte (*minor*) vaskuläre Komplikation zugrunde. Der -VASRC-Kohorte lag bei lediglich 0,3% der Fälle (n=1; p < 0.0001\*) eine *major* und bei 0% (n=0; p < 0.0001\*) eine *minor* vaskuläre Komplikation zugrunde. Bei den +VASRC-Patienten lag zudem eine signifikant höhere relative Inzidenz der KHK (n=34) vor als bei den -VASRC-Patienten (n=158); (66.7% vs. 46,7%; p=0.0102\*). Weitere Details zu klinischen und funktionellen Zusammenhängen und Risikofaktoren finden Sie in Abb. A im Anhang (Klinische und funktionelle Basischarakteristika der Patienten dieser Studie im Originalen). Um nun die Zusammenhänge noch genauer darzustellen, führten wir univariate Analysen durch, welche die o.g. Ergebnisse anhand der Odds ratio (OR) mit entsprechendem Konfidenzintervall (KI) anschaulich gewichten (s. Abb. 13).

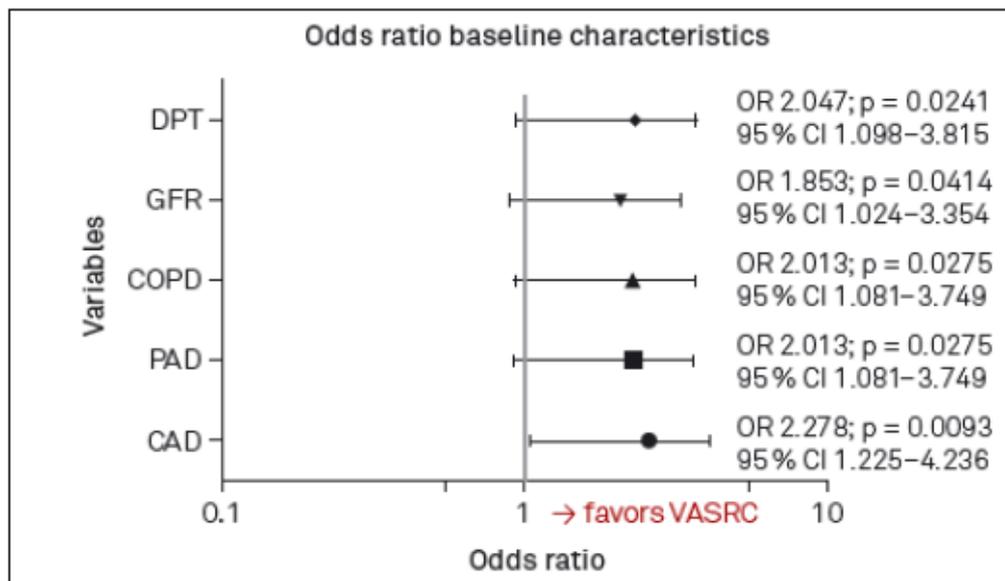


Abb. 13: Univariate Analysen mit Odds Ratio der Basischarakteristika (*baseline characteristics*) und Risikofaktoren für vaskuläre Komplikationen in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (VASRC). *Variables* = Variablen; OR = Odds ratio; CI = Konfidenzintervall; *favors* = begünstigt; *DPT* = duale Thrombozytenaggregationshemmung (dTAH); *GFR* = glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min; *COPD* = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; *PAD* = periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK); *CAD* = Koronare Herzerkrankung (KHK)  
 Erstveröffentlichung: Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR*. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe.

### 3.2.2. Stentimplantation

Die Blutungskomplikationen, die bei den 51 Patienten auftraten, entstanden zumeist durch einen insuffizienten Verschluss der arteriellen Zugangswege nach Entfernung der Zugangsschleusen und Katheter, die für die TAVI nötig sind. Diese hätten eigentlich mittels zuvor angelegten Verschlussystemen (z.B. ProStar® XL) gesichert sein und ohne Komplikationen verschlossen werden sollen. Reißen hierbei die Nähte oder kommt es z.B. zu einer Dissektion in der AFC, entsteht eine Blutung, die durch manuelle Kompression über mindestens 20 Minuten sowie Heparinantagonisierung mit Protamin zu beheben versucht wird. Bei frustraner Blutungskontrolle und Ausschöpfung aller konservativen Methoden folgt die Implantation eines CSG. Diese CSG-Implantation erfolgte bei insgesamt 40 Patienten (=78% der +VASRC-Kohorte). Da es bei einem Patienten zu einer durch den Stent verursachten iatrogenen Verlegung der Arteria profunda femoris und dadurch zu einem verminderten Blutfluss im entsprechenden

Stromgebiet mit folgender Ischämie kam, musste dieser Stent am ersten postoperativen Tag chirurgisch entfernt und die Arterie gefäßchirurgisch versorgt werden. Da hier kein Stent in der Arterie verblieb, wurde dieser Patient nicht in die verbleibende Stent-Kohorte (CSG-Kohorte, n=39; 76% der +VASRC-Kohorte) mit folgendem FU eingeschlossen. Die restlichen 11 Patienten der +VASRC-Kohorte (22%) wurden konservativ durch manuelle Kompression der Blutungsquelle über 20 bis 45 Minuten sowie durch Heparinantagonisierung mit Protamin in einem Verhältnis von 1:1 behandelt.

### 3.2.3. Blutungskontrolle

Mit Versorgung der Patienten durch einen gecoverten Stent gelang in allen Fällen (n=39; 100%) eine sofortige und effektive Kontrolle der akuten Blutung. Der implantierte Stent wurde in allen Fällen korrekt und zielführend platziert, sodass zu keinem Zeitpunkt eine Nachdilatation des Stents bzw. eine blutkontrollierende Ballondilatation der beschädigten Arterie nötig war. Dies ist zu einem Großteil darauf zurückzuführen, dass zwischen der beschädigten Arterie und dem verwendeten CSG ein Größenverhältnis von 1:1 bis im Durchmesser höchstens 1 mm größeren CSG gewählt wurde (leichte Überdehnung). Bestätigung finden die gewählten Durchmesser in dem errechneten Verhältnis aus mittlerem Durchmesser der Stents ( $9.2 \pm 1.0$  mm) und mittlerem Durchmesser der AFC vor Implantation des Stents ( $8.6 \pm 1.4$  mm), welches bei  $1.1 \pm 0.1$  liegt.

Bei einem der Patienten mit *major* VASRC war die Implantation eines zweiten Stents nötig: periinterventionell konnte die Blutung mit hämorrhagischem Schock bei Prostarversagen zunächst erfolgreich gestillt werden, sodass keine Blutungsquelle mehr detektierbar war. Da jedoch in der Verlaufs-CT ein retro- sowie intraperitoneales Hämatom diagnostiziert wurde und eine aktive Sickerblutung dabei nicht ausgeschlossen werden konnte, entschieden wir uns bei dem klinisch stabilen Patienten am ersten postoperativen Tag zur Implantation eines zweiten Stents proximal des ersten (s. Abb. 14).

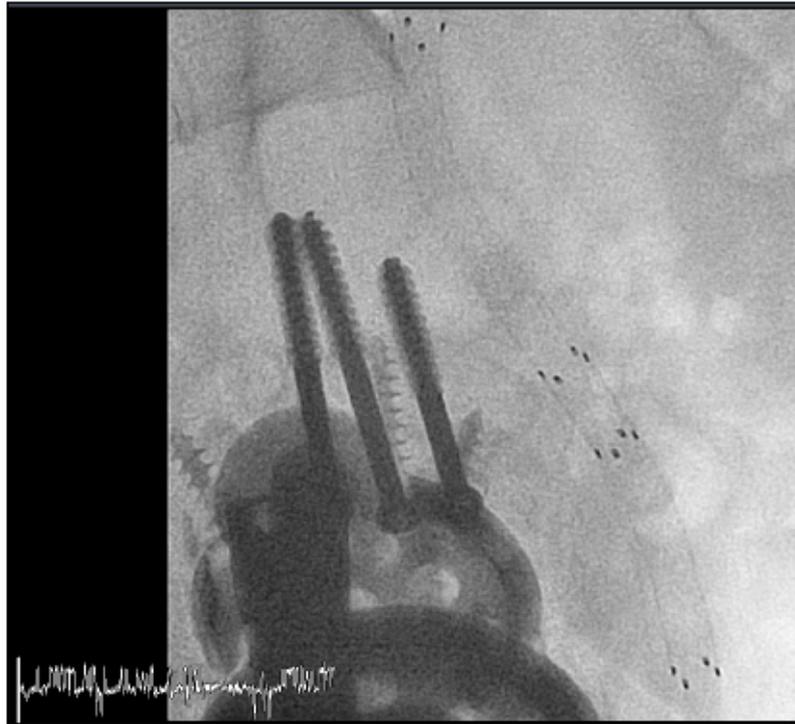


Abb. 14: Fluoroskopische Darstellung der rechten Hüftregion eines Patienten mit Zustand nach Implantation von zwei gecoverten Stents nach schwerwiegender periinterventioneller Blutung sowie postinterventionell folgender aktiver Sickerblutung.  
Darstellung aus eigenem Patientenkollektiv der Studie.  
Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

Der führende Grund für die Implantation eines CSG war die *minor* VASRC (v.a. Hämatom, arteriovenöse Fistel, Aneurysma spurium). Sie führte bei 36 Patienten zu dieser Indikation (92,3%), während bei 3 Patienten (7,7%) die *major* VASRC mit hämorrhagischem Schock der Grund für die Implantation des CSG war (s. Abb. B im Anhang (Prozeduralcharakteristika und Outcome der Patienten dieser Studie im Originalen)).

Bei den Blutungskomplikationen gab es einen signifikanten Unterschied im Abfall des Hämoglobinwertes (Hb): in der +VASRC-Kohorte fiel der Hb um  $2,7 \pm 1,5$  g/dl ab (*major* VASRC: 6,1 g/dl; *minor* VASRC: 2,5 g/dl), in der -VASRC-Kohorte nur um  $2,0 \pm 1,3$  g/dl ( $p=0.0014^*$ ). Die Patienten, bei denen ein Stent implantiert wurde, hatten einen mittleren Hb-Abfall von  $2,6 \pm 1,5$  g/dl.

Der unterschiedliche Hb-Abfall spiegelt sich auch in der generell niedrigen Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten (EKs) wieder. In der +VASRC-Kohorte wurden im Vergleich zur -VASRC-Kohorte signifikant mehr EKs transfundiert

( $1.6 \pm 2.2$  vs.  $0.9 \pm 2.1$ ;  $p=0.0212^*$ ). Die CSG-Kohorte kommt auf eine mittlere Transfusion von  $1.7 \pm 2.3$  EKs.

Abb. 15 verdeutlicht die Unterschiede bei den Blutungskomplikationen in der +/-VASRC-Kohorte.

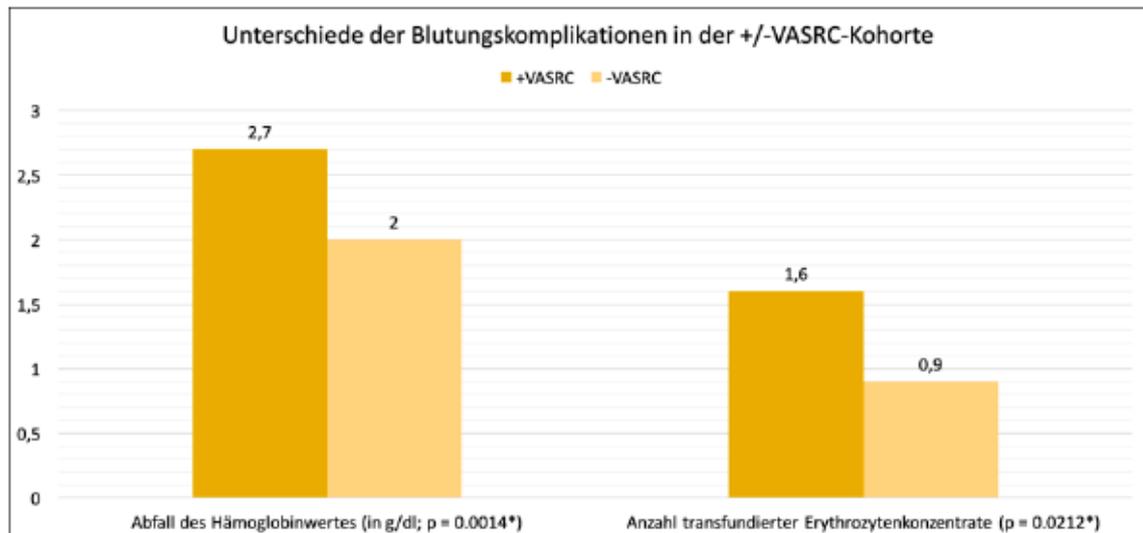


Abb. 15: Unterschiede der Blutungskomplikationen (Abfall des Hämoglobinwertes in g/dl; Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate) in unserer Studienkohorte mit und ohne vaskuläre Komplikation in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (+/-VASRC-Kohorte). Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

### 3.3. Periinterventioneller Vergleich

Bei der Mehrzahl der tf-TAVIs, die im o.g. Studienzeitraum im Herzzentrum Düsseldorf durchgeführt wurden, verwendeten wir das CoreValve-System von Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, MN) ( $n=318$ ; 82%). Bei den restlichen 71 Patienten (18%) verwendeten wir das System von SAPIEN (XT oder S3; Edwards Lifesciences, Irvine, CA). Bei Benutzung des CoreValve-Systems kam es bei 39 der 318 Patienten zu einer VASRC (12,3%), bei dem System von SAPIEN bei 12 der 71 Patienten (16,9%).

Der Durchmesser der gewählten arteriellen Zugangsschleuse bewegte sich bei unseren Interventionen zwischen 14 und 20 F (4,7 – 6,7 mm). Während anfangs noch die größeren Schleusen (20 F) verwendet wurden, entwickelte sich die Technik mit der Zeit immer weiter in Richtung der Schleusen mit geringerem Durchmesser (14 F). Während es bei der am häufigsten verwendeten 18 F Schleuse ( $n=274$ ; 70%) in 32 Fällen zu einer VASRC

kam (62,7% aller VASRC), trat eine solche bei der in 96 Fällen (24,7%) verwendeten 14 F Schleuse bei 15 Patienten auf (29,4% aller VASRC). Dies ergibt einen Komplikationsanteil von 11,7% (18 F) zu 15,6% (14 F). Bei der 18 F Schleuse implantierten wir in 9,1% der Fälle einen CSG (n=25), bei der 14 F Schleuse in 10,4% der Fälle (n=10). Bei der selten verwendeten 16 F Schleuse (n=4) kam es in 50% der Fälle zu einer VASRC (n=2; p=0.0280\*), wovon 100% (n=2) mit einem CSG behandelt werden mussten (s. Abb. 16).

Das Größenverhältnis von Zugangsschleuse zu punktierter Arterie unterschied sich in der +/-VASRC nicht signifikant ( $0.71\pm 0.2$  vs.  $0.72\pm 0.2$ ; p=0.8558). In der CSG-Subkohorte ergab sich ein Verhältnis von  $0.74\pm 0.1$ .

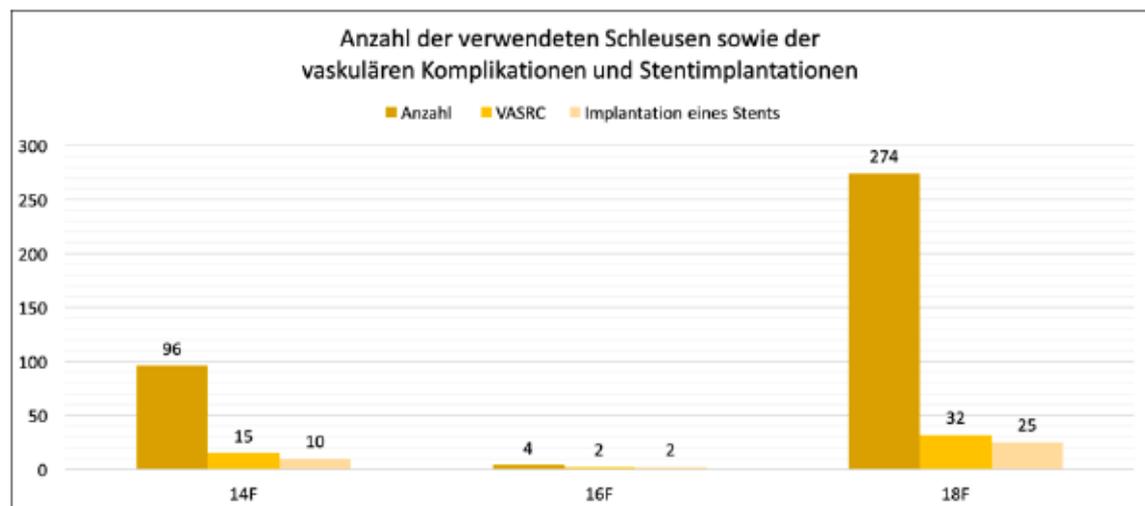


Abb. 16: Anzahl der verwendeten Schleusen der Größen 14 French (F) – 18 F sowie die Häufigkeit der dabei auftretenden vaskulären Komplikation in Abhängigkeit des Zugangsweges und der Zugangsart (VASRC) und der Implantation eines gecoverten Stents.

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

Während sich in der +/-VASRC-Kohorte die Prozedurdauer ( $88.0\pm 44.6$  min vs.  $93.0\pm 48.1$  min) und die Menge an verabreichtem Kontrastmittel ( $136.4\pm 40.3$  ml vs.  $133.6\pm 53.3$  ml) nicht wesentlich unterschied, gab es signifikante Unterschiede in der Zeit der Fluoroskopie ( $26.0\pm 7.2$  min vs.  $22.0\pm 8.0$  min; p=0.0009\*). Wie erwartet war in der CSG-Subkohorte sowohl die Prozedurdauer ( $130.6\pm 57.7$  min), als auch die Zeit der Fluoroskopie ( $27.3\pm 7.2$  min) und die Menge an verabreichtem Kontrastmittel ( $145,2\pm 54.7$  ml) aufgrund der angefallenen Komplikationen und aufwändigeren Versorgung am längsten.

### 3.4. Postinterventioneller Vergleich

Innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention kam es in keiner der Kohorten zu einem Todesfall. Im Rahmen des längerfristigen FUs wurden unter der +VASRC-Kohorte (n=51) fünf Todesfälle dokumentiert (9,8%), wobei all diese Patienten intraoperativ eine *minor* VASRC erlitten (100%) und vier bei vier dieser verstorbenen Patienten einen CSG implantiert hatten (80%).

Einen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten gab es beim Auftreten eines akuten Nierenversagens (Einteilung: s. Abb. 17): in der +VASRC-Kohorte zeigte sich ein solches bei 15 Patienten, in der -VASRC-Kohorte bei 39 Patienten (29,4 vs. 11,5%;  $p=0.0005^*$ ). In der CSG-Subkohorte trat ein akutes Nierenversagen bei 12 Patienten (30,8%) auf. Überraschend ist dieses Ergebnis nicht, da über die Hälfte der +VASRC-Patienten (n=28) bereits präinterventionell eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von  $< 50$  ml/min zeigte, während sich dies bei den -VASRC-Patienten bei nur ca. einem Drittel (n=134) zeigte (54,9% vs. 34,5%;  $p=0.0474^*$ ) (s. 3.2.1). Die Notwendigkeit der Dialyse war dabei in allen Kohorten ähnlich. Bezüglich der postinterventionellen Versorgung der Patienten gibt es zwischen der +VASRC-Kohorte und der -VASRC-Kohorte einen Unterschied in der intensivmedizinischen Aufenthaltsdauer. Hierbei benötigten die +VASRC-Patienten eine signifikant längere intensivmedizinische Betreuung (+VASRC:  $7.4 \pm 8.0$  vs. -VASRC:  $4.4 \pm 4.7$  Tage;  $p=0.0002^*$ ). Die durchschnittliche allgemeine Aufenthaltsdauer in unserem Universitätsklinikum unterschied sich zwischen den Kohorten jedoch nicht. Eine Zusammenfassung und weitere Ergebnisse finden Sie in Abb. B im Anhang (Prozeduralcharakteristika und Outcome der Patienten dieser Studie im Originalen).

Stadium	Serum-Kreatinin	oder Urin-Ausscheidung
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg auf 150–199% (1,5–1,99-fach) oder</li> <li>• Anstieg um <math>\geq 0,3</math>mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 0,5</math>ml/kg KG/h für <math>&gt; 6</math>h aber <math>&lt; 12</math>h</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg auf 200–299% (2,0–2,99-fach)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 0,5</math>ml/kg KG/h für <math>&gt; 12</math>h aber <math>&lt; 24</math>h</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anstieg auf <math>\geq 300\%</math> (<math>&gt; 3</math>-fach) oder</li> <li>• Anstieg auf <math>\geq 4,0</math>mg/dl mit akutem Anstieg <math>\geq 0,5</math>mg/dl oder</li> <li>• Beginn Nierenersatztherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 0,3</math>ml/kg KG/h für <math>\geq 24</math>h oder</li> <li>• Anurie für <math>\geq 12</math>h</li> </ul>

Abb. 17: Einteilung des akuten Nierenversagens (AKIN-Klassifikation [96]).

Der Anstieg des Serum-Kreatinins muss innerhalb von 48 h erfolgen (verglichen mit dem jeweiligen Ausgangswert).

Modifiziert nach: Kappetein, A.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): p. S45-60 [74].

### 3.5. Klinische und funktionelle Daten im Langzeit-Follow-Up

Bei allen Patienten mit zuvor stattgefundenener VASRC und implantiertem CSG (n=39) führten wir eine FU-Untersuchung durch. Einen Patienten verloren wir aus unseren weiteren FU-Daten, 5 Patienten dieser CSG-Kohorte waren zum Zeitpunkt unserer Nachfrage aufgrund fortgeschrittener Multimorbidität bereits gestorben. Sie hatten ein mittleres Überleben von  $268 \pm 170$  Tagen. Bei 4 Patienten war ein FU aufgrund von weiter entferntem Umzug oder Multimorbidität ohne Transportmöglichkeit lediglich per Telefon möglich. Bei diesen 4 Patienten ließ sich jedoch anamnestisch eine klinische Beschwerdefreiheit bezogen auf den implantierten Stent eruieren (Ausschluss von: Schmerzen / Stechen im Bereich des CSG im Gehen oder Sitzen, pAVK-ähnliche Symptome (Claudicatio intermittens etc.), Thrombosen, Durchblutungsstörungen des Beines, persistierende periphere Ulcera, Hämatome sowie weitere mögliche Pathologien. Das komplette Langzeit-FU nach 6 – 12 Monaten (im Mittel  $334 \pm 188$  Tage) mitsamt klinischer und funktioneller Daten war bei 29 Patienten (74%) möglich.

Auch bei all diesen 29 Patienten ließ sich anamnestisch eine klinische Beschwerdefreiheit bezogen auf den implantierten Stent mit den o.g. Symptomen eruieren. Anschließend untersuchten wir die Patienten mittels FKDS auf Pathologien der Becken- und Beinarterien sowie auf neu aufgetretene funktionelle Aspekte der Arterien. Diese Untersuchungen ergaben, dass 97% (n=28) der implantierten Stents offen und gut durchgängig waren. Sie wiesen keinerlei hämodynamisch relevanter Stenosen oder Kompressionen auf. Bei einem Stent hingegen evaluierten wir in der FKDS einen totalen Verschluss dieses Stents bei klinisch jedoch komplett asymptomatischem Patienten. Es zeigte sich hier in direkter Umgebung des stenotischen Stents eine ausreichend großvolumige Kollateralarterie mit biphasischem Flussprofil, welche die arterielle Blutversorgung des entsprechenden Beines kompensatorisch gewährleistete.

Wir evaluierten den nun vorhandenen Durchmesser des einliegenden Stents und der Arterien mit folgenden Fragestellungen:

– Verlust des inneren Lumens

- In unseren FU-Untersuchungen ergab sich ein mittlerer Durchmesser der ipsilateralen AFC von  $8.1 \pm 1.0$  mm. Vor Implantation des CSG betrug dieser  $8.6 \pm 1.4$  mm ( $p=0.048^*$ ), woraus sich ein analoges Verhältnis von  $1.1 \pm 0.2$  mm ( $p=0.785$ ) ergibt. Wir sehen somit, dass es keinen signifikanten Verlust des inneren Lumens im Verhältnis der mittleren

Durchmesser der Arterien zueinander gibt (AFC präinterventionell / AFC postinterventionell).

– Nun bestehende Flussprofile

- Die im FU mittels FKDS evaluierten Flussprofile in den einliegenden CSGs waren bei 18 Patienten triphasisch (62.1%) und bei 10 Patienten biphasisch (34.5%). Bei einem komplett asymptomatischen Patienten (3.5%) detektierten wir eine komplette Stenose des CSG. Es zeigte sich hier jedoch eine ausreichend großvolumige Kollateralarterie mit biphasischem Flussprofil, welche die arterielle Blutversorgung des entsprechenden Beines kompensatorisch gewährleistete. In den Untersuchungen vor TAVI zeigte sich bei 19 Patienten ein triphasisches (65,5%) und bei 10 Patienten ein biphasisches (34,5%) Flussprofil (s. Abb. 18).

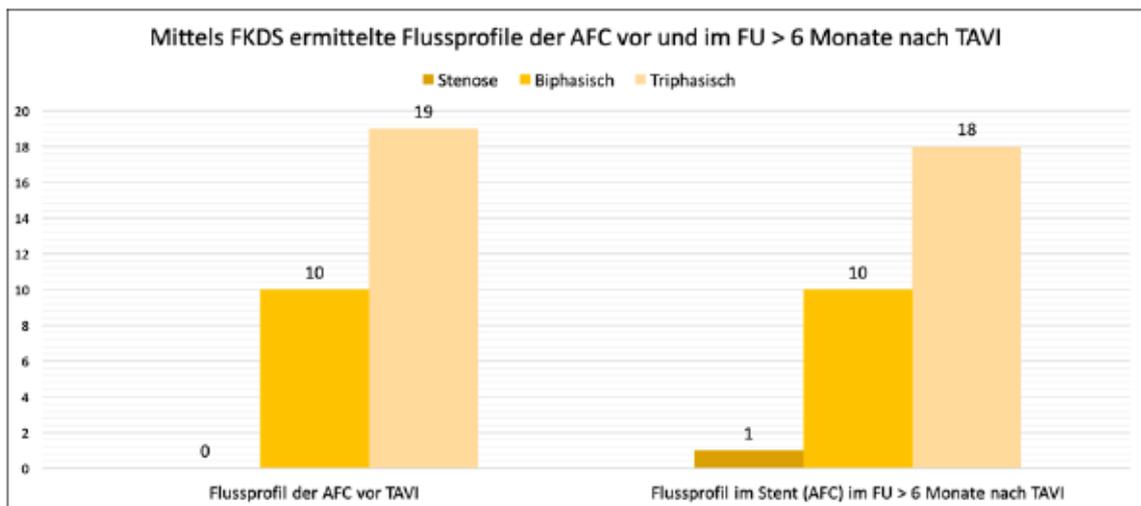


Abb. 18: Mittels farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) ermittelte Flussprofile der Arteria femoralis communis (AFC) vor und im *Follow-Up* (FU) > 6 Monate nach Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

– Blutflussgeschwindigkeiten

- Die im FU mittels FKDS evaluierte mittlere vaskuläre Strömungsgeschwindigkeit in den einliegenden CSGs betrug  $91.6 \pm 33.6$  cm/s. Die minimal gemessene Geschwindigkeit lag bei 0.0 cm/s (die beschriebene Stenose), die maximal gemessene bei 198.0 cm/s. In den Untersuchungen vor TAVI betrug die mittlere vaskuläre

Strömungsgeschwindigkeit  $74.7 \pm 26.5$  cm/s. Die minimal gemessene Geschwindigkeit lag bei 29.1 cm/s, die maximal gemessene bei 134.0 cm/s (s. Abb. 19).

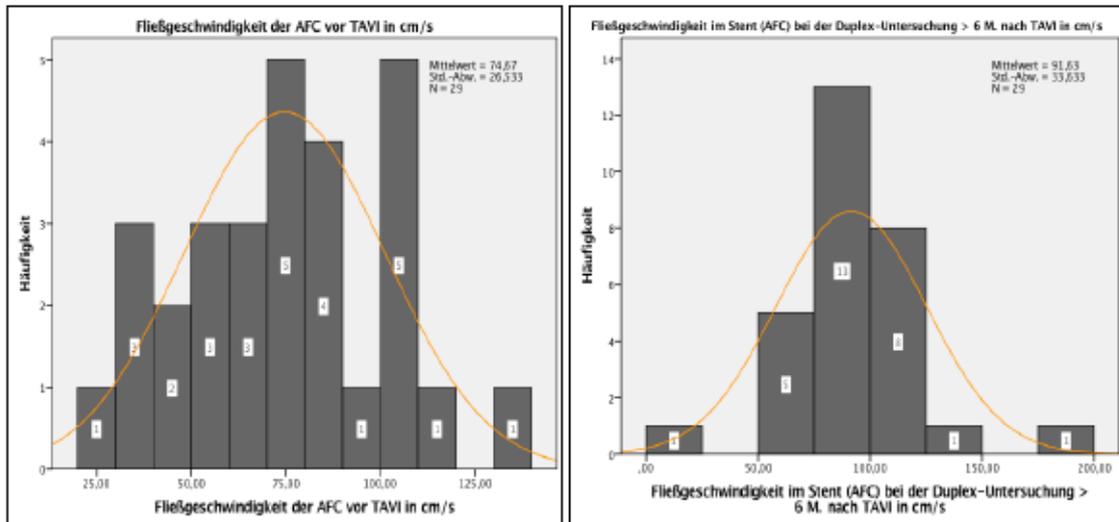


Abb. 19: Histogramm mit Normalverteilungskurve der mittels farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) ermittelten Fließgeschwindigkeiten der Arteria femoralis communis (AFC) vor Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI, links) sowie der Fließgeschwindigkeiten im Stent > 6 Monate (M) nach TAVI (rechts).

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

– Instent-Thrombosen oder –Restenosen

- Im FU detektierten wir mittels FKDS eine komplette Stenose eines CSGs bei einer weiblichen Patientin. Es zeigte sich hier eine ausreichend großvolumige Kollateralarterie mit biphasischem Flussprofil und einer  $V_{max}$  von 27.4 cm/s, welche die arterielle Blutversorgung des entsprechenden Beines kompensatorisch gewährleistete. Der genannte CSG wies keine StF auf und die entsprechende Patientin hatte bis auf eine arterielle Hypertonie keinerlei Risikofaktoren wie Rauchen, DM oder pAVK. Vor TAVI wies die ipsilaterale AFC ein biphasisches Flussprofil mit einer  $V_{max}$  von 134 cm/s. Perinterventionell kam es bei der Patientin zu einer *minor* vaskulären Komplikation ohne die Notwendigkeit weiterer blutstillender Maßnahmen.

– Spitzengeschwindigkeitsverhältnis (*peak velocity ratio*, PVR)

- Die mittlere PVR, ein Verhältnis der Spitzengeschwindigkeit im Stent zum Arterienabschnitt direkt distal des Stents, lag bei unseren Messungen

und Berechnungen bei  $1.2 \pm 0.4$ . Wenn dieses Verhältnis bei 2,4 oder höher liegt, ist dies ein Zeichen für eine beginnende Stenose im Gefäß bzw. im Stent. Die minimal gemessene PVR lag bedingt durch die komplette Stenose eines CSG bei 0 (0 cm/s / 64.4 cm/s), die maximal gemessene bei 1.85 (s. Abb. 20).

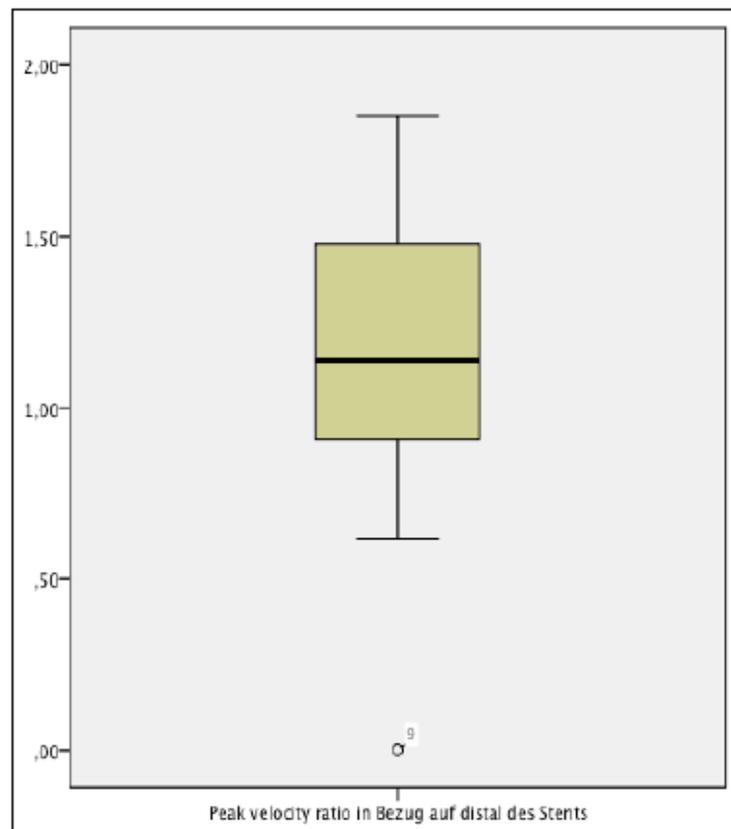


Abb. 20: Box-Plot der *peak velocity ratio* (PVR), dem Verhältnis der Spitzengeschwindigkeit im Stent zum Arterienabschnitt direkt distal des Stents im *Follow-Up* (FU) > 6 Monate nach Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

### 3.6. Stentfrakturen

Mittels geeigneter Bildgebung, der Fluoroskopie, evaluierten wir das Auftreten von Frakturen in den hüftgelenksnahen Stents. Unserer These folgend, dass potentielle StF durch Kräfte im Bewegungssegment der Hüfte naheliegend sind, visualisierten wir systematisch jeden Stent des entsprechenden Kollektivs in extendierter, sowie in flektierter Stellung der Hüfte von anterior - posterior sowie von lateral 90°.

Dabei ergaben sich bei

- 86% der Patienten (n=25) keine StF (Typ 0).
- Bei 14% der Patienten (n=4) zeigten sich StF, untergliedert in
  - Typ 1 (eine einzelne StF, n=3)
  - und Typ 2 ( $\geq 2$  StF ohne Deformation des Stents; n=1).

Alle StF (n=9) projizierten sich auf das proximale erste oder zweite Drittel des Femurkopfes. Während sich die StF vom Typ 1 auf der konkaven und konvexen Seite der Stents befanden, waren die StF vom Typ 2 mit insgesamt 6 einzeln frakturierten Streben auf der ventralen und dorsalen Seite dieses einen Stents platziert (s. Abb. 21).

Alle Patienten, bei denen StF auftraten, waren ebenso asymptomatisch wie das restliche Kollektiv und es traten keinerlei flusslimitierende Stenosen, Okklusionen oder Stentkompressionen durch die StF auf. Zudem konnten wir relevante Korrelationen sowohl zwischen StF und einem möglichen Verlust des inneren Lumenverhältnisses (s.o.) ausschließen ( $r=0.12$ ;  $p=0.534$ ), als auch zwischen StF und der PVR ( $r=0.11$ ;  $p=0.582$ ) sowie zwischen StF und der Überdehnung der Arterie durch einen im Durchmesser 1 mm größeren CSG ( $r=0.08$ ;  $p=0.673$ ).

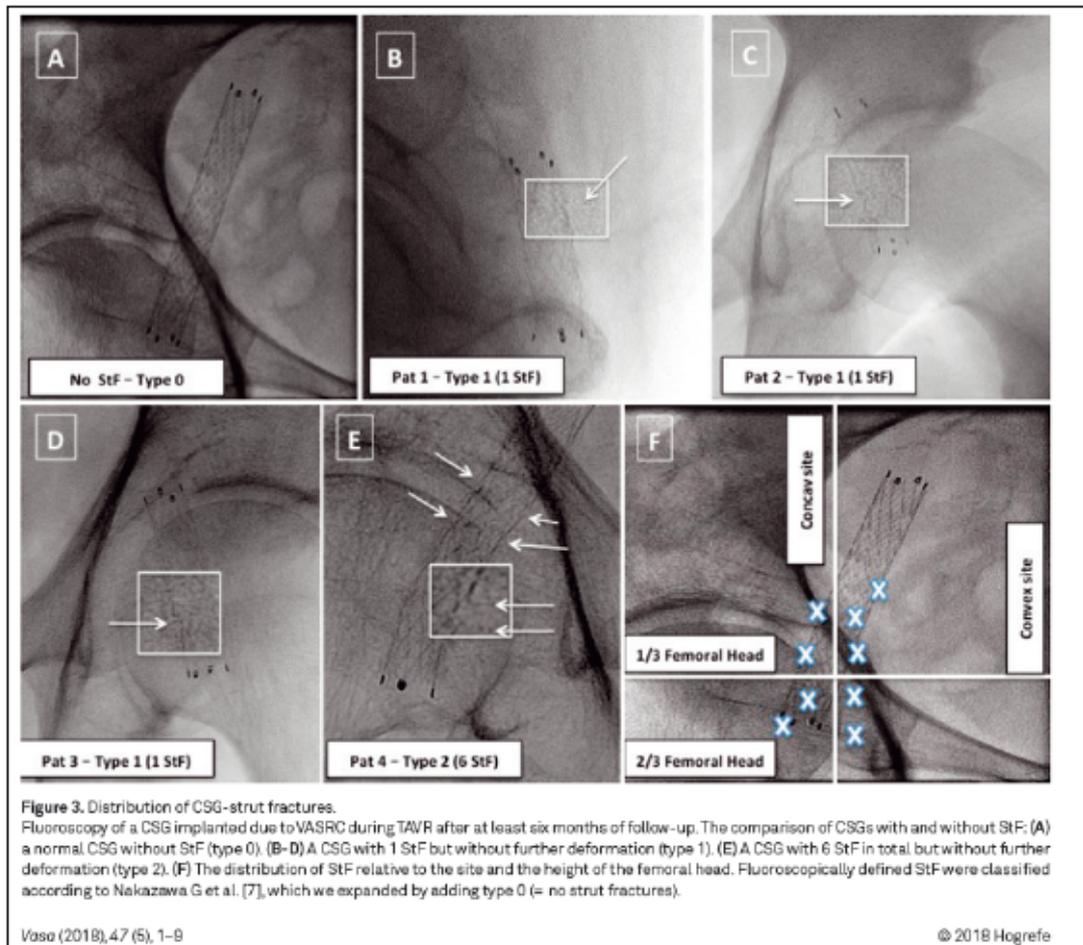


Abb. 21: Verteilung der Stentfrakturen (StF) in Projektion auf den Femurkopf.

Fluoroskopie eines nach vaskulärer Leistenkomplikation bei Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) implantierten gecoverten Stents (CSG) nach einem mindestens 6-monatigen *Follow-Up* (FU). A: Normaler CSG ohne StF (Typ 0 = *No StF – Type 0*).

B-D: CSG mit 1 StF und ohne weitere Deformation (Typ 1 = *Type 1*). E: CSG mit 6 StF und ohne Deformation (Typ 2 = *Type 2*). F: Verteilung der StF bezogen auf die Seite und Höhe des Femurkopfes. Fluoroskopisch definierte StF wurden klassifiziert nach Nakazawa, G., et al. [91], welche wir um den Typ 0 (= keine StF) erweiterten (s. Abb. 10).

Erstveröffentlichung: Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR*. Vasa. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe.

## 4. Diskussion

Eine häufige Komplikation bei der tf-TAVI ist auch heute immer noch die VASRC [78, 97], deren hohe Inzidenz sich in unserer Studie bestätigt hat. Eine VASC-2-definierte VASRC trat bei 51 unserer 389 Hochrisikopatienten mit tf-TAVI auf (+VASRC; 13%), während 338 Patienten ohne diese Komplikation blieben (-VASRC; 87%). Dabei stellen vor allem die *major* VASRC einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität und weitere akute Komplikationen dar [98], weshalb es enorm wichtig ist, diese vaskulären Komplikationen schnell und effizient kontrollieren zu können.

Nach erfolgreicher Blutstillung, z.B. durch die Implantation eines CSG, ist es jedoch genauso wichtig, die Langzeitresultate und -folgen zu beobachten und kritisch zu evaluieren.

Mit der vorliegenden Studie konnten wir primär zeigen, dass die routinemäßige Implantation eines gecoverten Stents nach vaskulärer Leistenkomplikation eine sofortige und effektive Blutungskontrolle bewirkt und somit ein probates Mittel zur dringlichen und bis dahin frustranen Blutstillung darstellt, welches dem Langzeit-outcome der TAVI-Patienten nicht schadet. Nach einem FU von 6 bis 12 Monaten konnten wir bei konsequenter Diagnostik inklusive Fluoroskopie eine Rate von 14% StF detektieren, die allerdings keinerlei Einfluss auf klinische, strukturelle oder funktionelle Parameter der Patienten haben.

Doch eigentlich sollte es durch die im Jahr 2000 eingeführten Verschlusssysteme im besten Fall erst gar nicht zu einem solchen Ausmaß an VASRC kommen. Die Verschlusssysteme konnten die Rate an vaskulären Komplikationen zwar erheblich verringern [85, 86, 99], jedoch ist die Inzidenz dieser Komplikation immer noch hoch (in unserer Studie 13%) und sorgt für eine erhöhte Mortalität und Komplikationsrate [98]. In unserer Studie waren sämtliche VASRC mit dem Versagen des ProStar<sup>®</sup>-Verschlusssysteme assoziiert. Dass die technische Entwicklung Fortschritte bei der Prävention von VASRC macht, belegt eine repräsentative Studie von Mehilli et al. [100], nach welcher durch die Einführung und zunehmende Benutzung des Perclose ProGlide<sup>®</sup>-Systems im Gegensatz zum ProStar<sup>®</sup>-Verschlusssystem sowohl die vaskulären Komplikationen als auch die Mortalität während und nach tf-TAVI signifikant gesenkt werden konnten: Versagen des Verschlusssysteme (0.8 vs. 2.3%, p=0.04), *major* VASRC

(nach VARC-2: 7.5 vs. 15.9%,  $p < 0.001$ ), jegliche Blutung (30.8 vs. 34.9%,  $p=0.59$ ), Ein-Jahres-Mortalität (14.8 vs. 19.5%, log-rank  $p=0.04$ ) [100].

Ein systematisches Review von Maniotis, C., et al. über die Sicherheit von ProStar<sup>®</sup> vs. ProGlide<sup>®</sup> bestätigt das erhöhte allgemeine Blutungsrisiko unter Verwendung des ProStar<sup>®</sup>-Verschlussystems sowie das erhöhte Risiko vor allem von *major* und lebensbedrohlichen Blutungen [101].

Eine neuere Methode zum Erreichen der Hämostase stellt eine auf einem Kollagenkissen basierende Verschluss technik namens MANTA (Essential Medical Inc., Malvern, Pennsylvania) dar. Sie verspricht die schnelle, einfache und kostengünstige Alternative zu den konventionellen Verschlussystemen vor allem bei großen Zugangsdurchmessern (10 – 25 F) ohne dabei auf eine Vorverschluss technik angewiesen zu sein [102].

Die Studienergebnisse zur Sicherheit und Komplikationsrate dieser Art des arteriellen Verschlusses im Gegensatz zur Verwendung des ProGlide<sup>®</sup>-Verschlussystems sind noch nicht eindeutig und variieren von einer höheren Rate an vaskulären Komplikationen mit teilweise vermehrter gefäßchirurgischer Zweitversorgung bis hin zu einer geringeren Rate an Blutungen, der Verwendung von zusätzlich benötigten Verschlussystemen sowie einem geringeren Hämoglobinabfall und einem verkürzten Krankenhausaufenthalt nach TAVI [103-105].

Durch die Entwicklung von Erreichen der Hämostase durch manuelle Kompression bis hin zu stetig effektiveren Verschlussystem und kollagenbasierten Technologien zeigt sich, dass es in der präventiven Vermeidung von vaskulären Komplikationen weiterhin die Möglichkeiten zur Weiterentwicklung und Verbesserung der bereits bestehenden Systeme und Techniken gibt, sodass diese Art der Komplikation immer seltener auftreten sollte und somit gar nicht erst akut behandelt werden muss. Dies bedarf auch zukünftig noch weiterer Studien und Diskussionen.

Kommt es trotz stetig verbesserter Verschlussysteme zu einer Blutung oder zu anderen vaskulären Komplikationen, haben sich in unserer Studie durch univariate Analysen folgende Risikofaktoren für diese Art der Komplikation herausgestellt: die pAVK, COPD, dTAH, sowie eine GFR  $< 50$  ml/min.

Diese Faktoren finden sich ganz oder teilweise auch in anderen Studien, wie es z.B. Chaudhry, M.A. und M.R. Sardar et al. in ihrem Review zusammengefasst haben [106].

Trotz der guten Ergebnisse unserer Studie bezüglich der Stentimplantation und deren Langzeitfolgen ist ein weiterer diskussionswürdiger Punkt immer noch die Art und Weise der Blutstillung.

Wir haben gezeigt, dass die Implantation von gecoverten Stents sehr effektiv und zuverlässig die Blutungskontrolle herbeiführte und dass die einliegenden Stents keine negativen Einflüsse auf das Langzeit-outcome der Patienten haben:

- Es zeigten sich in den Folgeuntersuchungen nach TAVI keine neu aufgetretenen Symptome wie z.B. Schmerzen / Stechen im Bereich des CSG bzw. im ipsilateralen Bein im Gehen oder Sitzen, pAVK-ähnliche Symptome (Claudicatio intermittens), Thrombosen, Durchblutungsstörungen des Beines, persistierende periphere Ulcera oder Hämatome sowie weitere mögliche Pathologien.
- In den Untersuchungen der Patienten auf Pathologien der Becken- und Beinarterie mittels FKDS zeigte sich in 97% der Fälle (n=28), dass der implantierte Stent offen und gut durchgängig war und es keine hämodynamisch relevanten Stenosen oder Kompressionen gab. Der bei einem Stent evaluierte totale Verschluss blieb klinisch komplett unauffällig und war ausreichend kollateralisiert.
- In der konsequent durchgeführten Fluoroskopie konnten wir zwar StF bei 14% der Patienten detektieren, doch auch mit solchen StF blieben die Patienten vollkommen beschwerdefrei und zeigten in der Funktionsuntersuchung mittels FKDS kein entsprechendes Korrelat mit negativen Auswirkungen auf die Blutflussparameter im Bereich des einliegenden Stents.

Diese eindeutig positiven Ergebnisse der Blutungskontrolle durch die Implantation eines CSG und deren Langzeitergebnisse bedeuten jedoch nicht, dass jede Blutung durch einen solchen Stent behandelt werden sollte. Vielmehr besteht bis dato kein eindeutiger Algorithmus, der das Spektrum potenzieller vaskulärer Komplikationen und deren Management erläutert und festlegt. Es ist dringend notwendig, dass sich die behandelnden Interventionisten und Chirurgen mit diesen Komplikationen vertraut machen und deren im besten Fall standardisiertes Management kennen und anwenden können. Sedaghat, A., et al. im Jahr 2016 und Sardar, M. R., et al. im Jahr 2017 geben in ihren Studien mögliche Vorgaben für das Management verschiedener vaskulärer Komplikationen im Rahmen der TAVI und erhärten damit die Dringlichkeit eines eindeutigen und offiziellen Algorithmus [107, 108]. Sie, wie auch wir, sprechen sich für klare Leitlinien in der Versorgung der wohl häufigsten und den weiteren Verlauf der Patienten erheblich beeinflussenden

Komplikation aus. Ohne klare Strukturen im Management der VASRC hängt deren Versorgung überwiegend von den Vorlieben und Kompetenzen des entsprechenden Interventionisten ab und unterscheidet sich daher von Arzt zu Arzt und auch von Patient zu Patient.

#### 4.1. Entwicklung des Patientenkollektivs für die TAVI

Weiterhin ist zu beobachten, inwiefern sich das Patientenkollektiv der TAVI entwickelt und erweitert. Beginnend im Jahr 2002 mit ausschließlich Hochrisikopatienten, die aufgrund von Komorbiditäten ein zu hohes Risiko für eine konventionelle Operation aufweisen, befindet sich die Indikation für die TAVI alternativ zur konventionellen Operation zurzeit im Wandel.

Die aktuelle, hochwertige Studienlage mit großen Fallzahlen und multizentrischen, randomisierten Studien zeigt, dass die TAVI nicht nur im Hochrisikobereich, sondern auch bei Patienten mit mittlerem präoperativen Risiko entweder genauso effektiv und sicher ist wie der operative Aortenklappenersatz oder diesem bei postoperativen Komplikationen wie Mortalität, Schlaganfall und Aortenklappeninsuffizienz sogar überlegen ist [57, 109, 110].

Diese Ergebnisse zugunsten der TAVI bei einem Patientenkollektiv mit mittlerem Risiko haben bereits Auswirkungen auf die 2017 erschienenen *Guidelines der European Society of Cardiology (ESC)* und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)* zur Behandlung der hochgradigen AS.

Während die TAVI nach den Guidelines von 2012 ausschließlich Patienten mit einem Hochrisiko-Profil (u.a. STS > 10% oder logistischer ES I  $\geq$  20%) empfohlen wurde [43], ist dies in den aktuellen Guidelines von 2017 so nicht mehr wiederzufinden. Hier unterscheiden die o.g. Gesellschaften für Kardiologie und Kardiochirurgie zwischen einem niedrigen Operationsrisiko (u.a. STS oder ES II < 4% oder logistischer ES I < 10%) und einem erhöhten Operationsrisiko (u.a. STS oder ES II  $\geq$  4% oder logistischer ES I  $\geq$  10%). Bei einem niedrigen Operationsrisiko ist immer noch der chirurgische Aortenklappenersatz die Methode der Wahl (Klasse I, Level B), bei einem erhöhten Operationsrisiko rückt nun das multidisziplinäre Herzteam (s. 1.1.7.7) deutlich mehr in das Zentrum des Entscheidungsprozesses, um mithilfe vorgegebener Aspekte und Empfehlungen, die zur entsprechenden Entscheidung beitragen sollen, die Indikation zum

chirurgischen oder interventionellen Aortenklappenersatz zu stellen (Klasse I, Level B) [7]. Dies bedeutet, dass auch einem Patienten mit mittlerem Risikoprofil auf Grundlage aktueller Studien und der geltenden Guidelines die Behandlung mittels TAVI empfohlen wird, wenn das entsprechende Herzteam zu diesem Entschluss kommt.

Da sowohl im STS-Score als auch im ES das Alter der Patienten eines der Unterpunkte ist und großen Einfluss auf das Ergebnis der scores haben kann, geht das errechnete Risikoprofil zwangsläufig mit dem Patientenalter einher. Je nach Schwere der Begleiterkrankungen fällt der Faktor „Alter“ jedoch nicht so sehr ins Gewicht, dass die Patienten in eine andere präoperative Risikogruppe (niedriges vs. erhöhtes Operationsrisiko) eingeteilt werden. Dadurch kann die Spanne des Patientenalters heutzutage teils sehr groß ausfallen, sodass, unterstützt durch die geltenden Guidelines der ESC und EACTS von 2017 [7], auch jüngere Patienten für die TAVI in Betracht kommen.

Im Abb. 22 finden Sie die in die deutsche Sprache übersetzten Unterpunkte des logistischen ES I sowie zwei beispielhafte, frei erfundene Fälle, bei denen sich jeweils nur das Alter der Patientinnen unterscheidet, um dessen Auswirkungen auf das resultierende Risikoprofil zu verdeutlichen.

Unterpunkte	Beispiel 1	Beispiel 2
Alter	72	60
Geschlecht	Weiblich	Weiblich
Chronische Lungenerkrankung	Nein	Nein
Extrakardiale Arteriopathie	Ja	Ja
Neurologische Dysfunktion	Nein	Nein
Vorausgegangene kardiale Operation	Nein	Nein
Kreatinin > 200 µmol / L	Nein	Nein
Aktive Endokarditis	Nein	Nein
Kritischer präoperativer Status	Nein	Nein
Instabile Angina Pectoris	Nein	Nein
LVEF	Leichtgradig eingeschränkt (LVEF 31% - 50%)	Leichtgradig eingeschränkt (LVEF 31% - 50%)
Vorausgegangener Myokardinfarkt	Ja	Ja
pHT	Nein	Nein
Notfallindikation	Nein	Nein
Anders als isolierter Koronararterien-Bypass	Ja	Ja
Operation an Aorta thoracica	Nein	Nein
Infarktbedingte Septumruptur	Nein	Nein
<b>Ergebnis</b>	<b>20,37%</b>	<b>10,31%</b>

Abb. 22: Zwei beispielhafte Fälle zur Berechnung des logistischen ES I mit ausschließlicher Veränderung des Alter und dessen Auswirkung auf das kalkulierte Ergebnis.

Weitere Informationen zum ES I und die Definitionen der Unterpunkte finden Sie auf:

<http://www.euroscore.org/calcold.html>

Die Rechte dieser Abbildung liegen bei dem Verfasser dieser Dissertation.

Durch die oben gezeigten Beispielrechnungen des log. ES I (Abb. 22) erkennen wir, dass das Alter des jeweiligen Patienten einen großen Einfluss auf das kalkulierte Ergebnis hat: Die 72-jährige Patientin hat einen logistischen ES I von 20,37%, die 60-jährige Patientin einen von 10,31%.

Entscheidend ist hier nun, dass die 60-jährige Patientin nach den Guidelines von 2012 [43], für die ein logistischer ES I  $\geq 20\%$  als empfohlene Indikation für die TAVI galt, von vornherein nicht zu dem entsprechenden Patientenkollektiv gehörte, während dies nach den geltenden Guidelines der ESC und EACTS von 2017 [7] mit einem logistischen ES I  $\geq 10\%$  der Fall wäre.

Dieses Beispiel zeigt deutlich, dass sich die Altersspanne, für die die TAVI in Betracht kommt, über die Jahre erhöht hat und auch jüngere Patienten häufiger in dieses Patientenkollektiv passen. Allerdings muss man hierbei beachten, dass jeder score seine Schwächen und Ungenauigkeiten aufweist. So lassen sowohl der STS als auch der ES wichtige Risikofaktoren wie Gebrächlichkeit (*frailty*), Porzellanaorta, vorausgegangene Radiatio der Brustwand und Weitere außer Acht, was eine gewisse Limitation für den praktischen Alltag darstellt [111]. Vor allem bei Verwendung des ES I hat sich zudem eine deutliche Überschätzung der 30-Tage Mortalität gezeigt [112], sodass dieser, wie auch hier geschehen, nur noch als Vergleich und zur Identifikation verschiedener Patientengruppen dienen sollte. Überträgt man nämlich, soweit möglich, die o.g. Daten der 60-jährigen Patientin in den ES II, wäre diese mit einem kalkulierten ES II von 1,69% der Gruppe mit einem niedrigen Operationsrisiko und somit eher einem chirurgischen Klappenersatz zugeteilt.

Wir erkennen also, dass die Spannweite des Alters durch dessen Einfluss in die entsprechenden scores mit deren Anpassung (STS von  $> 10\%$  auf  $\geq 4\%$ ; logistischer ES I von  $\geq 20\%$  auf  $\geq 10\%$ ;) zugenommen hat und sich dadurch ein jüngeres Patientenkollektiv ergeben wird. Wir sehen allerdings auch, dass die in vielen Studien und Registern verwendeten scores, allen voran der ES I, ihre Limitationen haben und nicht eins zu eins miteinander vergleichbar und übertragbar sind. Vor allem der modernere, im Jahre 2011 veröffentlichte ES II zeigt deutliche Anpassungen und Reduzierungen bei der Einschätzung der Mortalität und somit der präoperativen Risikoeinschätzung, wodurch die in den neuesten Guidelines der ESC und EACTS von 2017 [7] erniedrigten Bewertungen der Risikogruppen kompensiert und in gewissen Teilen neutralisiert werden.

Zusätzlich zu den scores, die durch den Einfluss des Alters auf o.g. Weise das Patientenkollektiv der TAVI verjüngen können, gibt es weitere Faktoren, die den Verjüngungseffekt verstärken und die TAVI zu einer praktikablen Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz machen:

- die stetig wachsende und überwiegend positive Studien- und Registerlage mit resultierender Anpassung der Guidelines
- die stetige Weiterentwicklung der TAVI mit Verbesserung sowohl der Arbeitstechniken als auch der Gerätetechnologien
- die zunehmende Popularität, wodurch sich Patienten bei partizipativer Entscheidungsfindung heutzutage womöglich eher für die nun bekannte TAVI entscheiden als dies vor einigen Jahren noch der Fall war
- die abnehmende Rate an intra- und postoperativen Komplikationen durch ständig wachsende Erfahrung und Kenntnis der Verfahren

In Zukunft wird man sich trotz der abnehmenden Rate an intra- und postoperativen Komplikationen weiterhin die Frage stellen, mit welchen Methoden und Techniken solche behandelt werden können. Bei nicht strikt festgelegtem Vorgehen gibt es noch zu oft die Möglichkeit alternativer Wege, die von den Präferenzen und der Erfahrung des behandelnden Arztes ausgehen. Somit ist nicht sichergestellt, dass jeder Patient die in Studien belegte bestmögliche Therapie erhält. Dies muss sich in Zukunft durch weitere Studien mit daraus folgenden evidenzbasierten Empfehlungen ändern, sodass jeder Patient definitiv gleich und nach bestmöglichem Stand der Entwicklung und Expertise behandelt wird.

Doch dass dies leichter zu fordern ist als umzusetzen, zeigt auch unsere Studie: wir haben aufgezeigt und belegt, mit welcher Effizienz und welchem Erfolg die Implantation eines CSG sowohl im akuten Stadium als auch im langfristigen FU funktioniert. Durch den oben beschriebenen Wandel im Patientenkollektiv der TAVI (niedrigeres präoperatives Risiko, weniger Komorbiditäten, jüngeres Alter) können wir bis dato nur für das zum Zeitpunkt unserer Studie vorherrschende Kollektiv sprechen, jedoch nicht für das zukünftige.

Periinterventionelle VASRC, von denen einige mittels Implantation eines CSG behandelt werden mussten, traten in unserer Studie bei Patienten mit einem mittleren Alter von

79,2±6,6 Jahren auf. Diese Patienten sind häufig schon immobil oder gar komplett rollstuhlpflichtig.

Doch was ist nun, wenn sich das Patientenkollektiv in das oben beschriebene jüngere Alter bewegt, welches dann weniger Komorbiditäten und dadurch eine erhöhte Mobilität aufweist?

Dann können wir nicht mehr sicher sagen, ob StF in nur 14% der Fälle auftreten. Wir wissen dann ebenso nicht, ob vorhandene StF weiterhin keinen Einfluss auf klinische, strukturelle oder funktionelle Parameter der physisch aktiveren Patienten haben und deren Leistungsfähigkeit beeinträchtigen.

Genau dies stellt einen Schwachpunkt unserer Studie dar, welche lediglich eine Momentaufnahme in einer sich rapide entwickelnden Therapiemöglichkeit der Aortenklappenstenose zeigt. Unsere Ergebnisse können nicht direkt auf ein jüngeres, physisch aktiveres Patientenkollektiv übertragen werden.

Dieser rasanten Weiterentwicklung der Technik und den wachsenden Fallzahlen der TAVI mit geeigneten, qualifizierten Studien nachzukommen, stellt eine besondere Herausforderung dar, die gemeistert werden muss, um eindeutige Algorithmen in der Behandlung intra- und postoperativer Komplikationen durchsetzen zu können.

Die fortlaufend positive Entwicklung der TAVI mit kontinuierlich steigenden Fallzahlen ist längst gegeben und spiegelt sich auch eindeutig in den von deutschen Krankenhäusern und anderen medizinischen Versorgungszentren übermittelten Daten wieder (s. Abb. 23).

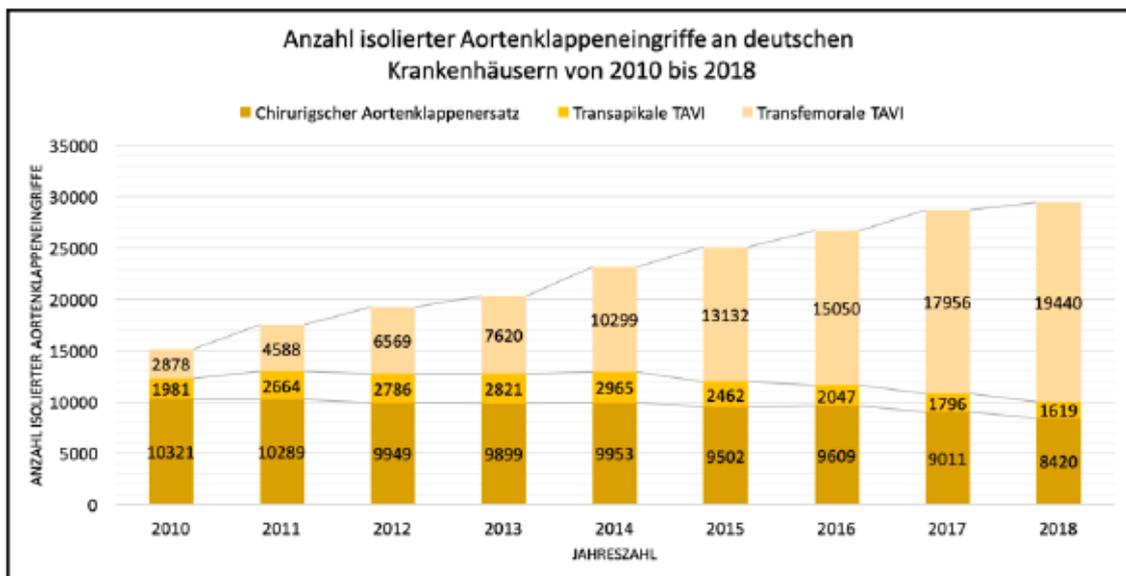


Abb. 23: Anzahl der isolierten Aortenklappeneingriffe an nach § 108 SGB V zugelassenen deutschen Krankenhäusern in den Erfassungsjahren 2010 bis 2018.

Modifiziert nach: Qualitätsreport des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) 2010 - 2019; AQUA-Institut GmbH ([www.aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de)); IQTIG Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen ([www.iqtig.org](http://www.iqtig.org)).

Seit der ersten kathetergestützten Aortenklappenimplantation im Jahre 2002 hat sich die TAVI in der letzten Dekade vor allem bei Inoperabilität sowie bei sonstigen Hochrisikopatienten mit hochgradiger AS nicht nur zu einer geeigneten, sondern zu der präferierten Alternative zum chirurgischen Aortenklappenersatz entwickelt. An den qualifizierten Krankenhäusern in Deutschland überstieg die Anzahl der kathetergestützten Aortenklappeninterventionen die des chirurgischen Aortenklappenersatzes erstmals im Jahr 2013. Im darauffolgenden Jahr 2014 ist die Rate der kathetergestützten Aortenklappeninterventionen abermals um 27% von 10441 auf 13264 Interventionen gestiegen. Dabei macht die tf-TAVI mit 35% Zunahme gegenüber der transapikalen Variante mit 5% den Hauptzuwachs aus (2015 AQUA-Institut GmbH. Qualitätsreport 2014 ([www.aqua-institut.de](http://www.aqua-institut.de))). Durch die geringere Invasivität sowie die Möglichkeit der schonenderen Analgosedierung bietet vor allem die tf-TAVI auch multimorbiden Patienten die Möglichkeit eines Aortenklappenersatzes im Gegensatz zu rein konservativen Methoden und somit die Möglichkeit auf eine verlängerte Lebenszeit mit besserer Lebensqualität. Dadurch hat sich die TAVI weltweit als eine Standardprozedur vor allem für das o.g. Patientenkollektiv herausgebildet. Stetig verbesserte Techniken, zunehmende Erfahrung sowie steigende Fallzahlen (z.B. AQUA Qualitätsreport 2017; <https://www.aqua-institut.de>) belegen diesen Erfolg ausdrücklich.

Dass die Therapieentscheidung für Patienten im intermediären Risikobereich nicht mehr eindeutig dem chirurgischen Ansatz zugeschrieben, sondern zunehmend in die Hände des Herzteams gelegt werden und von Patient zu Patient neu abgewogen werden sollen, unterstützt den gegebenen Trend hin zur TAVI auch für Nicht-Hochrisikopatienten. Dennoch stellt der chirurgische Aortenklappenersatz weiterhin den Goldstandard für Patienten im niedrigen Risikobereich dar, was vor allem an dem geringen perioperativen Risiko sowie einem ausgezeichneten und gut studierten Langzeit-FU liegt.

Jedoch zieht die TAVI auch in diesem Gebiet erfolgreich nach: neuste Studien zu Patienten im niedrigen Risikobereich zeigen vielversprechende Ergebnisse und teils signifikant geringere Raten an postinterventioneller (kardialer) Mortalität, schwerwiegenden Schlaganfällen, postinterventionellem Vorhofflimmern, akutem Nierenversagen sowie an Rehospitalisation bei der TAVI im Gegensatz zum operativen Vorgehen.

Jedoch ergeben sich in diesem Patientengut teils signifikant höhere Raten an paravalvulärer Insuffizienz sowie der notwendigen Implantation eines permanenten Schrittmachers nach TAVI im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz [113-117].

Es bleibt also gespannt abzuwarten, wo sich die Patienten im niedrigen Risikobereich bei den zukünftigen *guidelines* zu Herzklappenerkrankungen einordnen werden und ob sich die TAVI in Zukunft auch bei diesem Kollektiv erfolgreich etablieren wird.

## 5. Zusammenfassung

Durch die weltweite Etablierung und drastische Expansion der TAVI bietet sich heutzutage auch multimorbiden, inoperablen Patienten mit kalzifizierender AS die Möglichkeit eines Aortenklappenersatzes im Gegensatz zu rein konservativen Methoden. Doch trotz des technischen Fortschrittes und der steigenden Erfahrung in der Durchführung der TAVI sind VASRC in diesem Zusammenhang immer noch häufig und beeinflussen das Outcome der Patienten erheblich [78].

Von 389 zwischen 2013 und 2015 im Herzzentrum Düsseldorf durchgeführten tf-TAVIs kam es bei 51 Patienten zu einer VASRC (13%), von denen 40 Patienten (78%) mit einem CSG (Fluency®, C. R. Bard Inc., Murray Hill, NJ, 40-80 x 7-12 mm) und 11 Patienten (22%) konservativ auf andere Weise behandelt wurden. Um potentielle StF und deren hämodynamische Auswirkungen zu detektieren, führten wir bei 29 Patienten eine komplettes FU mit konsequenter fluoroskopischer Visualisierung sowie weiteren klinischen und funktionsdiagnostischen Untersuchungen der Stents durch.

Unsere Analysen konzentrierten sich dabei kurzfristig auf den sofortigen Erfolg der Blutungskontrolle und mittel- bis langfristig auf funktionelle sowie strukturelle Parameter der Stents mit einem FU von 6 bis 12 Monaten (im Mittel  $334 \pm 188$  Tage). In unserer Studie konnten wir zeigen, dass die Implantation eines CSG in die beschädigte Arterie zu einer sofortigen und vollständigen Blutungskontrolle führte (100%) und weder eine Nachdilatation des Stents noch eine blutkontrollierende Ballondilatation nötig waren. Wir konnten demonstrieren, dass Stentfrakturen in 14% (n=4) der implantierten CSG gefunden werden können und dass diese mit einer uneingeschränkten Funktionalität und ohne flusslimitierende Stenosen einhergehen.

Vor allem in Bezug auf die Indikationserweiterung des interventionellen Aortenklappenersatzes in niedrigere Risikokollektive und somit der Erwartung eines jüngeren und mobileren TAVI-Kollektivs muss geklärt werden, ob eine routinemäßige Implantation eines CSG als *bail-out* Prozedur bei Blutungskomplikationen über den unbestreitbaren Vorteil der unmittelbaren Blutungskontrolle hinaus zusätzliche langfristige Nachteile (z.B. Fraktur-bedingte (Re-) Stenosen / Instent-Thrombosen) mit sich bringt.

Daher sollten auch zukünftig funktionelle sowie strukturelle Parameter der CSG auf Grundlage unserer Daten in prospektiven, randomisierten Studien beurteilt werden.

## 6. Anhang

Clinical data	Overall-cohort (n = 389)	Cohort +VASRC (n = 51)	Cohort -VASRC (n = 338)	p-value (+ vs. -VASRC)
Age, years, mean ± SD	81.1 ± 6.0	79.2 ± 6.6	81.4 ± 5.8	0.2568
Female, n (%)	227 (58.4)	29 (56.9)	197 (58.3)	0.8797
Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , mean ± SD	26.9 ± 5.0	29.1 ± 7.2	26.6 ± 4.5	0.0829
Coronary artery disease, n (%)	292 (75.1)	34 (66.7)	158 (76.3)	0.0102*
Previous myocardial infarction, n (%)	90 (23.1)	16 (31.4)	74 (21.9)	0.1540
Previous percutaneous coronary intervention, n (%)	163 (41.9)	24 (47.1)	139 (41.1)	0.4489
Previous coronary artery bypass graft, n (%)	66 (17.0)	7 (13.7)	59 (17.5)	0.4887
Previous valve, n (%)	13 (3.3)	2 (3.9)	11 (3.2)	0.6827
Porcelain aorta, n (%)	42 (10.8)	9 (17.7)	33 (9.8)	0.0947
Diabetes mellitus, n (%)	132 (33.9)	16 (31.4)	116 (34.3)	0.7524
Arterial hypertension, n (%)	368 (94.6)	50 (98.0)	318 (94.1)	0.3351
Pulmonary hypertension, n (%)	260 (66.8)	34 (66.7)	226 (58.1)	1.0000
Pulmonary hypertension, mmHg, mean ± SD	42.3 ± 22.2	41.3 ± 27.9	42.4 ± 21.2	0.4204
PA <sub>sys</sub> > 50 mmHg, n (%)	124 (32.1)	19 (37.3)	105 (27.0)	0.4208
Peripheral artery disease, n (%)	96 (24.7)	19 (37.3)	77 (19.8)	0.0354*
Cerebrovascular disease, n (%)	70 (18.0)	5 (9.8)	65 (16.7)	0.1192
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	96 (24.7)	19 (37.3)	77 (19.8)	0.0354*
Atrial fibrillation, n (%)	113 (29.1)	11 (21.6)	102 (26.2)	0.2480
Glomerular filtration rate < 50 ml/min, n (%)	162 (41.6)	28 (54.9)	134 (34.5)	0.0474*
<b>Functional data</b>				
Aortic valve area, cm <sup>2</sup> ± SD	0.76 ± 0.20	0.78 ± .21	0.76 ± 0.20	0.9933
Ejection fraction, %, mean ± SD	56.1 ± 11.8	55.6 ± 11.6	56.2 ± 11.9	>0.9999
Log EuroSCORE I, %, mean ± SD	26.3 ± 18.3	27.1 ± 6.8	26.1 ± 18.5	0.4952
High risk (log.ES ≥ 20%/inoperable, n (%))	212 (54.5)	33 (64.7)	179 (46.0)	0.1325
EuroSCORE II, %, mean ± SD	8.5 ± 9.4	9.1 ± 8.2	8.4 ± 9.6	0.0870
STS-PRDM-Score, %, mean ± SD	6.7 ± 5.5	7.1 ± 4.5	6.7 ± 5.6	0.1845
NYHA III and IV, n (%)	279 (71.7)	42 (82.4)	237 (60.9)	0.0942
CCS III and IV, n (%)	95 (24.4)	12 (23.5)	83 (21.3)	0.8643
Oral anticoagulation, n (%)	126 (32.4)	18 (35.3)	108 (27.8)	0.6331
Dual antiplatelet therapy, n (%)	95 (24.4)	19 (37.3)	76 (19.5)	0.0344*
Single antiplatelet therapy, n (%)	131 (33.7)	11 (21.6)	120 (30.9)	0.0566
Common femoral artery (access site), cm, mean ± SD	0.87 ± 0.14	0.87 ± 0.15	0.87 ± 0.14	0.9805

Univariate analysis: Categorical variables (n %) are compared with Fisher's exact test, continuous variables (mean ± SD) by Kolmogorov-Smirnov test. Pulmonary hypertension is analysed as frequency (n, %), arithmetic average (m ± SD) and frequency of patients with a PA<sub>sys</sub> > 50 mmHg (n, %).

**Abb. A: Klinische und funktionelle Basischarakteristika der Patienten dieser Studie im Originalen aus der unten genannten Publikation.**

**Erstveröffentlichung: Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR*. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe.**

A Procedural characteristics				
Procedural data	Cohort-VASRC (n = 338)	Cohort +VASRC (n = 51)	p-value	Cohort CSG (n = 39/51)
Medtronic CoreValve, n (%)	279 (82.5)	39 (76.5)	0.2964	
Edwards Sapien, n (%)	59 (17.5)	12 (13.5)	0.2964	
Contrast administration, ml	133.6 ± 53.3	136.4 ± 40.3	0.7176	145.2 ± 54.7
Fluoroscopy time min, mean ± SD	22.0 ± 8.0	26.0 ± 7.2	0.0009*	27.3 ± 7.2
Procedural time min, mean ± SD	93.0 ± 48.1	88.0 ± 44.6	0.4841	130.6 ± 57.7
<b>Sheath size</b>				
14-F, n (%)	81 (24.0)	15 (29.4)	0.4016	10 (25.6)
16-F, n (%)	2 (0.6)	2 (3.2)	0.0280*	2 (5.1)
18-F, n (%)	242 (71.6)	32 (62.7)	0.1975	25 (64.1)
20-F, n (%)	3 (0.8)	0 (0)	0.5007	0 (0)
SOD mm, mean ± SD	6.4 ± 0.1	6.3 ± 0.1	0.2415	6.3 ± 0.1
SFAR (index), mean ± SD	0.72 ± 0.2	0.71 ± 0.2	0.8558	0.74 ± 0.1
<b>Intraprocedural vascular complications leading to treatment-choice</b>				
Minor VASRC, n (%)	0 (0)	48 (94.1)	<0.0001*	36 (92.3)
Major VASRC, n (%)	1 (0.3)	4 (7.8)	<0.0001*	3 (7.7)
<b>Primary therapy to control bleeding, n (%)</b>				
Vascular stent graft (CSG)	-	40 (78.4)	-	39 (100)
Conservative treatment	-	11 (21.6)	-	-
Immediate success in bleeding control	-	51 (100%)	-	39 (100%)
Unsuccessful CSG implantation	-	1 (2.0)	-	-
<b>B Combined outcome at 30 days</b>				
All-cause mortality, n (%)	0 (0)	0 (0)	1.0000	0 (0)
<b>Bleeding complications</b>				
Disabling bleeding, n (%)	4 (2.0)	3 (5.9)	0.0186*	2 (5.1)
Major bleeding, n (%)	10 (3.0)	1 (2.0)	0.2134	0 (0)
Substitution of pRBCs, U, mean ± SD	0.9 ± 2.1	1.6 ± 2.2	0.0212*	1.7 ± 2.3
Drop in haemoglobin level, g/dl, mean ± SD	2.0 ± 1.3	2.7 ± 1.5	0.0014*	2.6 ± 1.5
Acute kidney injury (I-III), n (%)	39 (11.5)	15 (29.4)	0.0005*	12 (30.8)
Need for dialysis, n (%)	8 (2.4)	3 (5.9)	0.1588	2 (5.1)
Sepsis, n (%)	8 (2.4)	0 (0)	0.2681	0 (0)
Stroke, n (%)	11 (2.4)	3 (5.9)	0.3489	1 (2.6)
Myocardial infarction, n (%)	3 (0.9)	3 (5.9)	0.5007	1 (2.6)
In-hospital stay, days, mean ± SD	17.0 ± 9.8	18.6 ± 10.6	0.2842	19.2 ± 11.5
ICU stay, days, mean ± SD	4.4 ± 4.7	7.4 ± 8.0	0.0002*	7.7 ± 8.5

ICU: intensive care unit; CSG: covered stent graft; SFAR: sheath-/femoral artery ratio; SOD: sheath outer diameter; VASRC: vascular access site-related complications.

**Abb. B: Prozeduralcharakteristika und Outcome der Patienten dieser Studie im Originalen aus der unten genannten Publikation.**

Erstveröffentlichung: Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR*. *Vasa*. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712 © Hogrefe.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Bosse, Y., P. Mathieu, and P. Pibarot, *Genomics: the next step to elucidate the etiology of calcific aortic valve stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(14): p. 1327-36.
2. Michelena, H.I., et al., *Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves*. *Jama*, 2011. 306(10): p. 1104-12.
3. Michelena, H.I., et al., *Bicuspid aortic valve: identifying knowledge gaps and rising to the challenge from the International Bicuspid Aortic Valve Consortium (BAVCon)*. *Circulation*, 2014. 129(25): p. 2691-704.
4. Roberts, W.C. and J.M. Ko, *Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation*. *Circulation*, 2005. 111(7): p. 920-5.
5. Freeman, R.V. and C.M. Otto, *Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies*. *Circulation*, 2005. 111(24): p. 3316-26.
6. Rajamannan, N.M., R.O. Bonow, and S.H. Rahimtoola, *Calcific aortic stenosis: an update*. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007. 4(5): p. 254-62.
7. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)*. *Eur Heart J*, 2017.
8. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. *Lancet*, 2006. 368(9540): p. 1005-11.
9. Iung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of valvular heart disease in the adult*. *Nat Rev Cardiol*, 2011. 8(3): p. 162-72.
10. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline 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*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(22): p. e57-185.
11. Coffey, S., B. Cox, and M.J. Williams, *The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(25 Pt A): p. 2852-61.
12. Cosmi, J.E., et al., *The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening*. *Arch Intern Med*, 2002. 162(20): p. 2345-7.
13. Stewart, B.F., et al., *Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1997. 29(3): p. 630-4.
14. Osnabrugge, R.L., 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): p. 1002-12.
15. Iung, B., 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): p. 1231-43.
16. Danielsen, R., et al., *The prevalence of aortic stenosis in the elderly in Iceland and predictions for the coming decades: the AGES-Reykjavik study*. *Int J Cardiol*, 2014. 176(3): p. 916-22.
17. Iung, B. and A. Vahanian, *Degenerative calcific aortic stenosis: a natural history*. *Heart*, 2012. 98 Suppl 4: p. iv7-13.

18. Lindroos, M., et al., *Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample*. J Am Coll Cardiol, 1993. 21(5): p. 1220-5.
19. Roberts, W.C., *The senile cardiac calcification syndrome*. Am J Cardiol, 1986. 58(6): p. 572-4.
20. Mohler, E.R., et al., *Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors—a causal relationship? A clinical morphologic study*. Clin Cardiol, 1991. 14(12): p. 995-9.
21. Deutscher, S., H.E. Rockette, and V. Krishnaswami, *Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis*. J Chronic Dis, 1984. 37(5): p. 407-15.
22. Aronow, W.S., K.S. Schwartz, and M. Koenigsberg, *Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients*. Am J Cardiol, 1987. 59(9): p. 998-9.
23. Fox, C.S., et al., *Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2003. 107(11): p. 1492-6.
24. Farzaneh-Far, A., et al., *Vascular and valvar calcification: recent advances*. Heart, 2001. 85(1): p. 13-7.
25. Aronow, W.S., C. Ahn, and I. Kronzon, *Association of mitral annular calcium and of aortic cuspal calcium with coronary artery disease in older patients*. Am J Cardiol, 1999. 84(9): p. 1084-5, a9.
26. Otto, C.M., et al., *Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly*. N Engl J Med, 1999. 341(3): p. 142-7.
27. Boon, A., et al., *Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve*. Heart, 1997. 78(5): p. 472-4.
28. Pressman, G.S., et al., *Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score?* Int J Cardiol, 2011. 146(2): p. 202-6.
29. Takasu, J., et al., *Relationships of thoracic aortic wall calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. Am Heart J, 2008. 155(4): p. 765-71.
30. Jeon, D.S., et al., *Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age < or =65 years old*. J Am Coll Cardiol, 2001. 38(7): p. 1988-93.
31. Soydinc, S., et al., *Relationship between aortic valve sclerosis and the extent of coronary artery disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography*. Cardiology, 2006. 106(4): p. 277-82.
32. Nucifora, G., et al., *Usefulness of echocardiographic assessment of cardiac and ascending aorta calcific deposits to predict coronary artery calcium and presence and severity of obstructive coronary artery disease*. Am J Cardiol, 2009. 103(8): p. 1045-50.
33. Corciu, A.I., et al., *Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease*. Int J Cardiol, 2010. 142(3): p. 288-95.
34. Lacalzada, J., et al., *Prognostic value of echocardiographic-derived calcium index in coronary artery disease diagnosed by 64-multidetector computed tomography*. Echocardiography, 2012. 29(9): p. 1120-7.

35. Cowell, S.J., et al., *Calcific aortic stenosis: same old story?* Age Ageing, 2004. 33(6): p. 538-44.
36. Izquierdo-Gomez, M.M., et al., *Valve Calcification in Aortic Stenosis: Etiology and Diagnostic Imaging Techniques.* Biomed Res Int, 2017. 2017: p. 5178631.
37. Lindman, B.R., et al., *Calcific aortic stenosis.* Nat Rev Dis Primers, 2016. 2: p. 16006.
38. Wallby, L., et al., *Inflammatory Characteristics of Stenotic Aortic Valves: A Comparison between Rheumatic and Nonrheumatic Aortic Stenosis.* Cardiol Res Pract, 2013. 2013: p. 895215.
39. Sliwa, K., et al., *Incidence and characteristics of newly diagnosed rheumatic heart disease in urban African adults: insights from the heart of Soweto study.* Eur Heart J, 2010. 31(6): p. 719-27.
40. Lorell, B.H. and B.A. Carabello, *Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis.* Circulation, 2000. 102(4): p. 470-9.
41. Rajappan, K., et al., *Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries.* Circulation, 2002. 105(4): p. 470-6.
42. Rajappan, K., et al., *Functional changes in coronary microcirculation after valve replacement in patients with aortic stenosis.* Circulation, 2003. 107(25): p. 3170-5.
43. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012).* Eur Heart J, 2012. 33(19): p. 2451-96.
44. Nishimura, R.A. and B.A. Carabello, *Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century.* Circulation, 2012. 125(17): p. 2138-50.
45. Omran, H., et al., *Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study.* Lancet, 2003. 361(9365): p. 1241-6.
46. Cueff, C., et al., *Measurement of aortic valve calcification using multislice computed tomography: correlation with haemodynamic severity of aortic stenosis and clinical implication for patients with low ejection fraction.* Heart, 2011. 97(9): p. 721-6.
47. Clavel, M.A., et al., *The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study.* J Am Coll Cardiol, 2013. 62(24): p. 2329-38.
48. Clavel, M.A., et al., *Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study.* J Am Coll Cardiol, 2014. 64(12): p. 1202-13.
49. Monin, J.L., et al., *Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics.* Circulation, 2003. 108(3): p. 319-24.
50. Levy, F., et al., *Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study.* J Am Coll Cardiol, 2008. 51(15): p. 1466-72.
51. Rosenhek, R., et al., *Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis.* N Engl J Med, 2000. 343(9): p. 611-7.
52. Genereux, P., et al., *Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2016. 67(19): p. 2263-88.

53. Rafique, A.M., et al., *Meta-analysis of prognostic value of stress testing in patients with asymptomatic severe aortic stenosis*. *Am J Cardiol*, 2009. 104(7): p. 972-7.
54. Das, P., H. Rimington, and J. Chambers, *Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis*. *Eur Heart J*, 2005. 26(13): p. 1309-13.
55. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. *N Engl J Med*, 2008. 359(13): p. 1343-56.
56. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. *Circulation*, 2002. 106(24): p. 3006-8.
57. Reardon, M.J., et al., *Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2017. 376(14): p. 1321-1331.
58. Daubert, M.A., et al., *Long-Term Valve Performance of TAVR and SAVR: A Report From the PARTNER I Trial*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016.
59. Lieberman, E.B., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. 26(6): p. 1522-8.
60. Moreno, P.R., et al., *The role of percutaneous aortic balloon valvuloplasty in patients with cardiogenic shock and critical aortic stenosis*. *J Am Coll Cardiol*, 1994. 23(5): p. 1071-5.
61. Otto, C.M., et al., *Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis*. *Circulation*, 1994. 89(2): p. 642-50.
62. Kapadia, S., et al., *Outcomes of inoperable symptomatic aortic stenosis patients not undergoing aortic valve replacement: insight into the impact of balloon aortic valvuloplasty from the PARTNER trial (Placement of AoRtic TraNscatheteR Valve trial)*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015. 8(2): p. 324-333.
63. Iung, B., et al., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* *Eur Heart J*, 2005. 26(24): p. 2714-20.
64. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. *N Engl J Med*, 2010. 363(17): p. 1597-607.
65. Lindman, B.R., R.O. Bonow, and C.M. Otto, *Current management of calcific aortic stenosis*. *Circ Res*, 2013. 113(2): p. 223-37.
66. Lindman, B.R., et al., *Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement*. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014. 7(7): p. 707-16.
67. Chambers, J.B., et al., *Standards defining a 'Heart Valve Centre': ESC Working Group on Valvular Heart Disease and European Association for Cardiothoracic Surgery Viewpoint*. *Eur Heart J*, 2017. 38(28): p. 2177-2183.
68. Chambers, J.B., et al., *Specialist valve clinics: recommendations from the British Heart Valve Society working group on improving quality in the delivery of care for patients with heart valve disease*. *Heart*, 2013. 99(23): p. 1714-6.
69. Lancellotti, P., et al., *ESC Working Group on Valvular Heart Disease position paper—heart valve clinics: organization, structure, and experiences*. *Eur Heart J*, 2013. 34(21): p. 1597-606.
70. Rimington, H., J. Weinman, and J.B. Chambers, *Predicting outcome after valve replacement*. *Heart*, 2010. 96(2): p. 118-23.
71. Korteland, N.M., et al., *Prosthetic aortic valve selection: current patient experience, preferences and knowledge*. *Open Heart*, 2015. 2(1): p. e000237.

72. Leon, M.B., et al., *Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium*. Eur Heart J, 2011. 32(2): p. 205-17.
73. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies*. J Am Coll Cardiol, 2012. 59(25): p. 2317-26.
74. Kappetein, A.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): p. S45-60.
75. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr, 2010. 23(7): p. 685-713; quiz 786-8.
76. Rosenhek, R., et al., *ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease*. Eur Heart J, 2012. 33(7): p. 822-8, 828a, 828b.
77. Hamm, C.W., et al., *The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome*. Eur Heart J, 2014. 35(24): p. 1588-98.
78. Van Mieghem, N.M., et al., *Incidence, predictors, and implications of access site complications with transfemoral transcatheter aortic valve implantation*. Am J Cardiol, 2012. 110(9): p. 1361-7.
79. Walther, T., et al., *Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry*. J Am Coll Cardiol, 2015. 65(20): p. 2173-80.
80. Holmes, D.R., Jr., et al., *Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry*. J Am Coll Cardiol, 2015. 66(25): p. 2813-2823.
81. D'Onofrio, A., et al., *Clinical and hemodynamic outcomes of "all-comers" undergoing transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation (I-TA)*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. 142(4): p. 768-75.
82. Osten, M.D., et al., *Transcatheter aortic valve implantation for high risk patients with severe aortic stenosis using the Edwards Sapien balloon-expandable bioprosthesis: a single centre study with immediate and medium-term outcomes*. Catheter Cardiovasc Interv, 2010. 75(4): p. 475-85.
83. Rahnavardi, M., et al., *A systematic review of transapical aortic valve implantation*. Ann Cardiothorac Surg, 2012. 1(2): p. 116-28.
84. Dimitriadis, Z., et al., *Impact of closure devices on vascular complication and mortality rates in TAVI procedures*. Int J Cardiol, 2017. 241: p. 133-137.
85. Gerckens, U., et al., *Management of arterial puncture site after catheterization procedures: evaluating a suture-mediated closure device*. Am J Cardiol, 1999. 83(12): p. 1658-63.
86. Rickli, H., et al., *Comparison of costs and safety of a suture-mediated closure device with conventional manual compression after coronary artery interventions*. Catheter Cardiovasc Interv, 2002. 57(3): p. 297-302.

87. Genereux, P., et al., *Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature.* J Am Coll Cardiol, 2013. 61(11): p. 1125-36.
88. Hayashida, K., et al., *Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications.* JACC Cardiovasc Interv, 2011. 4(8): p. 851-8.
89. De Backer, O., et al., *Safety and efficacy of using the Viabahn endoprosthesis for percutaneous treatment of vascular access complications after transfemoral aortic valve implantation.* Am J Cardiol, 2015. 115(8): p. 1123-9.
90. Stortecky, S., et al., *Percutaneous management of vascular complications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.* JACC Cardiovasc Interv, 2012. 5(5): p. 515-24.
91. Nakazawa, G., et al., *Incidence and predictors of drug-eluting stent fracture in human coronary artery a pathologic analysis.* J Am Coll Cardiol, 2009. 54(21): p. 1924-31.
92. Knut Kröger, E.G.H., *Nicht invasive angiologische Diagnostik. Pneumatische segmentale Oszillographie*, ed. I. Janicke. 2007: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Kurfürstendamm 57, D-10707 Berlin.
93. Francfort, J.W., et al., *Noninvasive techniques in the assessment of lower-extremity arterial occlusive disease. The advantages of proximal and distal thigh cuffs.* Arch Surg, 1984. 119(10): p. 1145-8.
94. Kempczinski, R.F., *Segmental volume plethysmography in the diagnosis of lower extremity arterial occlusive disease.* J Cardiovasc Surg (Torino), 1982. 23(2): p. 125-9.
95. Veulemans V, Afzal S, Ledwig P, et al. *Stent fractures after common femoral artery bail-out stenting due to suture device failure in TAVR.* Vasa. 2018;47(5):393-401. doi:10.1024/0301-1526/a000712
96. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury.* Crit Care, 2007. 11(2): p. R31.
97. Toggweiler, S., et al., *Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications.* JACC Cardiovasc Interv, 2013. 6(8): p. 767-76.
98. Steinvil, A., et al., *Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation and their association with mortality reevaluated by the valve academic research consortium definitions.* Am J Cardiol, 2015. 115(1): p. 100-6.
99. Cockburn, J., et al., *Large calibre arterial access device closure for percutaneous aortic valve interventions: use of the Prostar system in 118 cases.* Catheter Cardiovasc Interv, 2012. 79(1): p. 143-9.
100. Mehilli, J., et al., *One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation.* EuroIntervention, 2016. 12(10): p. 1298-1304.
101. Maniotis, C., et al., *A systematic review on the safety of Prostar XL versus ProGlide after TAVR and EVAR.* Cardiovasc Revasc Med, 2017. 18(2): p. 145-150.
102. Wood, D.A., et al., *Pivotal Clinical Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of the MANTA Percutaneous Vascular Closure Device.* Circ Cardiovasc Interv, 2019. 12(7): p. e007258.
103. Biancari, F., et al., *MANTA versus ProGlide vascular closure devices in transfemoral transcatheter aortic valve implantation.* Int J Cardiol, 2018. 263: p. 29-31.

104. Hoffmann, P., et al., *Access site complications after transfemoral aortic valve implantation - a comparison of Manta and ProGlide*. *CVIR Endovasc*, 2018. 1(1): p. 20.
105. Moriyama, N., L. Lindstrom, and M. Laine, *Propensity-matched comparison of vascular closure devices after transcatheter aortic valve replacement using MANTA versus ProGlide*. *EuroIntervention*, 2019. 14(15): p. e1558-e1565.
106. Chaudhry, M.A. and M.R. Sardar, *Vascular complications of transcatheter aortic valve replacement: A concise literature review*. *World J Cardiol*, 2017. 9(7): p. 574-582.
107. Sedaghat, A., et al., *Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016. 9(8).
108. Sardar, M.R., et al., *Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement*. *Vasc Med*, 2017. 22(3): p. 234-244.
109. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1609-20.
110. Thourani, V.H., et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. *Lancet*, 2016. 387(10034): p. 2218-25.
111. Rogers, T., et al., *Society of Thoracic Surgeons Score Variance Results in Risk Reclassification of Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *JAMA Cardiol*, 2017. 2(4): p. 455-456.
112. Vahanian, A., et al., *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. *Eur Heart J*, 2008. 29(11): p. 1463-70.
113. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2019. 380(18): p. 1706-1715.
114. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2019. 380(18): p. 1695-1705.
115. Vipparthy, S.C., et al., *Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Low Surgical Risk*. *Am J Cardiol*, 2020. 125(3): p. 459-468.
116. Kheiri, B., et al., *Meta-Analysis of Transcatheter Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients*. *Am J Med*, 2020. 133(2): p. e38-e41.
117. Thyregod, H.G.H., et al., *Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes from the Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) Randomized Clinical Trial in Lower Surgical Risk Patients*. *Circulation*, 2019.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen bedanken, die mich während dieser außerordentlich bereichernden Zeit meiner akademischen Laufbahn und bei der intensiven Arbeit dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt in besonderem Maße Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm als Direktor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dessen Leitung mir diese wertvolle Arbeit ermöglicht hat.

Ich bedanke mich ebenso vielmals bei meinem Zweitgutachter Prof. Dr. med. Korbmacher sowie den Professoren Dres. Grabitz, Schmitt und Müller als weitere Prüfungsmitglieder.

Zudem bedanke ich mich ausdrücklich bei PD Dr. med. Tobias Zeus als leitender Arzt der Abteilung für strukturelle Herzerkrankungen, an welche ich mit eifriger Arbeitskraft anknüpfen und in einem hervorragenden Team sowohl klinisch arbeiten als auch wissenschaftlich forschen durfte.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, die mir jederzeit zur Seite standen und mich bei jedweden Tätigkeiten zielführend unterstützt haben.

Die herausragende Stellung und unendlicher Dank gilt meiner Betreuerin und stetigen Förderin und Ansprechpartnerin OÄ PD Dr. med. Verena Veulemans, welche mich über die gesamte Zeit von meinem Anfang als studentische Hilfskraft für das TAVI-Team über eine Präsentation beim ESC-Kongress in Barcelona bis hin zur Publikation dieser Arbeit und Fertigstellung der Dissertation zu jeder Sekunde und ohne Kompromisse unterstützt und geleitet hat.

Meiner Mutter Petra, meinem Bruder Johannes sowie dem Rest meiner Familie, meiner Verlobten Katharina und ihrer Familie sowie all meinen guten, stets zuverlässigen Freunden danke ich ebenso herzlich, da auch sie immer für mich da sind, mir zur Seite stehen und mich hierhin an dieses wertvolle, wunderbare Zwischenziel gebracht haben.

Vielen Dank Ihnen und Euch Allen!

Paul Ledwig

