

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

**„Eine abteilungsinterne Risikostratifizierung bei transfemoraler
Transkatheter-Aortenklappenimplantation zur Vorhersage von
Krankenhausverweildauer und individueller Kosten“**

Dissertation

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

vorgelegt von
Florian Häcker
2020

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. Payam Akhyari (Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie)

Für meine Eltern

1. Zusammenfassung

Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) stellt eine mittlerweile etablierte Therapieoption bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose (AS) dar. Im Jahr 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) verpflichtende Richtlinien und Strukturvorgaben für die Durchführung von TAVI in Deutschland festgelegt. Obwohl etablierte Risikostratifizierungsmodelle wie beispielsweise der EuroScore II oder der STS-Score bekanntermaßen das Mortalitätsrisiko nach TAVI überschätzen, korrelieren sie doch mit den anfallenden individuellen Kosten pro Patienten. Es wurde eine eigene Risikostratifizierung, TR1-4, entwickelt. Sie besteht aus deckungsgleichen klinischen und hämodynamischen Parametern der etablierten Risikoscores einerseits sowie bisher nicht in Scores abgebildeten Parametern andererseits. Ziel dieser Studie war es, zu zeigen, dass das Risikostratifizierungsmodell für Patienten mit hochgradiger AS mit dem Auftreten schwerwiegender periprozeduraler Komplikationen und der Aufenthaltslänge korreliert und somit in der Lage ist, Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und damit verbundenen gesteigerten Kosten zu identifizieren.

Zwischen Januar 2013 und Februar 2016 wurde bei 435 konsekutiven Patienten an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eine transfemorale TAVI durchgeführt. Die Daten wurden retrospektiv mittels einer Datenbank, die aus periprozeduralen Daten und Follow-Up-Ergebnissen besteht, ausgewertet.

Das Durchschnittsalter betrug 81 Jahre, die Mehrzahl der Patienten war weiblich (n=253; 58,1%). Die Risikostratifizierung TR 1-4 wurde im Zeitraum von März 2015 bis Februar 2016 bei 196 Patienten (Kohorte B) angewendet. Kohorte B zeigte einen signifikant höheren EuroScore I (11,9% vs. 10,2%; $p < 0,001$), einen höheren logistischen EuroScore (32,1% vs. 21,4%; $p < 0,001$) und EuroScore II (10,8% vs. 6,7%; $p < 0,001$) als die Kohorte von Januar 2013 bis Februar 2015 (Kohorte A). Der STS-Score war in der Kohorte B geringfügig niedriger, wenn auch nicht signifikant (7,6% vs. 8,9%). Das Auftreten schwerwiegender periprozeduraler Komplikationen (28,6% gegenüber 23%, $p = 0,194$) und schwerwiegender intraprozeduraler Komplikationen (5,9% gegenüber 3,1%, $p = 0,166$) unterschied sich zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant. Die Gesamtmortalität nach einem Jahr betrug 15,2% (n=62). Dabei gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten. Die durchschnittliche Gesamtliegezeit betrug 16,8d ($\pm 9,8$). Es wurde die Standardabweichung verwendet, um die Patienten in drei Gruppen zu unterteilen: niedrige bis normale Liegezeit (bis 17 Tage), verlängerte Liegezeit (18-27 Tage) und stark verlängerte Liegezeit (über 27 Tage). In der Spearman-Kurve zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen den 4 Gruppen von TR 1-4 und der Dauer des Krankenhausaufenthalts (Spearman's $\rho = 0,290$; $p < 0,001$). Das abteilungsinterne Risikostratifizierungstool TR1-4 kann verlängerte Krankenhausaufenthalte und damit erhöhte Kosten für Patienten identifizieren. Es ist ein Tool, das in Zukunft hilfreich sein kann, um zusätzliche Kosten vorherzusagen. Darüber hinaus könnten Patienten identifiziert werden, die für eine frühzeitige Krankenhausentlassung nach transfemorale TAVI in Frage kommen.

2. Abstract

Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) is an established therapy for patients suffering from symptomatic aortic stenosis (AS). In 2016 the Federal Joint Committee established mandatory guidelines and structural specifications for the use of TAVI in Germany. Even though established risk stratification tools such as the EuroScore II and the STS-Score are known to overestimate the mortality after TAVI, they still correlate with the individual costs for patients. Thus, the in-house risk stratification called TR 1-4 was designed and established. It partly consists of parameters included in established scores, partly of clinical and hemodynamic ones not yet included. The aim was to show that the risk assessment for patients with severe AS correlates with the occurrence of major periprocedural complications and length of stay. Hence it is expected to be used to identify patients with high probability of an extended stay and higher costs involved.

Between January 2013 and February 2016 435 consecutive patients underwent transfemoral TAVI in the Department of Cardiology, Pneumology and Angiology at University Hospital Düsseldorf. Data was collected retrospectively from a database consisting of periprocedural clinical results and follow up results.

Mean age was 81 years, the majority of patients was female (n= 253; 58.1%).

TR 1-4 was applied from March 2015 until February 2016 including 196 patients. The EuroScore I (11.9% vs. 10.2%; $p < 0.001$), the logistic EuroScore (32.1% vs. 21.4%; $p < 0.001$) and the EuroScore II (10.8% vs. 6.7%; $p < 0.001$) were significantly higher in this cohort than scores reached in the cohort from January 2013 until February 2015. The STS-Score was slightly lower in the TR 1-4 group, although not significantly (7.6% vs. 8.9%).

The occurrence of *Major adverse Events* (28.6% vs. 23%; $p = 0.194$) and *Major intraprocedural Complications* (5.9% vs. 3.1%, $p = 0.166$) did not differ significantly between the two cohorts.

Overall mortality after one year was 15.2% (n= 62) and there was no significant difference between the two aforementioned groups.

Mean duration of hospital stay was 16.8d (± 9.8). Standard deviation was used as a threshold to divide patients into three groups: short to normal hospital stay (up to 17d), extended hospital stay (18-27d) and strongly extended hospital stay (over 27d). In a Spearman's rank-order correlation there was a significant positive correlation between the four groups of TR1-4 and the length of hospital stay (Spearman's $\rho = 0.290$; $p < 0.001$). Results of this study show, that the in-house risk stratification tool TR1-4 is able to identify extended hospital stays and therefore individual costs for patients. It is a tool that might be helpful in predicting additional costs and in identifying patients who are eligible for early discharge in the future.

3. Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology	InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
AHA	American Heart Association	KÖF	Klappenöffnungsfläche,
AI	Aortenklappeninsuffizienz	LES	Logistischer EuroScore
AK	Aortenklappe	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
AKE	Aortenklappenersatz	LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
AP	Angina pectoris	MAE	Major Adverse Event
AS	Aortenklappenstenose	MIPC	Major Intraprocedural Complication
BAV	Ballonaortenvalvuloplastie	NYHA	New York Heart Association
bpm	Schläge pro Minute	PAsys	systolischer pulmonarterieller Druck
CC	Creatinin-Clearance	PCI	perkutane Koronarintervention,
CCS	Canadian Cardiovascular Society	SAVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	SD	Standardabweichung
CT	Computertomographie	SM	Schrittmacher
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	SOP	standard operating procedure,
DRG	diagnosebezogene Fallgruppen	STS	Society of Thoracic Surgeons
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery	SV	Schlagvolumen,
EF	Ejektionsfraktion	ta	transapikal
ES I	EuroScore I	TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
ES II	EuroScore II	TAVI-DB	TAVI-Datenbank
F	French	TEE	Transösophageale Echokardiografie
FDA	Food and Drug Administration	tf	transfemorale
FEV1	Einsekundenkapazität,	TTE	Transthorakale Echokardiografie
FU	Follow Up	VARC	Valve Academic Research Consortium
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss	VC	Vitalkapazität
GARY	German Aortic Valve Registry	VSD	Ventrikelseptumdefekt
GPIIb/IIIa	Glykoprotein-IIb/IIIa,		
HKL	Herzkatheterlabor,		
HLM	Herz-Lungen-Maschine		
HZV	Herzzeitvolumen		
IABP	Intraaortale Ballonpumpe		
ICU	Intensive Care Unit		
IMC	Intermediate Care,		

4. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Auftreten von Symptomen bei AS; aus: Carabello et al. 2009.....	2
Abb. 2: Fallzahlen konventioneller AKE und TAVI in Deutschland; verändert nach: Deutscher Herzbericht 2018, Darstellung auf Grundlage der Bundesauswertung des AQUA-Instituts und von Daten des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG).....	3
Abb. 3: Additiver EuroScore im Vergleich zwischen Kohorte A und B	30
Abb. 4: Logistischer EuroScore im Vergleich zwischen Kohorte A und B.....	31
Abb. 5: EuroScore II im Vergleich zwischen Kohorte A und B.....	32
Abb. 6: STS-Score im Vergleich zwischen Kohorte A und B.....	33
Abb. 7: Verteilung TR1-4 innerhalb von Kohorte B.....	34
Abb. 8: Auftreten von Komplikationen nach VARC-2	35
Abb. 9: Auftreten von MAE	37
Abb. 10: Auftreten von MAE innerhalb von TR1-4.....	37
Abb. 11: Auftreten von intraprozeduralen Komplikationen.....	38
Abb. 12: Auftreten von MIPC	40
Abb. 13: Auftreten von MIPC innerhalb von TR1-4	41
Abb. 14: 30-Tages-Mortalität im Vergleich zwischen Kohorte A und B.....	42
Abb. 15: 30-Tages-Mortalität in Kohorte B nach TR1-4.....	43
Abb. 16: Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zwischen Kohorte A und B	44
Abb. 17: Ein-Jahres-Mortalität in Kohorte B nach TR1-4.....	45
Abb. 18: Intensivstationsliegezeit im Vergleich zwischen Kohorte A und B	46
Abb. 19: Liegezeit im Vergleich zwischen Kohorte A und B.....	47
Abb. 20: Verteilung der gruppierten Liegezeit im Gesamtkollektiv.....	48
Abb. 21: Gruppierte Liegezeiten im Vergleich zwischen Kohorte A und B	48

5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Aufbau des EuroScore I sowie Beta-Koeffizienten zur Berechnung des Logistischen EuroScore.....	11
Tabelle 2: Aufbau der TAVI Risikostratifizierung TR1-4	15
Tabelle 3: Patientencharakteristika	29
Tabelle 4: Auftreten von spezifischen Major Adverse Events.....	36
Tabelle 5: Auftreten von schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen ..	39

6. Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	I
2. Abstract	II
3. Abkürzungsverzeichnis	III
4. Abbildungsverzeichnis	IV
5. Tabellenverzeichnis	V
6. Inhaltsverzeichnis	VI
7. Einleitung	1
7.1 Definition der Aortenklappenstenose	1
7.2 Ätiologie	1
7.3 Klinische Manifestation	2
7.4 Epidemiologie	3
7.5 Therapieoptionen der Aortenklappenstenose	4
7.5.1 Ballonvalvuloplastie (BAV)	4
7.5.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz	5
7.5.3 Interventioneller Aortenklappenersatz – TAVI	6
7.6 Datenlage	7
7.7 Komplikationen	8
7.8 Stellenwert der Risikoscores	10
7.8.1 Additiver und logarithmischer EuroScore I und EuroScore II	10
7.8.2 STS-Score	14
7.9 Patientenselektion	14
8. Fragestellung	19
9. Methoden	20
9.1 Patientenkollektiv	20
9.1.1 Einschlusskriterien	20
9.1.2 Einteilung nach Risikostratifizierung	20
9.2 Datenerhebung	22
9.2.1 TAVI-Datenbank	22
9.2.2 Vorgehen bei Erhebung	22

9.2.3	Sichtung von digital archivierten Patientenakten	22
9.2.4	Follow-Up	23
9.3	Statistik	24
9.3.1	Besondere Parameter	24
9.3.2	Deskriptive Statistik	26
9.3.3	Interferenzstatistik	26
9.4	Software	27
9.5	Ethikvotum	27
10.	Ergebnisse	28
10.1	Patientenkollektiv	28
10.2	Risikoscores	30
10.2.1	EuroScore I	30
10.2.2	Logistischer EuroScore	31
10.2.3	EuroScore II	32
10.2.4	STS-Score	33
10.2.5	TR1-4	33
10.3	Komplikationen	35
10.3.1	VARC-2 Kriterien	35
10.3.2	Auftreten von schwerwiegenden periprozeduralen Komplikationen	36
10.3.3	Intraprozedurale Komplikationen	38
10.3.4	Auftreten von schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen	39
10.4	Überleben	42
10.4.1	30-Tages-Mortalität	42
10.4.2	Ein-Jahres-Mortalität	44
10.5	Liegezeit	46
10.5.1	Intensivstationsliegezeit	46
10.5.2	Liegezeit	47
11.	Diskussion	50
11.1	Altersspezifische Ergebnisse	50
11.2	Geschlechtsspezifische Ergebnisse	50
11.3	Risikoscores	51

11.3.1	Gesamtkollektiv	51
11.3.2	Risikoscores in Kohorte A und B	52
11.3.3	Kritik an Risikoscores	52
11.3.4	Eigene Risikostratifizierung TR1-4	53
11.4	Komplikationen	54
11.4.1	Major Adverse Events	54
11.4.2	Major Intraprocedural Complications	55
11.5	Mortalität	56
11.5.1	30-Tages-Mortalität	56
11.5.2	Ein-Jahres-Mortalität	57
11.6	Liegezeiten	58
11.6.1	Intensivstationsliegezeit	58
11.6.2	Liegezeit	59
11.6.3	Ausblick	61
11.7	Limitationen	62
11.8	Schlussfolgerung	63
12.	Literaturverzeichnis	64
13.	Danksagung	69

7. Einleitung

7.1 Definition der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) ist ein Herzklappenfehler, der mit einer Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) auf Höhe der Aortenklappe (AK) einhergeht. Man unterscheidet angeborene und erworbene Stenosen. Die AS kann in die Schweregrade *leicht, mittel und schwer* eingeteilt werden. Von einer schweren AS spricht man ab einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) $<1,0 \text{ cm}^2$, einem Quotienten $<0,6 \text{ cm}^2 / \text{cm}^2$ KÖF/Körperoberfläche, einem mittleren Druckgradienten $\Delta p > 50 \text{ mmHg}$ oder einer maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit von $>4,0 \text{ m/s}$.

7.2 Ätiologie

In den letzten 40-50 Jahren hat sich die Ätiologie der AS stark verändert: Während zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch vornehmlich rheumatische Herzerkrankungen (z.B. Rheumatische Endokarditis) hauptsächlich für die erworbene Form der AS erschienen, macht heutzutage in den westlichen Industrienationen in Europa und Nordamerika die kalzifizierende AS den Großteil der Entität aus. Ursache für den Rückgang der Rheumatischen AS ist die konsequente Anwendung von Antibiotika bei Streptokokkeninfektionen (1).

Die kongenitale, bikuspide AS stellt nach wie vor den häufigsten angeborenen Herzklappenfehler dar und betrifft 1-2% der Bevölkerung. Sie wird jedoch zumeist bereits zu einem früheren Zeitpunkt (Kindes- oder Jugendalter) diagnostiziert und behandelt (2). Otto et al. konnten 1993 zeigen, dass es sich beim Prozess der Kalzifizierung um einen anfangs aktiv ablaufenden, inflammatorischen Prozess handelt, der dem der Atherosklerose ähnelt. Vorher war man davon ausgegangen, dass es sich beim Prozess der Kalzifizierung einer vormalig gesunden, trikuspiden AK um einen degenerativen Prozess handelt (3). Ebenfalls entsprechen die mit einer AS verbundenen Risikofaktoren denen der Atherosklerose (Alter, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie; Nachweis einer aktiven inflammatorischen Reaktion).

7.3 Klinische Manifestation

Bei der fortgeschrittenen AS besteht ein pathologischer Druckgradient zwischen dem Herzabschnitt vor und nach der Engstelle. Um das gleiche Herzzeitvolumen (HZV) aufrechtzuerhalten, muss daher mehr Druck aufgebaut werden, um die Engstelle zu überwinden. Durch die chronische Druckbelastung des linken Ventrikels entwickelt sich auf Dauer eine konzentrische Hypertrophie als notwendiger Kompensationsmechanismus. Dem Kompensationsstadium folgt nach einiger Zeit das Dekompensationsstadium mit allmählicher und dann immer schneller voranschreitender Dilatation des Ventrikels mit konsekutiv reduzierter Pumpleistung. Dieser Wendepunkt stellt zumeist den Eintrittszeitpunkt der ersten Symptome dar und ist ab einer KÖF von 1,0-1,5 cm² zu erwarten.

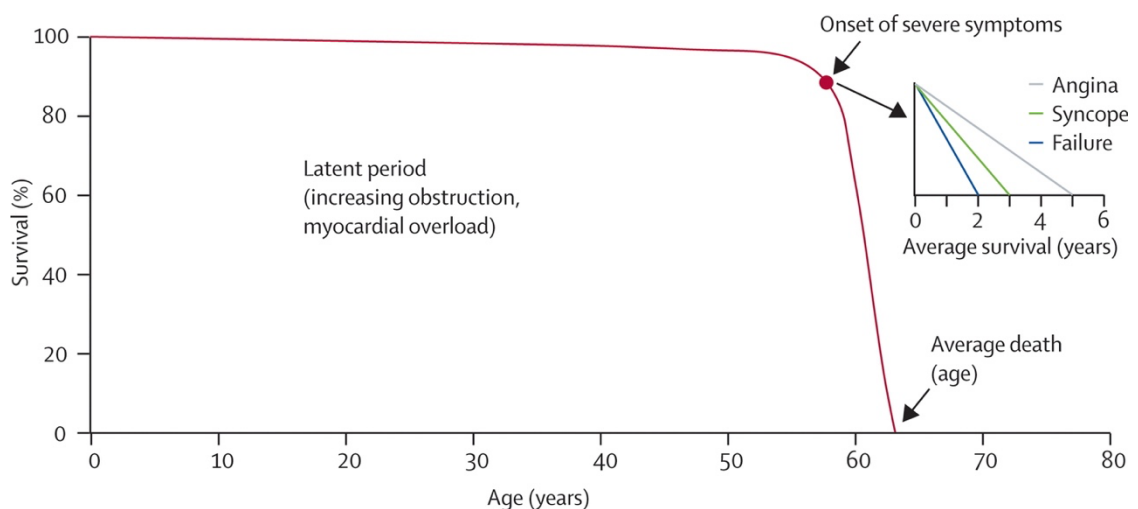


Abb. 1: Auftreten von Symptomen bei AS; aus: Carabello et al. 2009

Obwohl die AS über die Dauer der aufrechterhaltenen Kompensationsmechanismen relativ lange symptomlos bestehen kann, ist das Auftreten der ersten Symptome mit einem raschen Voranschreiten der Erkrankung und einer hohen Sterblichkeit assoziiert (50% Mortalität in den ersten beiden Jahren nach Auftreten erster Symptome). Die klassischen Symptome der AS sind Angina pectoris (AP), Synkopen und Dyspnoe (4). Die AP-Symptomatik ist hierbei einem Missverhältnis zwischen koronarem Blutfluss (zu niedrig) und myokardialen Sauerstoffbedarf (hypertrophie-bedingt zu hoch) geschuldet. Synkopen entstehen einerseits durch den erhöhten linksventrikulären Druck, welcher – besonders unter Belastung – Barorezeptoren aktiviert und zu einer vagalen Gegenreaktion mit Bradykardie und Hypotonie führt. Zudem ist unter Belastung nur eine eingeschränkte Steigerung des HZV möglich, was zu zerebraler Minderperfusion führt. Dyspnoe kommt durch die linksventrikuläre Hypertrophie und daraus folgende Druckerhöhung in den Lungenvenen zustande. Resultat ist die pulmonalvaskuläre Stauung.

7.4 Epidemiologie

Die AS ist mit einer Prävalenz von 2% in der gesamten Bevölkerung in Deutschland die häufigste Herzklappenerkrankung (5). Die Prävalenz einer AS bei 75-86-Jährigen liegt sogar bei etwa 5%. (6).

Mit steigendem Lebensalter nimmt die Prävalenz der AS immer weiter zu. So haben laut der *Cardiovascular Health Study* 1,3% der Personen im Alter von 65-75 Jahren eine schwere AS, 2,4% der Personen im Alter von 75-85 und 4% aller Personen im Alter von über 85 (7).

Der demographische Wandel unserer Gesellschaft wird dazu führen, dass sich diese Erkrankung bei immer mehr Menschen manifestiert und somit in Zukunft eine immer größere gesundheitsökonomische Herausforderung darstellen wird.

So schätzt die *United Nations Population Division* einer Erhebung im Jahre 2008 zufolge, dass es im Jahr 2050 120 Millionen Menschen über 80 Jahren in entwickelten Ländern geben wird. Heutzutage geht man von einer Zahl von 53 Millionen aus. Dies entspräche einem Anstieg um 227%. Dementsprechend kann von ca. 5 Millionen zusätzlichen, zu beseitigenden AS ausgegangen werden (8).

Die steigenden Gesamtfallzahlen der AS zeigen sich deutlich in Abb. 2.

Während jedoch die Anzahl von AKE über die letzten sieben Jahre annähernd stabil geblieben ist, ist die Anzahl der transvaskulären Transkatheter-Aortenklappenimplantationen (TAVI) (die Mehrzahl davon transfemorale (tf)) enorm angestiegen. Bereits im Jahr 2014 wurden AS häufiger interventionell als konventionell chirurgisch behandelt. Eindeutig zu sehen ist auch, dass von Jahr zu Jahr mehr transvaskuläre TAVIs durchgeführt wurden.

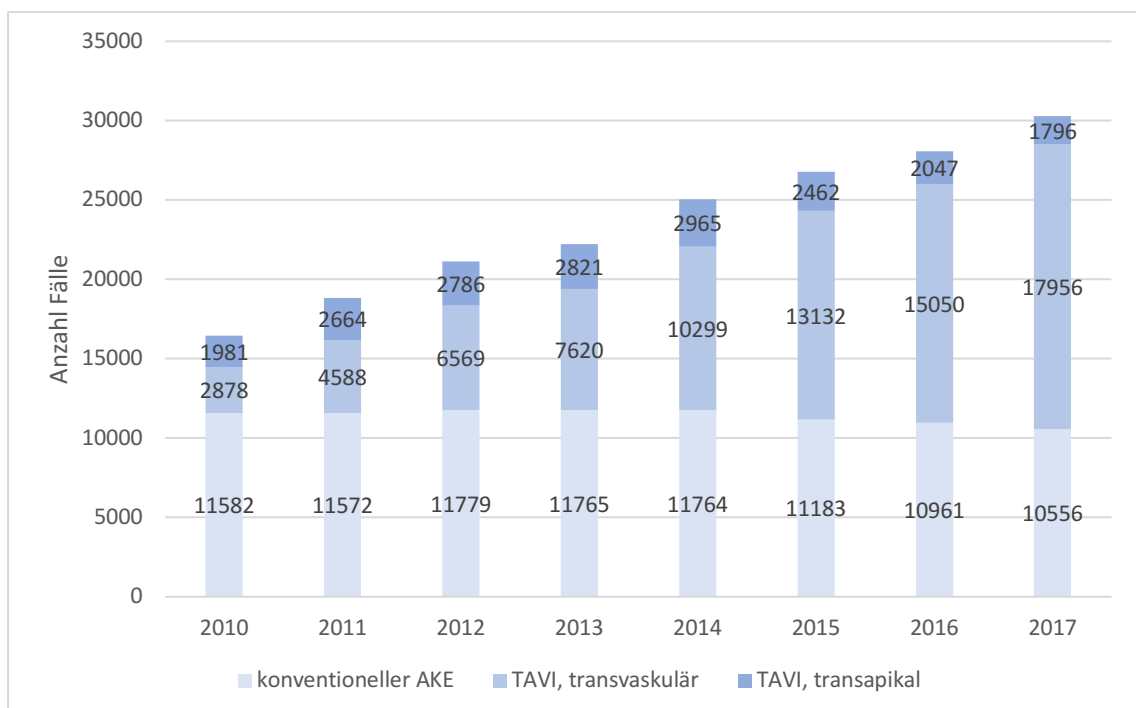


Abb. 2: Fallzahlen konventioneller AKE und TAVI in Deutschland; verändert nach: Deutscher Herzbericht 2018, Darstellung auf Grundlage der Bundesauswertung des AQUA-Instituts und von Daten des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG)

7.5 Therapieoptionen der Aortenklappenstenose

Zur kurativen Behandlung der AS stehen aktuell zwei Verfahren zur Verfügung. Zum einen der operative Aortenklappenersatz (SAVR) und zum anderen die kathetergestützte Implantation einer neuen Klappe.

Nicht-kurative Ansätze, wie die rein konservativ medikamentöse Therapie bei nicht-operablen Patienten, sind angesichts der neuen Therapieoption der TAVI in den letzten Jahren zunehmend in den Hintergrund geraten. Ähnliches gilt für die Ballonvalvuloplastie (BAV), welche jedoch aktuell eine Renaissance bei Patienten mit begrenzter Lebenserwartung oder als sogenanntes Bridgingverfahren erfährt.

7.5.1 Ballonvalvuloplastie (BAV)

Die BAV stellt keinen kurativen Ansatz in der Therapie der AS dar. Die BAV ist laut Positionspapier der *Deutschen Gesellschaft für Kardiologie* aus dem Jahr 2014 lediglich als palliative Therapie bei Patienten mit einer Lebenserwartung von unter einem Jahr indiziert (9).

Ebenso angewandt wird die BAV als sogenanntes „*bridge to replacement*“-Verfahren, das zur Linderung der akuten Symptome des Patienten mit anschließendem chirurgischem oder interventionellem Ersatz der Aortenklappe (AKE) angewandt wird. Weiterhin kommt die BAV als diagnostisches Tool bei multimorbiden Patienten zum Einsatz, um einen eventuellen Vorteil von einer größeren Aortenklappenöffnungsfläche auszumachen. Dieses Vorgehen ist in den Empfehlungen der *American Heart Association* (AHA) und dem *American College of Cardiology* (ACC) von 2014 (Empfehlung Class IIb, Level of Evidence C) verankert (10). Angewandt werden kann diese Strategie vor allem bei Patienten, bei denen eine sofortige Operation oder Intervention zu riskant wäre. Als Beispiel sind Patienten im kardiogenen Schock oder solche mit einer extrem eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion zu nennen (11).

7.5.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz

Es ist allgemein anerkannt, dass Patienten mit schwerer, symptomatischer AS zur Behandlung ihrer Erkrankung einen AKE benötigen (12). Als Verfahren der Wahl für Patienten mit schwerer, symptomatischer AS gilt nach wie vor der konventionelle SAVR, da hier die meisten Langzeitdaten vorliegen.

Die AHA sowie die ACC und auch die europäischen Gesellschaften *European Society of Cardiology* (ESC) sowie *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) empfehlen den SVR als Klasse I Indikation bei AS falls eines oder mehrere der folgenden Symptome vorliegen: Herzinsuffizienz, belastungsinduzierte (Prä-) Synkopen sowie stabile Angina Pectoris. Ebenfalls wird ein SVR bei Patienten empfohlen, welche asymptomatisch sind aber bereits eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF; EF < 50%) aufweisen (10, 13).

Beim operativen Herzklappenersatz unterscheidet man zwischen mechanischen und biologischen Klappenprothesen. Mechanische Klappenprothesen haben den Vorteil einer deutlich längeren Haltbarkeit. Aus diesem Grund werden sie bei jüngeren Patienten bevorzugt eingesetzt. Allerdings müssen Patienten mit mechanischen Klappenprothesen aufgrund des erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse lebenslang antikoaguliert werden. Dies wiederum führt zu einem erhöhten Risiko für Blutungen. Bei biologischen Klappenprothesen muss keine lebenslange Antikoagulation erfolgen. Biologische Klappen bestehen entweder aus Schweine- oder Rinderperikard (Heterograft) oder sind Klappen von humanen Spendern (Homograft). Die Haltbarkeit der biologischen Klappen hat immer weiter zugenommen. Dennoch kommt es im Laufe der Zeit zu Undichtigkeiten und letztendlich zum Klappenversagen. Wang et al. ermittelten eine mittlere Zeit bis zum Klappenversagen von etwas über 18 Jahren bei verschiedenen biologischen Klappen (14). Anschließend kann eine Reoperation mit Wechsel zu einer neuen Klappenprothese von Nöten sein. Sie werden deshalb bevorzugt bei älteren Patienten (älter als 65 Jahre) eingesetzt. Biologische Klappen können entweder in einer Reoperation oder interventionell durch TAVI in sogenannter „*Valve-in-Valve*“-Technik ersetzt werden. Die Möglichkeit des interventionellen Eingriffs steht bei mechanischen Aortenklappenprothesen nicht zur Verfügung.

Eine weitere Möglichkeit der chirurgischen Therapie bildet die Operation nach Ross, bei der die stenosierte Aortenklappe des Patienten durch die eigene Pulmonalklappe im Sinne eines Autografts ersetzt wird. Die Pulmonalklappe wird dann durch eine Spenderpulmonalklappe im Sinne eines Homografts ersetzt. Diese Therapie ist vornehmlich bei Kindern und jungen Erwachsenen indiziert, da das Autograft die Möglichkeit des Mitwachsens sowie eine lange Haltbarkeit besitzt (15).

Die Aortenklappenrekonstruktion stellt ein Verfahren dar, bei dem versucht wird, die native Klappe zu erhalten. Allerdings ist die Einsatzmöglichkeit bei AS nur möglich, falls keine degenerativen Veränderungen der AK vorliegen (16). Der Vorteil dieser Therapie ist, dass auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann, da die native Klappe verbleibt. Bei der SVR wird unter Narkose zuerst eine komplette oder teilweise Sternotomie durchgeführt. Unter Kardioplegie und Einsatz von extrakorporaler Zirkulation (HLM) wird die alte Klappe vom Klappenring abgetrennt und die neue Klappe (biologisch oder mechanisch) eingenäht.

Besonders ältere Patienten (>75 Jahre), die bereits Vorerkrankungen haben, haben oftmals ein erhöhtes perioperatives Mortalitätsrisiko. So wird bei einem Drittel aller Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS eine Operation abgelehnt (17).

7.5.3 Interventioneller Aortenklappenersatz – TAVI

Im Jahr 2002 wurde die erste TAVI bei einem Menschen erfolgreich durchgeführt (18). Mittlerweile hat sich dieses Verfahren zu einer anerkannten Therapieoption für inoperable Patienten sowie Patienten mit einem hohen bis mittleren operativen Risiko etabliert.

Grundsätzlich kann man zwei verschiedene Zugangswege unterscheiden. Beim transapikalen (ta) Zugangsweg, wird nach Durchführung einer Mini-Thorakotomie die Aortenklappenprothese anterograd über die Herzspitze implantiert. Dieser Eingriff wird vornehmlich bei Patienten mit Kontraindikation für ein transfemorales (tf) Vorgehen gewählt (schwere Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), starkes Kinking).

Der tf-kathetergestützte Aortenklappenersatz stellt den heutigen first-line-Zugangsweg dar. Hier wird der Zugang auf Höhe der A. femoralis communis vorgenommen und die Klappenprothese retrograd über die Aorta implantiert. Eine gegebenenfalls vorherige Aufdehnung der Klappe wird über eine Valvuloplastie gewährleistet, welche unter „tachykardem Pacing“ (ca. 180-200 bpm) über einen vorher eingebrachten passageren Schrittmacher geschieht und einen vorübergehenden Auswurf von Blut über die AK verhindert.

7.6 Datenlage

Randomisierte Studien, welche die damalige (medikamentöse) Standardtherapie sowie die SAVR mit TAVI verglichen, zeigten vielversprechende Ergebnisse:

In der randomisierten PARTNER B Studie von 2010 wurde belegt, dass die TAVI gegenüber medikamentöser Standardtherapie sowie auch der BAV signifikant überlegen war und mit einem Vorteil im Überleben einhergeht.

So war bei 358 inoperablen Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS nach einem Jahr die Sterblichkeit mit 50,7% (Standardtherapiegruppe) zu 30,7% (TAVI-Gruppe) hoch signifikant erhöht (19).

Nach zwei Jahren war TAVI in Bezug auf die Sterblichkeit weiterhin ebenfalls signifikant überlegen (68% Sterblichkeit in der Standardtherapiegruppe vs. 43,4% in der TAVI-Gruppe) (20).

In der anschließend (2011) durchgeführten PARTNER A Studie konnte zudem gezeigt werden, dass der Outcome in Bezug auf Mortalität von TAVI und SVR bei Hochrisikopatienten gleichwertig war. Bei 699 zufällig den beiden Therapieoptionen zugeteilten Patienten mit einem hohen OP-Risiko (erwartete Sterblichkeit $\geq 15\%$ für die ersten 30 Tage nach OP) betrug die 30-Tage-Sterblichkeit in der TAVI-Gruppe 3,4% und in der OP-Gruppe 6,4%. Die Ein- bzw. Zweijahressterblichkeit zeigte ebenfalls keine Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Eingriff (Ein-Jahres-Sterblichkeit: TAVI-Gruppe: 24,2%; OP-Gruppe: 26,8%) (21).

Dies führte zur Etablierung des Verfahrens als Standardtherapie bei älteren sowie Hochrisikopatienten. In den folgenden Jahren war die Frage, ob auch Patienten mit intermediärem oder gar niedrigem Risiko von TAVI profitieren würden Gegenstand der Diskussion und Forschung. Bei Patienten mit intermediärem Risiko konnte in der PARTNER 2 Studie gezeigt werden, dass TAVI gleichwertig mit SAVR war in Bezug auf Langzeitmortalität (Zwei-Jahres-Sterblichkeit: TAVI-Gruppe: 19,3%; SVR-Gruppe: 21,1%) (22).

Die *Nordic Aortic Valve Intervention* (NOTION) Studie war 2015 die erste randomisierte klinische Studie, in der sowohl Hoch- und Intermediär- als auch Niedrigrisikopatienten im Verhältnis eins zu eins SVR oder TAVI zugeordnet wurden. Nach einem Jahr zeigten sich bezüglich Mortalität, Schlaganfall und Myokardinfarkt als kombiniertem Endpunkt keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen (13,1% TAVI vs. 16,3% SVR) (23).

7.7 Komplikationen

Nichtsdestotrotz ist TAVI immer noch ein Verfahren, das ebenso wie SAVR mit Risiken behaftet ist und schwerwiegende Komplikationen nach sich ziehen kann. Besonders neurologische Ereignisse, Störungen der Erregungsleitung des Herzens, Blutungsereignisse, Gefäßkomplikationen und Nierenversagen sind hier zu nennen.

Um die spezifischen intra- und periprozeduralen Komplikationen einheitlich festzuhalten, hat das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) 2011 allgemeine klinische Endpunkte festgelegt. Ziel war es eine bessere Vergleichbarkeit und Vereinheitlichung von klinischen Studien zur TAVI.

2012 wurden diese Definitionen der klinischen Endpunkte überarbeitet und vervollständigt sowie anschließend in den VARC-2-Kriterien festgehalten.

Das VARC ist ein Zusammenschluss verschiedener akademischer Forschungsgesellschaften, mehrerer kardiologischer sowie kardiochirurgischer Gesellschaften, Mitglieder der *US Food and Drug Administration* (FDA) und unabhängigen Experten.

In den VARC-2-Kriterien sind Definitionen für folgende Komplikationen festgelegt worden: Mortalität (kardiovaskuläre oder andere Todesursache), Myokardinfarkt (periprozedural oder später als 72h nach Intervention), Schlaganfall oder Transitorische Ischämische Attacke (TIA), Blutung, Akutes Nierenversagen, vaskuläre Komplikationen, Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien. Auch eingeschlossen sind andere mit TAVI in Verbindung gebrachte Komplikationen, die nicht den vorherigen Kategorien zugeordnet werden können (z.B. Klappenfehlpositionierung, Konversion zu offener Chirurgie, Koronarobstruktion). Zudem wurden einheitliche Parameter zur Evaluation der Klappenfunktion aufgestellt und beschlossen, wie die Definition der Lebensqualität der Patienten zu erheben ist (24).

In den ersten Jahren, in denen TAVI klinisch eingesetzt wurde, traten beispielsweise neurologische Ereignisse wie Schlaganfälle oder TIA im Vergleich zu den Komplikationen im Zuge des konventionellen Aortenklappenersatz häufiger ein. In der bereits erwähnten PARTNER A Studie war die Rate an neurologischen Ereignissen in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff erhöht (5,5% TAVI-Gruppe vs. 2,4% OP-Gruppe) (21).

Die Rate an schwerwiegenden neurologischen Komplikationen zeigte sich im Verlauf der Jahre rückläufig: In einer Metaanalyse von Eggebrecht et al. aus dem Jahr 2012 zeigte sich in 53 Studien bei 10037 Patienten ein mittleres Risiko von 3,3% für eine TIA oder einen Stroke innerhalb von 30 Tagen (25).

Die Auswertung von Daten aus dem deutschen Aortenklappenregister *GARY* zeigte eine Rate von 1,7% an neurologischen Ereignissen bei insgesamt 2694 Patienten, die mit einer transfemorale TAVI behandelt wurden (26).

Ebenso wurde ein Absinken der In-Hospital-Mortalität im Verlauf der Jahre beobachtet: Piazza et al. berichteten 2008 in einer groß angelegten Multicenter-Studie mit 646 Patienten noch von einer 30-Tages-Sterblichkeit von 8% (27).

Schon in der Auswertung des *GARY*-Registers von 2011 zeigte sich bei den Patienten mit transfemoralem Zugangsweg in einer größeren Kohorte eine 30-Tages Mortalität von 5,1% (26).

Diese Verringerung der Komplikationen sowie der In-Hospital-Sterblichkeit lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen: Zum einen hilft die Verwendung von weiterentwickelten Klappenprothesen der zweiten Generation, den regelrechten Sitz der neuen Klappe sowie die sichere Durchführung der Prozedur noch besser zu

gewährleisten. Weiterhin regelmäßig auftretende Komplikationen wie paravalvuläre Aorteninsuffizienz (AI) oder Erregungsleitungsstörungen sollen so gezielt verringert werden.

Ein weiterer Punkt ist die Lernkurve der interventionellen Kardiologen und Kardiologinnen, die über größere Erfahrung verfügen und so im Falle von beispielsweise intraprozeduralen Schwierigkeiten schnell und routiniert handeln, sowie die höheren Fallzahlen, die ebenfalls zu mehr Erfahrung und Übung führen. So kann beispielsweise durch eine Senkung der Applikation der Menge an Kontrastmittel das Auftreten von akutem Nierenversagen nach Intervention reduziert werden.

Zudem ist die von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) im Positionspapier von 2014 festgehaltene Entscheidung im Herz-Team von entscheidender Bedeutung. Dadurch soll für jeden Patienten individuell die richtige Therapie sowie der geeignete Zugangsweg diskutiert und bestimmt werden. So soll der Patient dem minimalen Risiko ausgesetzt und Komplikationen verhindert werden.

7.8 Stellenwert der Risikoscores

Die bereits erwähnten und gut etablierten Risikoscores für diesen Anwendungsbereich sind der EuroScore im additiven (ES I) und im logarithmischen Modell (LES), der EuroScore II (ES II) sowie der STS-Score.

7.8.1 Additiver und logarithmischer EuroScore I und EuroScore II

Der EuroScore wurde 1999 mit dem Ziel veröffentlicht, Faktoren zur Vorhersage von Mortalität im Rahmen von Operationen am Herzen zu identifizieren (28). Dabei werden für die einzelnen Faktoren unterschiedlich viele Punkte addiert und das Ergebnis in Prozent angegeben. Das Verfahren des ES I ist sowohl simpel als auch zeiteffizient (einfache Addition) und hatte daher hohe Relevanz im klinischen Alltag. Allerdings hat sich herausgestellt, dass die Risikoeinschätzung auf Basis dieses additiven Systems bei Patienten mit besonders hohem Operationsrisikos zu gering ausfiel (29). Um diese Problematik zu lösen wurde 2003 eine logarithmische Version des Scores, der LES, veröffentlicht. Er wird anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{predicted mortality} = e^{(\beta_0 + \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \beta_i X_i)}$$

Die für die Berechnung relevanten Faktoren sind in folgender Tabelle ersichtlich:

Tabelle 1: Aufbau des EuroScore I sowie Beta-Koeffizienten zur Berechnung des Logistischen EuroScore

	Definition	Score-Punkte	Beta-Koeffizient
<i>Patientenabhängige Faktoren</i>			
<i>Alter</i>	Pro angefangenen 5 Jahre über 60	1	0.0666354
<i>Geschlecht</i>	weiblich	1	0.3304052
<i>COPD</i>	Langzeittherapie mit Bronchodilatoren oder Steroiden	1	0.4931341
<i>Extrakardiale Arteriopathie</i>	Claudicatio, Karotisverschluss oder Stenose > 50%, vorausgegangener oder geplanter Eingriff an Aorta abdominalis, Extremitätenarterien oder Carotiden	2	0.6558917
<i>Neurologische Dysfunktion</i>	Schwere Einschränkung der Beweglichkeit oder der Alltagsbewältigung	2	0.841626
<i>Voroperationen am Herzen</i>	Jede frühere Perikarderöffnung	3	1.002625
<i>Serum-Kreatinin</i>	>200µmol/l präoperativ	2	0.6521653
<i>Aktive Endokarditis</i>	Unter Antibiose zum OP-Zeitpunkt	3	1.101265
<i>Kritischer präoperativer Zustand</i>	Herzdruckmassage, Beatmung, Katecholamingabe, IABP-Einsatz, Ventrikuläre Tachykardie, akutes Nierenversagen (Anurie/Oligurie mit <10ml/h)	3	0.9058132

Kardiale Faktoren

<i>Instabile Angina Pectoris</i>	Gabe von intravenösen Nitraten bis zum operativen Eingriff	2	0.5677075
<i>Linksventrikuläre Dysfunktion</i>	Leicht bis mittelgradig eingeschränkte LVEF 30–50% / hochgradig eingeschränkte LVEF <30%	1/3	0.4191643/ 1.094443
<i>Vorausgegangener Myokardinfarkt</i>	<90 Tage vor Eingriff	2	0.5460218
<i>Pulmonale Hypertonie</i>	Systolischer Pulmonaldruck >60mmHg	2	0.7676924

Operationsabhängige Faktoren

<i>Notfall</i>	Operation vor Beginn des nächsten Arbeitstages	2	0.7127953
<i>Eingriffe außer isolierter Bypass-Operation</i>	Größerer kardialer Eingriff oder als Zusatz zu Bypass-Operation	2	0.5420364
<i>Eingriffe an thorakaler Aorta</i>	Aorta ascendens, Aortenbogen oder Aorta descendens	3	1.159787
<i>Septumruptur nach Myokardinfarkt</i>	Ja	4	1.462009

Anmerkungen: COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung; IABP = Intraaortale Ballonpumpe; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Problematisch ist der alleinige Gebrauch des ES I oder LES zur Evaluation des Mortalitätsrisikos vor geplantem AKE. Dies begründet sich darin, dass beide Scores ein kardiochirurgisches Tool zur Evaluation des Mortalitätsrisikos bei entsprechenden Eingriffen darstellen. Beide wurden mit Hilfe von Datenbanken entwickelt, die auf Parameter kardiochirurgischer Patienten zurückgreifen.

Patienten, die mit einer TAVI versorgt werden, sind, wie oben beschrieben, aufgrund verschiedener Vorerkrankungen und Gegebenheiten in die Gruppe der Hochrisikopatienten einzuordnen. Gemäß den aktuellen Leitlinien aus dem Jahr 2017 soll bei Patienten ab einem LES $\geq 10\%$ bei symptomatischer AS die Durchführung einer TAVI diskutiert werden (30).

Im Jahr 2011 wurde der ES I als ES II erweitert, um nicht berücksichtigte Faktoren zu ergänzen und so die Vorhersagegenauigkeit noch weiter zu verbessern. Beispielsweise wurde die Nierenfunktion im ES I bzw. LES nur bei einer Kreatinin-Konzentration von $>200\mu\text{mol/l}$ als eingeschränkt betrachtet. Im ES II wird die Nierenfunktion über die *Creatinin-Clearance* (CC) definiert und hierbei verschiedene Stufen ($>85\text{ ml/min}$, $84\text{-}55\text{ ml/min}$, $<55\text{ ml/min}$, dialyseunabhängig von CC) unterschieden (31). Zur Einschätzung der Nierenfunktion ist die CC der Analyse der Kreatinin-Konzentration überlegen (32). Allerdings ist die Aussagekraft des ES II innerhalb eines Patientenkollektivs von höherem Alter, dem auch das Kollektiv der TAVI-Patienten entspricht, begrenzt. Die zugrundeliegenden Daten sind nur für deutlich jüngere Patienten (durchschnittliches Alter 65 Jahre) validiert (31). Somit bleibt die Grundproblematik des Fehlens eines auf Daten älterer kardiologischer Patienten basierenden Tools zur Vorhersage von Mortalität bei TAVI bestehen. In Ermangelung aussagekräftiger, eigener kardiologischer Scores besitzen ES I, LES und ES II weiterhin einen hohen Stellenwert in den Bereichen Klinik und Forschung.

Obwohl bekannt ist, dass der ES I, aufgrund der bereits oben angesprochenen Modifizierungen der TAVI, das Risiko der Mortalität der Patienten überschätzt (33), ist er dennoch als wichtiges Mittel zur Risikostratifizierung anerkannt. Denn der ES I erlaubt Vorhersagen über den Bereich der Krankenhausökonomie. Im Detail erlaubt er Vorhersagen über die entstehenden *Gesamtkosten des Aufenthalts* von Patienten, welche einem Klappenersatz unterzogen werden sollen. Bereits 2003 wurde dies für kardiochirurgische Eingriffe am offenen Herzen belegt. Pro zusätzlichem Punkt im additiven Modell des ES I steigen die Kosten um 3,5% an (34). Ebenso kann der ES I bei Patienten, die kardiochirurgisch versorgt werden, einen verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation vorhersagen, was wiederum mit einem erhöhten Kostenaufwand verbunden ist (35).

7.8.2 STS-Score

Ein weiterer Score zur Risikostratifizierung ist der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons Score). Er wurde auf der Grundlage von Daten aus den 1980er Jahren zur Vorhersage von Mortalität kardiochirurgischen Operationen (größtenteils Bypässen) entwickelt (36). Obwohl auch dieser nicht speziell zur Anwendung auf ein interventionell-kardiologisches Patientenkollektiv entworfen wurde, kann er dennoch präziser als ES und LES das Langzeitüberleben nach TAVI vorhersagen (37).

Ein Grund hierfür ist der Umfang der einbezogenen Parameter. Während der LES lediglich 18 Parameter umfasst, sind es für den STS-Score 40. Der STS-Score ist über die eigene Website <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> zu bestimmen. Aktuell ist die leitlinien-konforme Therapie bei Patienten mit einem STS-Score $\geq 4\%$ die Durchführung einer interventionellen Therapie (30).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass allen Risikoscores das Fehlen äußerst wichtiger klinischer, jedoch schwergreifbarer, Faktoren gemein ist. Hierzu zählt zum Beispiel der Faktor der Gebrechlichkeit (*frailty*) von Patienten. Als Konsequenz ergibt sich, dass ein spezifisches Instrument zur Vorhersage von periprozeduraler Mortalität und zur Risikostratifizierung bei TAVI fehlt.

7.9 Patientenselektion

Aktuell empfiehlt die DGK, sich für eine Therapieentscheidung bezüglich eines AKE nicht allein auf die Risikoscores zu verlassen. Vielmehr sollte in einem interdisziplinären Herz-Team individuell von Patienten zu Patienten entschieden werden, welche Therapieform gewählt werden soll (38).

Es wurde noch kein schlüssiges und valides Modell zur Risikostratifizierung gefunden, das sowohl die Sicherheit des Patienten vollständig gewährleistet als auch ressourcenschonend ist.

Die Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf hat hierfür ein eigenes Modell entworfen, welches versucht, das individuelle Risiko anhand verschiedener Faktoren abzuschätzen. Dieses Modell bezieht einerseits solche Faktoren mit ein, die in den angesprochenen Risikoscores abgedeckt werden. Außerdem werden auch Faktoren miteinbezogen, die nicht abgebildet sind (s. Tab. 2). In einheitlichen Voruntersuchungen, die von jedem für TAVI in Frage kommenden Patienten durchlaufen werden, wird evaluiert, welche Risikofaktoren vorhanden sind. Aus den Faktoren bildet sich insgesamt ein TAVI-Risikostratifizierungs-Stadium (TR 1-4), aus welchem sich auch direkt der Ressourceneinsatz ableitet. Das Modell ist folgendermaßen aufgebaut:

Tabelle 2: Aufbau der TAVI Risikostratifizierung TR1-4

Kriterien für die Risikostratifizierung (TR – TAVI Risk Grade 1-4)

- Hochgradig reduzierte linksventrikuläre Funktion (EF<35%)
 - Relevante Hauptstammstenose, Drei-Gefäß-Erkrankung mit hochgradigen Stenosen in zwei oder mehr Stromgebieten
 - Kritische Stenose (KÖF<0,8 cm²)
 - Multivalvuläres Vitium Cordis (>II°)
 - Reduziertes Schlagvolumen (SV<60 ml)
 - Erheblich reduzierte Lungenfunktion (FEV1/VC<70%) oder pulmonale Hypertonie (PAsys>60 mmHg)
 - Problematische Zugangsverhältnisse (kritische Verkalkungen: Sporn, Kalk im LVOT, potenzielle Koronarverlegung, deutliche Aortenbogenverkalkung)
 - Weitere Besonderheiten: Ausgeprägte *frailty*, Cortisonhaut, klinische Verschlechterung
-

TR1 – TAVI ohne oben genannte besondere Merkmale

vorbereitende PCI:

- Angio-Ambulanz am Vortag: Beurteilung der Zugangsverhältnisse

Vorgehen im HKL:

- Volumen / Katecholamine anschliessen, O2-Gabe, Pulsoxymetrie, ggf. Sedierung (Midazolam, Morphin), venöse 6F Schleuse
- Anlage eines passageren SM
- 1 Oberarzt steril am Tisch + Katheterassistent im Raum
- Telemetrie für 24 h nach Diagnostik

Implantation:

- Vorgehen im HKL nach TAVI SOP
 - Herzchirurgie ist über Implantation informiert
-

TR2 - Mäßig erhöhtes Risiko, TAVI mit einem der genannten Merkmale

vorbereitende PCI:

- Am Vortag Absprache mit der IMC / Intensivstation bzgl. Kapazität zur postdiagnostischen / postinterventionellen Übernahme
- 1 Oberarzt steril am Tisch + Katheterassistent im Raum, zusätzlich 1 Oberarzt im direkten Standby (bei PCI im Raum)
- Gabe von GPIIb/IIIa Inhibitor i.c. periinterventionell
- Telemetrie für 48 h nach Diagnostik, im Falle von PCI: IMC / ICU Bett

Implantation:

- siehe TR1, zusätzlich

Vorgehen im HKL:

- nach TAVI SOP
 - Herzchirurgie ist über Implantation informiert, Kardiotechniker im Vorraum
-

TR3 - Hohes Risiko, TAVI mit 2 oder mehr der genannten Merkmale

vorbereitende PCI:

- 2 Oberärzte steril am Tisch + Katheterassistent im Raum
- postdiagnostisch und / oder postinterventionell stets Bett auf IMC / ICU

Implantation:

- siehe TR2, zusätzlich
- Vorhergehende Besprechung im TAVI-/Leitungs-Team (mit Chefarzt)

Vorgehen im HKL:

- nach TAVI SOP
 - Herzchirurgie ist über Implantation informiert, Herzchirurg und Kardiotechniker im Vorraum
-

TR4 – High-Risk-TAVI mit 3 oder mehr der genannten Merkmale und/oder 1 der folgenden Merkmale

Zusätzliche Merkmale:

- off-label-use, BAV nicht möglich, no-option-TAVI, valve-in-valve, Bikuspidie

vorbereitende PCI:

- siehe TR3

Implantation:

- siehe TR3, zusätzlich gesonderte individuelle Festlegung des Procederes im TAVI-Team
-

EF = Ejektionsfraktion, KÖF = Klappenöffnungsfläche, SV = Schlagvolumen, FEV1 = Einsekundenkapazität, VC = Vitalkapazität, PAsys = systolischer pulmonalarterieller Druck, PCI = perkutane Koronarintervention, HKL = Herzkatheterlabor, F = French, SM = Schrittmacher, SOP = standard operating procedure, IMC = Intermediate Care, ICU = Intensive Care Unit, GPIIb/IIIa = Glykoprotein-IIb/IIIa, BAV = Ballonaortenvalvuloplastie

Der Einsatz des Personals und der entsprechenden Geräte (HLM) wird je nach TR-Stadium des Patienten bestimmt. Generell ist der Ressourceneinsatz, angesichts der immer höheren Fallzahlen von AS und interventionellem Klappenersatz, ein wichtiger Faktor geworden. Die Kosten für TAVI lassen sich dabei in drei Gruppen einordnen: Personalkosten, Materialkosten und Infrastrukturkosten. Sämtliche Kosten werden in Deutschland durch das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) berechnet (39). Das Universitätsklinikum Düsseldorf hat hier eine eigene Prozesskostenanalyse durchgeführt und dabei im Mittel Kosten von 30062 € für Prozedur und Krankenhausaufenthalt errechnet. Mit diesem Durchschnittswert liegt die Klinik unter dem Durchschnitt der Kosten in Kliniken anderer Länder wie beispielsweise in Italien (35841 €) (40) oder in Frankreich (35164 €) (41).

Dabei fällt ein Großteil der Kosten noch immer auf die Klappenprothese und weitere Materialkosten zurück und kann somit nicht entscheidend beeinflusst werden. Umso wichtiger ist demnach, veränderliche Parameter zu identifizieren und diese so einzusetzen, dass möglichst kosteneffizient gearbeitet wird.

Seit sich TAVI als Therapie für inoperable und Hochrisikopatienten etabliert hat, ist eine Debatte darüber entstanden, welche strukturellen und logistischen Mittel und Möglichkeiten zur Durchführung einer TAVI im Krankenhaus von Nöten sind.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) beschloss im Januar 2015 die „Richtlinien zu minimalinvasiven Herzklappeninterventionen“, welche im Juli 2015 in Kraft getreten sind. Es wurde eine Übergangsfrist gewährt, damit etwaige Kooperationen geschlossen werden konnten und genug Zeit bestand, um neue logistische Abläufe zu planen.

Darin wird u.a. festgelegt, dass nur diejenigen Krankenhäuser TAVI durchführen dürfen, die sowohl über eine kardiologische Abteilung als auch über eine Kardiochirurgie verfügen. Krankenhäuser, welche nur über eine der beiden genannten Abteilungen verfügen, dürfen TAVI dann durchführen, wenn sie mit einem Krankenhaus eine räumlich und organisatorisch gemeinsame Einrichtung betreiben, die über eine Abteilung der anderen Fachrichtung verfügt.

Als Begründung wurde angegeben, dass Komplikationen wie z.B. Blutungen nicht nur während der Intervention, sondern auch noch während des restlichen stationären Aufenthalts auftreten können. Dementsprechend müssen Fachkräfte, die schnell und gezielt bei entsprechend auftretenden Komplikationen Entscheidungen treffen, unbedingt über die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts verfügbar sein.

Gerade in Anbetracht dieser Neuerungen muss überlegt werden, wie die vorhandenen Ressourcen eingesetzt werden. Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, wird beispielsweise bei Patienten, die den Kriterien für TR1 entsprechen, die Herzchirurgie über die Implantation der TAVI benachrichtigt. Im Falle einer Komplikation, die beispielsweise das Hinzuziehen eines Kardiochirurgen verlangt, ist dieser innerhalb weniger Minuten im Herzkatheter-Labor.

Bereits bei Patienten, die in TR3 eingeordnet sind, befinden sich sowohl ein Kardiochirurg als auch ein Kardioelektroniker im Vorraum des HKL in unmittelbarer Nähe mit direkter Möglichkeit der Kontaktaufnahme zum interventionellen Kardiologen.

Durch den Beschluss des GBA hat sich der Einsatz der Risikostratifizierung TR1-4 als Mittel zur Einsparung von Kosten für die Zukunft erübrigt, da der Beschluss feste Aussagen über die strukturellen Anforderungen an Krankenhäuser und Spezialkliniken trifft. Der Fokus der Arbeit liegt daher auf den weiteren Einsatzmöglichkeiten der Risikostratifizierung.

Angesichts der weiter steigenden Fallzahlen und der alternden Gesellschaft in den westlichen Industrienationen ist es besonders wichtig, ein Risikostratifizierungsmodell

zu etablieren, das den Balanceakt zwischen optimaler Patientenversorgung und Ressourcenschonung ermöglicht. Das heißt zum einen, Patienten sicher und zuverlässig in entsprechende Risikogruppen einzuordnen, um sie so der individuell bestmöglichen Therapie zuzuführen. Das übergeordnete Ziel ist hierbei die Steigerung von Lebensqualität durch Verringerung von Komplikationen. Zum anderen muss die Intervention wirtschaftlich vertretbar sein und so kosteneffektiv wie möglich. Die Wahrscheinlichkeit für schwerwiegende Komplikationen soll so vorhergesagt und Hochrisikopatienten identifiziert werden.

Kosten werden durch lange Klinikaufenthalte und insbesondere Liegezeiten auf Intensivstationen verursacht. Ein Werkzeug, mit dem diejenigen Patienten identifiziert werden können, bei denen diese Kosten mit hoher Wahrscheinlichkeit auftreten, wäre von hoher klinischer Relevanz.

Die ressourcenschonende Versorgung von Patienten mit TAVI gewinnt vor allem in Anbetracht der jährlichen Anpassung in der Vergütung von *Diagnosebezogenen Fallgruppen* (DRGs) an Bedeutung: Durch Sinken der Bewertungsrelation trotz annähernd gleichbleibenden Basisfallwert sinkt der Erlös pro TAVI-Patienten. Die Veränderung der Bewertungsrelation zu Ungunsten der Krankenhäuser steht meist in Zusammenhang mit Abzügen im Sachkostenanteil. Dennoch müssen die gleichen hochkomplexen und multimorbiden Patienten versorgt werden. Dies stellt eine enorme finanzielle Herausforderung für das Krankenhaus und damit den Behandler dar, da insgesamt weniger Ressourcen zur Verfügung stehen.

8. Fragestellung

In der Vergangenheit konnte beobachtet werden, dass „*Major intraprocedural Events*“ wie zum Beispiel eine intraprozedurale Konversion zum operativen Klappenersatz, nennenswert selten und häufig vorhersehbar sind. Ziel dieser Arbeit war es daher zu testen, ob die TAVI-Risikostratifizierung TR1-4 der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf, die sichere Vorhersage des Risikos für „*Adverse Events*“ (entsprechend der VARC-2 Kriterien) bei der Durchführung von tf-TAVIs erlaubt. Die Fragestellung der Studie beinhaltete drei Kernfragen: Erstens soll statistisch ermittelt werden, *wie häufig* periprozedurale „adverse events“ in Korrelation zur präprozeduralen abteilungsinternen Risikostratifizierung im klinischen Alltag auftreten. Zweitens war die Frage *wie sicher* die abteilungsinterne Risikostratifizierung im Vergleich zu den beschriebenen internationalen Referenzscores das periprozedurale Risiko und das kurzfristige Outcome voraussagt. Drittens soll statistisch untersucht werden, wie der *Ressourceneinsatz* durch die Risikostratifizierung beeinflusst wird. Dies soll anhand von Beispielen, wie der Liegezeiten auf Normal- oder Intensivstation im Anschluss an die Intervention, beleuchtet werden.

9. Methoden

9.1 Patientenkollektiv

9.1.1 Einschlusskriterien

In der Zeit von Juli 2013 bis einschließlich März 2016 wurden 435 Patienten in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie mit einer tf TAVI bei schwerer, symptomatischer AS behandelt. Die Patienten wurden größtenteils aus externen Krankenhäusern oder von niedergelassenen Kardiologen überwiesen. Ein Teil wurde über die hiesige zentrale Notaufnahme aufgenommen.

Alle Patienten wurden entweder elektiv zur TAVI-Implantation einbestellt oder direkt aus dem Aufenthalt behandelt, nachdem die Indikationsstellung zum minimalinvasiven Aortenklappenersatz im Herzteam erfolgt war.

9.1.2 Einteilung nach Risikostratifizierung

Die hausinterne Risikostratifizierung wurde ab März 2015 konsequent angewandt. Das Patientenkollektiv wurde anhand des Interventionsdatums in zwei Gruppen aufgeteilt. In der Gruppe mit Interventionstermin zwischen Januar 2013 bis Februar 2015 wurde noch keine konsequente Einteilung nach TR-Stadium durchgeführt. Ab März 2015 erfolgte eine konsequente Einteilung sowie auch die Ressourcenreduktion. Alle potenziellen Patienten wurden verschiedenen Voruntersuchungen unterzogen, um bestimmte Risikofaktoren sowie Parameter zu erheben, die für die Wahl der richtigen Prozedur maßgeblich sind. Ebenso wurden für Patienten, bei denen TAVI die Behandlung der Wahl war, ab März 2015 das TR-Stadium und der daraus folgende Ressourceneinsatz bestimmt.

Die genauen Kriterien für die Einteilung der Patienten sind Tabelle 2 zu entnehmen. Teilweise wurden diese Untersuchungen bereits in externen Krankenhäusern durchgeführt und die Befunde übermittelt. Der Großteil aber wurde am Universitätsklinikum Düsseldorf selbst durchgeführt. Im Falle eines elektiven Eingriffs wurden die Patienten nach einem Voraufenthalt zur präinterventionellen Diagnostik im Zeitintervall von 4-6 Wochen wieder stationär einbestellt.

Übersicht über die standardmäßigen Voruntersuchungen:

- A) Umfelddiagnostik:
 - Lungenfunktion
 - Carotisdoppler
 - Leistendoppler
- B) Kardiale Diagnostik:
 - 2D/3D-Transösophageale Echokardiografie (TEE)
 - 2D-Transthorakale Echokardiografie (TTE)
 - Kardio-Computertomographie (CT)
 - Herzkatheteruntersuchung (mit Links-/Rechtsherzkatheteruntersuchung, Koronarangiographie, Aortographie, Cine-Becken-Beindarstellung), Lowdose-Dobutamin-Stressecho

Zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung durchgeführt, ergänzt durch Vorbefunde aus vorherigen Krankenhausaufenthalten. Bei den Patienten erfolgte mindestens eine Blutentnahme. Nicht bei allen Patienten wurde jede Untersuchung durchgeführt. Es wurden jedoch bei jedem Patienten folgende Parameter erhoben, die entscheidend für die Einteilung des TR-Stadiums sind:

- linksventrikuläre Funktion
- Ausschluss einer Hauptstamm-Stenose
- KÖF
- Evaluation der weiteren Herzklappen auf multivalvuläres Vitium Cordis
- Schlagvolumen
- Lungenfunktion (FEV1, VC), Abklärung pulmonale Hypertonie (PAsys>60 mmHg)
- Zugangsverhältnisse (kritische Verkalkungen: Sporn, Kalk im LVOT, potenzielle Coronarverlegung, deutliche Aortenbogenverkalkung)
- weitere Besonderheiten: ausgeprägte Frailty, Cortisonhaut, Klinische Verschlechterung

Anschließend wurde in Zusammenschau der Befunde sowie des klinischen Zustandes des Patienten im interdisziplinären Herzteam bei allen betrachteten Patienten die Entscheidung für einen interventionellen Klappenersatz mit tf-Zugangsweg getroffen.

9.2 Datenerhebung

9.2.1 TAVI-Datenbank

Für alle Patienten, die in der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie eine TAVI erhalten, wurde ein Datenblatt in der sog. TAVI-Datenbank (TAVI-DB) angelegt. In dieses Datenblatt wurden retrospektiv die Parameter eingetragen. Die TAVI-DB wurde mit der Software Filemaker Pro (Filemaker Inc., Santa Clara, USA) erstellt. Sie enthält Reiter für folgende Kategorien:

- personenbezogene Daten,
- Anamnese,
- Befunde,
- Multimodale Bildgebung,
- Labor und Blutkonserven,
- Intervention,
- Hospital Course und 30 days-Follow-Up sowie VARC-2-Kriterien.

Diese Reiter enthalten verschiedene Unterpunkte, die die Parameter genauer definieren.

9.2.2 Vorgehen bei Erhebung

Die Pflege der Datenbank erfolgte durch den Doktoranden, unterstützt von drei studentischen Hilfskräften und Teilen des ärztlichen Personals der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie.

9.2.3 Sichtung von digital archivierten Patientenakten

Die Daten selbst wurden aus verschiedenen Quellen gesichtet und direkt in die Datenbank eingetragen. Gespeicherte Arztbriefe wurden über die im Universitätsklinikum Düsseldorf genutzte Software medico® (Siemens AG, München, Deutschland) aufgerufen und relevante Daten übertragen. Beispielsweise konnte der Reiter „Anamnese“ über Diagnoselisten aus zurückliegenden Arztbriefen und Stationsaufenthalten vervollständigt werden. Der Reiter „Befunde“ wurde mit digital archivierten Befunden, ebenfalls aus der Software medico® gespeist. Hierbei waren Befunde von Herzkatheteruntersuchungen, CT-Aufnahmen, TEE- und TTE-Untersuchungen, Magnetresonanztomographie-Aufnahmen sowie Lungenfunktionsuntersuchungen zielführend. Auch das (Nicht-)Zutreffen von VARC-2-Kriterien konnte mit Hilfe des jeweiligen Arztbriefes sowie der elektronischen Patientenakte über den stationären Aufenthalt erhoben werden. Laborwerte, die im Reiter „Labor und Blutkonserven“ festgehalten wurden, wurden mittels der bereits erwähnten Software medico® vervollständigt.

9.2.4 Follow-Up

Die Follow-Up-Untersuchungen (FU) sind Kontrolltermine, bei denen die Patienten drei, sechs und zwölf Monate nach Intervention untersucht wurden. Dazu wurden jeweils Termine für die darauffolgende Vorstellung festgelegt. Die Patienten sollten sich dafür in der Spezialsprechstunde für Herzklappenerkrankungen vorstellen. Inhalt der FU war eine kardiale Anamnese zu subjektiven Beschwerden: Dyspnoe (Klassifikation nach NYHA) und AP (Klassifikation nach CCS) sowie neu aufgetretenen Beschwerden wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, neuer Schrittmacherimplantation, Endokarditis, und neu aufgetretener Dialysepflichtigkeit. Auch wiederholte, zwischenzeitliche Hospitalisierung wurde erfasst. Weiterhin wurden mittels TTE standardisierte Messwerte zur Evaluation der Klappenfunktion gemessen.

Darüber hinaus wurde ein EKG durchgeführt um neu aufgetretene Linksschenkelblocks sowie weitere Rhythmusstörungen zu erfassen und ggfs. um ein Belastungs-EKG erweitert. Für unsere Studie stand auch die Erfassung des Überlebens der Patienten ab Interventionstermin im Fokus.

Mit Teilen des Patientenkollektivs wurde die Vereinbarung getroffen, für die zweite bzw. dritte FU beim niedergelassenen Kardiologen vorstellig zu werden. In diesem Fall sollte dieser die Befunde übermitteln. Zur Vervollständigung aller Überlebensdaten wurde ein Schreiben erstellt, welches flächendeckend an alle Einwohnermeldeämter versendet wurde, in denen Patienten zum Zeitpunkt des Eingriffs gemeldet waren. Die dann noch fehlenden Patienten wurden per Telefon nachverfolgt. Insgesamt waren bei allen 435 Patienten die Daten für das 30-Tage-Überleben vollständig. Bezüglich des Ein-Jahres-Überlebens liegen bei 407 von 435 Patienten Daten vor.

9.3 Statistik

9.3.1 Besondere Parameter

Bei den Patienten wurden die VARC-2-Kriterien festgehalten. Für die statistische Auswertung wurden die Daten dieser Patienten für manche Berechnungen modifiziert. So wurden unter der Kategorie „*Major Adverse Events*“ (MAE) nur schwerwiegende Komplikationen festgehalten, die im Verlauf mit erhöhter Mortalität und erhöhten Kosten verbunden sind. Dabei handelte es sich um die folgenden Komplikationen:

- Schlaganfall (Stroke)
- TIA
- periprozeduraler Myokardinfarkt
- Major Bleeding
- Life-threatening Bleeding
- Major Vascular Complication
- Akutes Nierenversagen Stufe 3
- postinterventionelle Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation

Das Auftreten einer oder mehrerer dieser Komplikationen wurde als zutreffend in einer binären Variablen festgehalten.

Ebenso wurde bezüglich der intraprozeduralen Komplikationen die Kategorie „*Major Intraprocedural Complications*“ (MIPC) geschaffen, um leichte Komplikationen, die schnell versorgt und behandelt werden können von schwerwiegenden Komplikationen zu trennen, die ebenso Einfluss auf Mortalität und Outcome der Patienten haben. Dabei handelte es sich um folgende Punkte:

- Valve in Valve bei Fehlposition
- Koronarostienverschluss
- Aortendissektion
- Tamponade
- LV-Dekompensation
- Hirnembolie
- Valve in Valve bei AI>II°
- unplanned use of cardiopulmonary Bypass
- VSD
- Ventrikelperforation
- Cardiopulmonary Resuscitation
- Valve thrombosis
- Mitral Valve apparatus damage or dysfunction

Auch bei der neuen Variable MIPC wurde das Auftreten von einer oder mehrerer der genannten Komplikationen in einer binären Variablen als zutreffend codiert. Zudem teilten wir die Liegezeit der Patienten anhand der gerundeten Werte der Standardabweichung des Gesamtkollektivs in drei Gruppen ein: Patienten mit niedriger bis normaler Liegezeit, was Patienten mit einer Liegedauer von 1d bis zum Mittelwert entsprach. Die Kategorie der Patienten mit erhöhter Liegezeit umfasste alle Werte größer als der Mittelwert bis zu einer Standardabweichung oberhalb des Mittelwerts. Als

Patienten mit stark erhöhter Liegezeit wurden solche kategorisiert, bei denen die Liegezeit um mehr als eine Standardabweichung erhöht war.

9.3.2 Deskriptive Statistik

Die erfassten Daten wurden deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Als Tests auf Normalverteilung wurden der Shapiro-Wilks- und der Kolmogorov-Smirnoff-Test angewandt. Bei vorliegender Normalverteilung wurden parametrische Tests durchgeführt. Bei fehlender Normalverteilung wurde auf nichtparametrische Tests zurückgegriffen. Kontinuierliche Variablen wurden bei Normalverteilung als Mittelwert (\pm Standardabweichung) angegeben. Nominale sowie kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen sowie relative Häufigkeit angegeben.

9.3.3 Interferenzstatistik

Bei den hier betrachteten Patientenkollektiven handelte es sich um nicht-normalverteilte Kollektive, sodass nicht-parametrische statistische Tests verwendet wurden. Diese fanden auch Anwendung für die Untersuchungen von Variablen vom ordinalskalierten oder kategorialen Typ.

Überwiegend wurden in dieser Arbeit kategoriale Variablen untersucht, z.B. im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen (Entscheidung: ja/nein). Es wurde untersucht, mit welcher Häufigkeit ein bestimmtes Ereignis innerhalb einer Stichprobe vorlag. Dies wurde anhand des Chi-Quadrat-Test ermittelt, sofern die erwarteten Häufigkeiten nicht kleiner als 5 waren. Bei kleineren zu erwartenden Häufigkeiten fand der Fisher-Yates-Test Verwendung. Beide Tests wurden in der vorliegenden Arbeit je nach erwarteten Häufigkeiten angewendet.

Bivariate lineare Korrelationen zwischen Variablen, die ordinalskaliert waren, wurden mit Hilfe der Spearman-Rangkorrelation untersucht. Die Ergebnisse wurden als Korrelationskoeffizienten festgehalten und die Effektstärke anhand der Einteilung von Cohen (1992) bestimmt.

Als einfache Varianzanalyse wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet, um die Unterschiede in der zentralen Tendenz mehrerer unabhängiger Stichproben zu untersuchen. Als Post-hoc-Tests wurden anschließend Dunn-Bonferroni-Tests durchgeführt, um Auskunft darüber zu erhalten, zwischen welchen Gruppen signifikante Mittelwertunterschiede bestehen.

9.4 Software

Alle Daten wurden mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, IBM, Armonk, USA) 24.0 für Mac OsX analysiert.

9.5 Ethikvotum

Die Durchführung von Untersuchungen und Behandlungen an Patienten erfolgte gemäß den §§ 16-19 der *Deklaration von Helsinki* der World Medical Association (WMA 2008) bezüglich biomedizinischer Forschung. Die Patienten wurden über die Speicherung ihrer Daten in Registerdatenbanken unterrichtet und haben dieser jeweils in einem „*informed consent*“ zugestimmt. Es besteht seit Laufzeit der Datenbank ein positives Ethikvotum des Ethikkomitees der Heinrich-Heine-Universität (*study protocol* 4080) und das Register wird mit einer *Clinical Trial Number* (NCT01805739) bei ClinivalTrials.gov geführt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01805739>)

10. Ergebnisse

10.1 Patientenkollektiv

In die Studie wurden 435 konsekutive Patienten eingeschlossen, die in der Universitätsklinik Düsseldorf eine TAVI erhalten haben. Kohorte A (vor Implementierung von TR1-4) umfasste 239 Patienten und Kohorte B (nach Implementierung von TR1-4 ab März 2015) 196 Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei 81 (SD±6,1) Jahren. Im Vergleich von Kohorte A (vor Implementierung von TR1-4) und Kohorte B (nach Implementierung von TR1-4 ab März 2015) ergaben sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede (81,3 ±5,8 Jahre vs. 80,6 ±6,4 Jahre; p=0,359). Die Altersspanne umfasste Patienten zwischen 54 und 96 Jahren. Der Median lag bei 82 Jahren. 253 (58,2%) Patienten waren weiblichen Geschlechts. Innerhalb der Kohorten A entsprach dies 137 (57,3%) und innerhalb der Kohorte B 116 (59,2%) Patientinnen. Der Mittelwertunterschied zwischen beiden Kohorten war nicht signifikant (p= 0,881).

Ergebnisse

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Parameter	Alle Patienten	Kohorte A	Kohorte B	p-Wert
<i>Alter (y) ±SD</i>	81,0 ±6,1	81,3 ±5,8	80,6 ±6,4	p=0,359
<i>Weibl. Geschlecht n, (%)</i>	253 (58,2)	137 (57,3)	116 (59,2)	p=0,881
<i>ES I (%) ±SD</i>	11,0 ±3,0	10,2 ±2,7	11,9 ±3,1	p<0,001
<i>LES (%)±SD</i>	26,2 ±17,8	21,4 ±15,1	32,1 ±19,0	p<0,001
<i>ES II (%) ±SD</i>	8,5 ±9,2	6,7 ±6,9	10,8 ±11,0	p<0,001
<i>STS-Score (%) ±SD</i>	7,9 ±7,7	8,1 ±8,9	7,6 ±6,1	p=0,517
<i>VARC-2 n, (%)</i>	413 (94,9)	227 (95)	186 (94,9)	p=0,969
<i>MAE n, (%)</i>	111 (25,5)	68 (28,6)	43 (23)	p=0,194
<i>IPC n, (%)</i>	110 (25,3)	54 (22,6)	56 (29,9)	p=0,085
<i>MIPC n, (%)</i>	20 (4,6)	14 (5,9)	6 (3,1)	p=0,166
<i>Dauer Krankenhausaufenthalt (d) ±SD</i>	16,8 ±9,8	17,2 ±9,7	16,3 ±9,8	p=0,326
<i>Dauer Intensivstationsaufenthalt (d) ±SD</i>	4,3 ±4,4	4,1 ±4,4	4,4 ±4,4	p=0,482
<i>30-Tages-Mortalität n, (%)</i>	15 (3,4)	10 (4,2)	5 (2,6)	p=0,353
<i>Ein-Jahres-Mortalität n, (%)</i>	62 (15,2)	36 (15,9)	26 (14,4)	p=0,693

ES I = EuroScore I, LES = logistischer EuroScore, ES II = EuroScore II, STS-Score = Society of Thoracic Surgeons Score, VARC-2 = Valve Academic Research Consortium-2, MAE = Major Adverse Event, IPC = Intraprocedural Complication, MIPC = Major Intraprocedural Complication; p-Werte geben Mittelwertunterschiede zwischen Kohorte A und B an

10.2 Risikoscores

10.2.1 EuroScore I

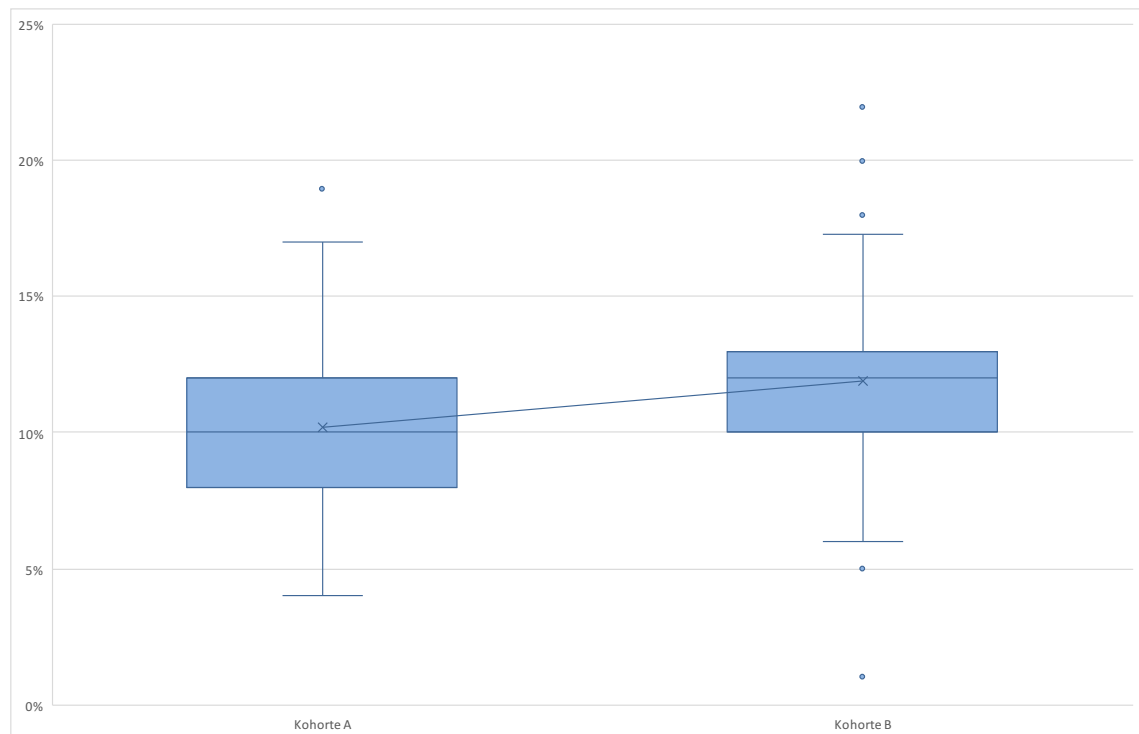


Abb. 3: Additiver EuroScore im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Im Mittel lag der ES I bei 11,0% (SD±3,0). Die Spanne reichte von 1% bis 22%. Der Median lag bei 11%. In Kohorte A betrug der Mittelwert des ES I 10,2% (SD±2,7). In Kohorte B lag er bei 11,9% (SD±3,1). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war hochsignifikant ($p < 0,001$).

10.2.2 Logistischer EuroScore

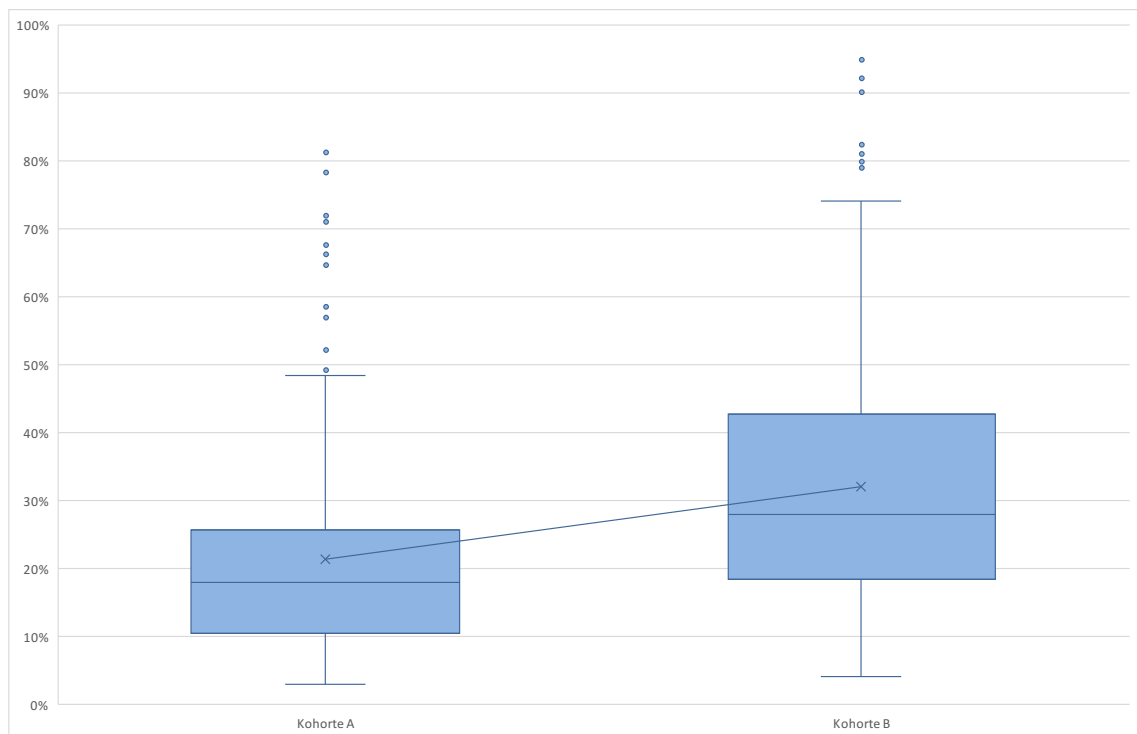


Abb. 4: Logistischer EuroScore im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Im Mittel lag der LES bei 26,2% (SD±17,8). Die Spanne reichte von 3,1% bis 95%. Der Median lag bei 22%. In Kohorte A betrug der Mittelwert des LES 21,4% (SD±15,1). In Kohorte B lag er bei 32,1% (SD±19,0). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war hochsignifikant ($p < 0,001$).

10.2.3 EuroScore II

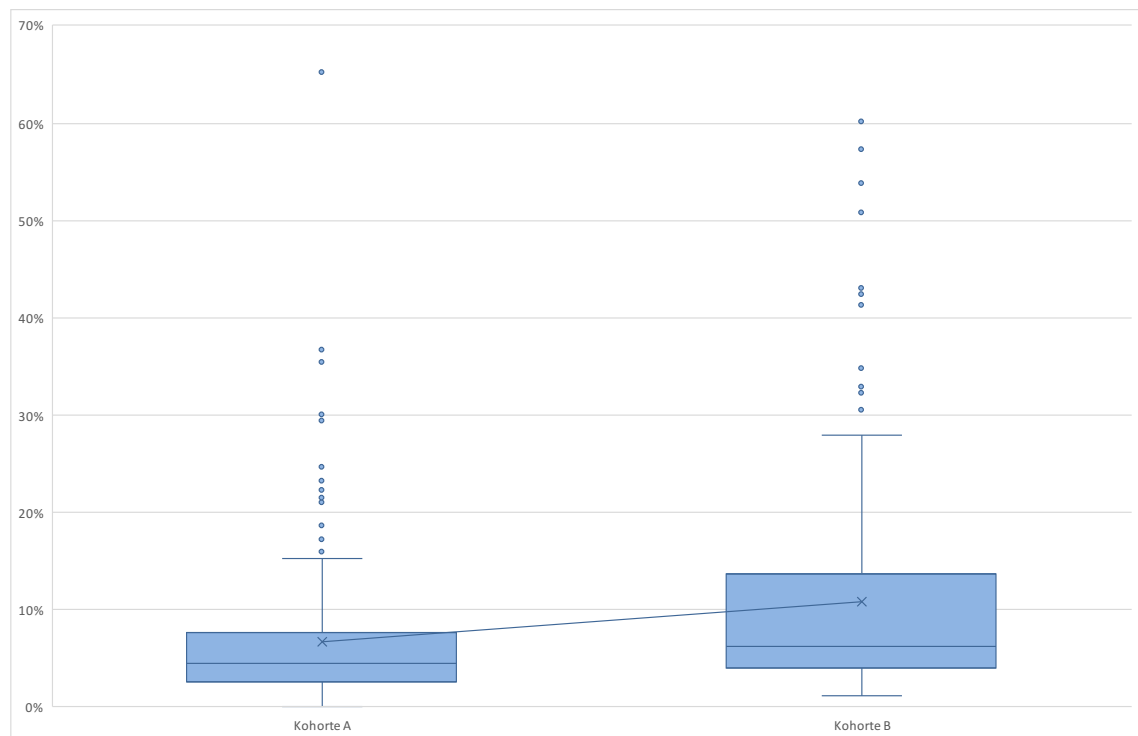


Abb. 5: EuroScore II im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Im Mittel lag der ES II bei 8,5% (SD±9,2). Die Spanne reichte von 0,7% bis 65,3%. Der Median lag bei 11%. In Kohorte A betrug der Mittelwert des ES II 6,7% (SD±6,9). In Kohorte B lag er bei 10,8% (SD±11). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war hoch signifikant ($p < 0,001$).

10.2.4 STS-Score

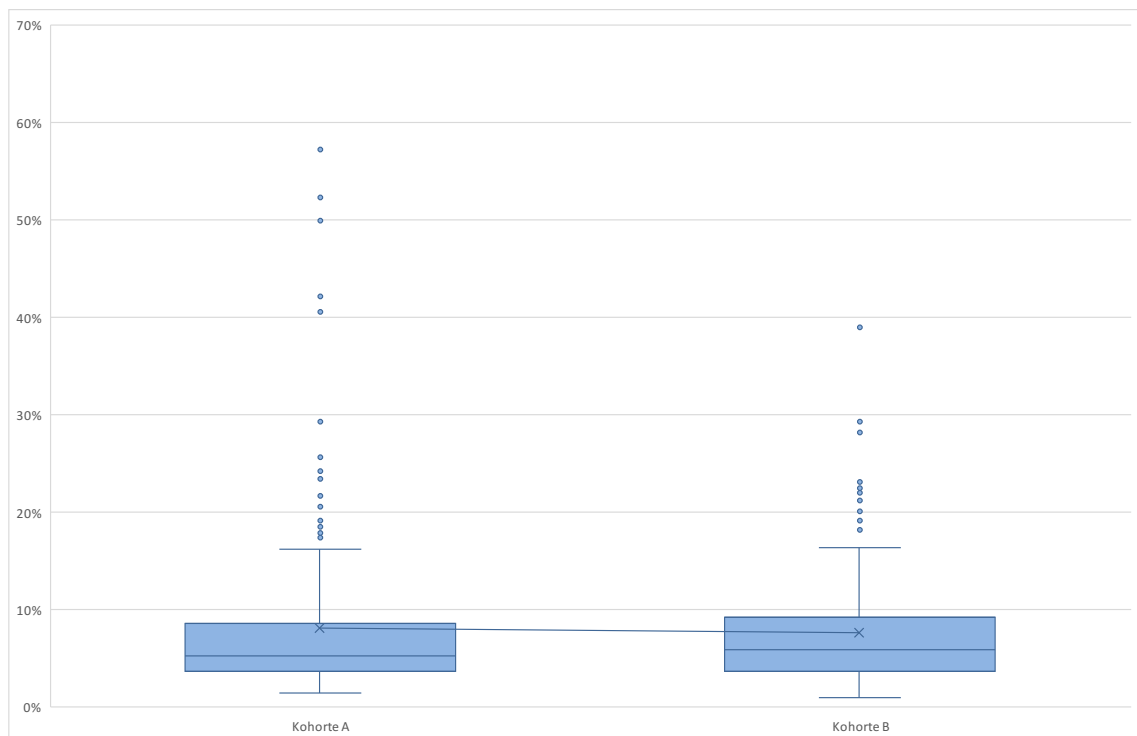


Abb. 6: STS-Score im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Im Mittel lag der STS-Score bei 7,9% (SD±7,8). Die Spanne reichte von 0,9% bis 57,3%. Der Median lag bei 5,3%. In Kohorte A betrug der Mittelwert des STS-Scores 8,1% (SD±8,9) und in Kohorte B bei 7,6% (SD±6,1). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten war nicht signifikant (p=0,517).

10.2.5 TR1-4

3 von 196 Patienten wurden aufgrund von unzureichender Datenlage nicht TR1-4 klassifiziert. Die Aufteilung der 193 in-house-risikostratifizierten Patienten ist in nachfolgender Abbildung zu sehen.

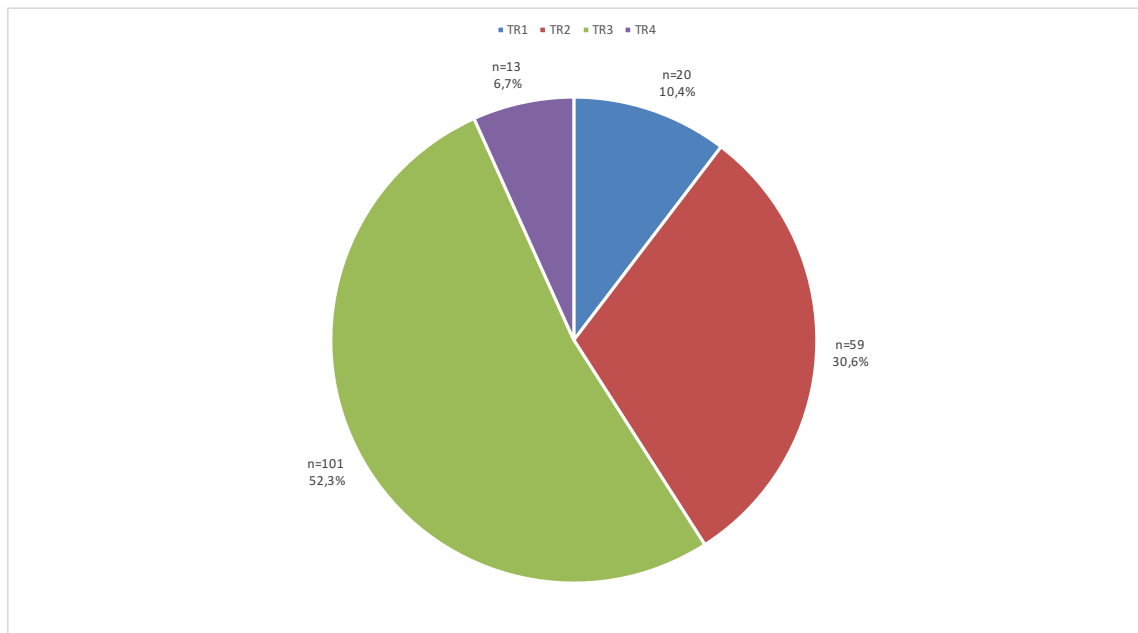


Abb. 7: Verteilung TR1-4 innerhalb von Kohorte B

10.3 Komplikationen

10.3.1 VARC-2 Kriterien

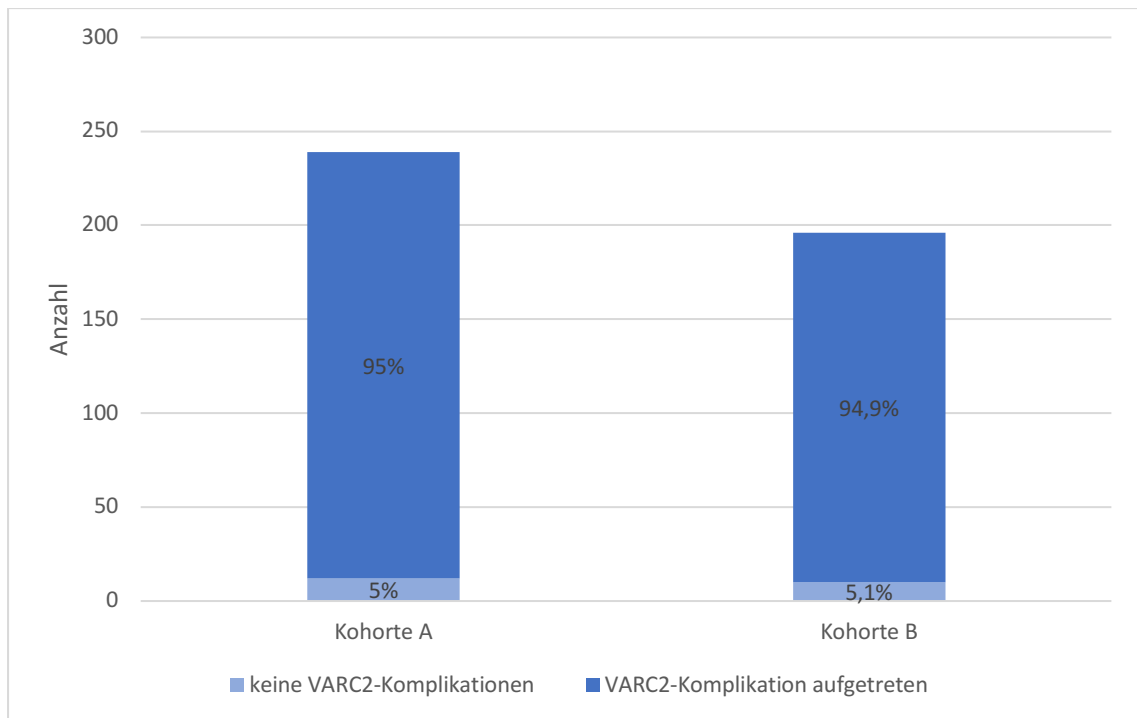


Abb. 8. Auftreten von Komplikationen nach VARC-2

Komplikationen, die den VARC-2-Kriterien entsprechen, traten im Kollektiv bei 413 (94,9%) Patienten auf. Davon traten in Kohorte A Komplikationen in 227 (95%) Fällen auf. In Kohorte B traten in 186 (94,9%) Fällen Komplikationen auf. Der Unterschied zwischen Kohorte A und B war statistisch nicht signifikant ($p= 0,969$).

10.3.2 Auftreten von schwerwiegenden periprozeduralen Komplikationen

Tabelle 4: Auftreten von spezifischen Major Adverse Events

Major Adverse Events	Anzahl Patienten, n (%)	Kohorte A	Kohorte B
<i>TIA n, (%)</i>	4 (0,9)	4 (1,7)	-
<i>Stroke n, (%)</i>	13 (3,0)	6 (2,5)	7 (3,6)
<i>periprozeduraler Myokardinfarkt n, (%)</i>	3 (0,7)	-	3 (1,5)
<i>Major Bleeding n, (%)</i>	13 (3,0)	5 (2,1)	8 (4,1)
<i>Life-threatening Bleeding n, (%)</i>	7 (1,6)	6 (2,5)	1 (0,5)
<i>Major Vascular Complication n, (%)</i>	21 (4,8)	13 (5,4)	8 (4,1)
<i>Akutes Nierenversagen Stufe 3 n, (%)</i>	12 (2,8)	7 (2,9)	5 (2,6)
<i>postinterventionelle Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation n, (%)</i>	65 (14,9)	47 (19,7)	18 (9,2)

Anmerkung: TIA = Transitorische Ischämische Attacke

In der obenstehenden Tabelle 4 werden einzelnen Events, die für die binäre Variable MAE kodieren, aufgelistet. Ab dem Auftreten eines oder mehrerer Events wurde MAE als zutreffend gewertet.

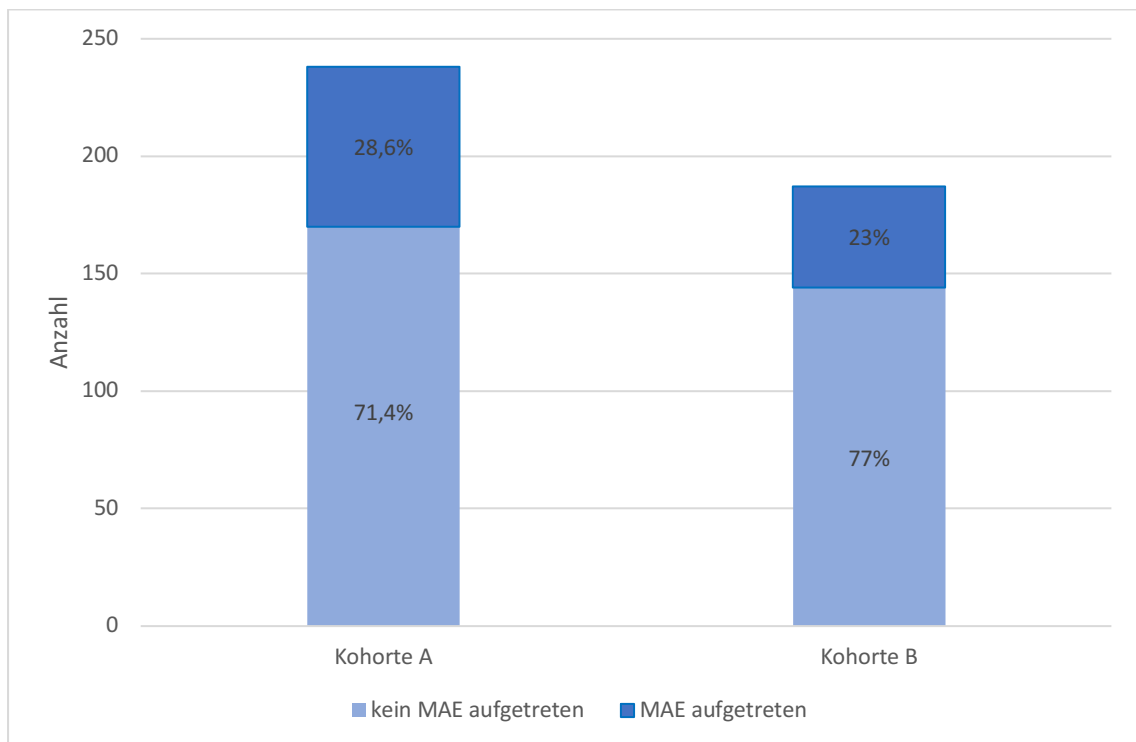


Abb. 9: Auftreten von MAE

Ein oder mehrere MAE traten insgesamt bei 111 (25,5%) Patienten auf. Davon fielen 68 (28,6%) auf Kohorte A und 43 (23%) auf Kohorte B. Der Unterschied zwischen Kohorte A und B war statistisch nicht signifikant ($p=0,194$).

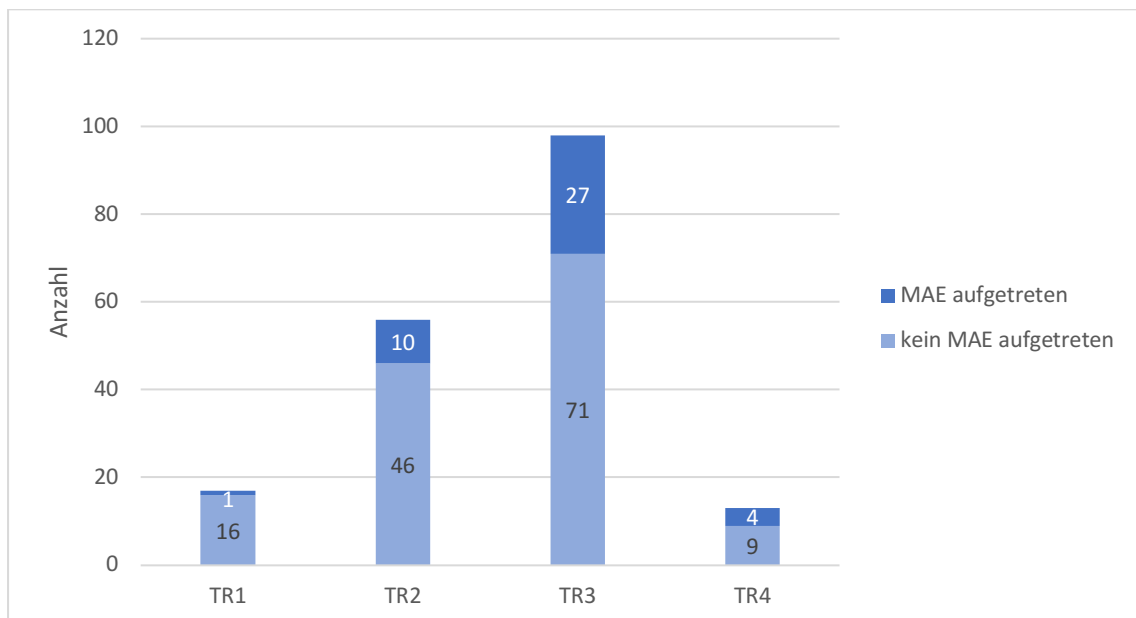


Abb. 10: Auftreten von MAE innerhalb von TR1-4

In der obenstehenden Abbildung ist das Auftreten von MAE innerhalb von Kohorte B dargestellt. In TR1 traten in 5,8% (1/17) der Fälle ein MAE auf. In TR2 traten in 17,9% (10/56) der Fälle ein MAE auf. In TR3 traten in 27,6% (27/98) der Fälle ein MAE auf. In TR4 traten in 30,8% (4/13) der Fälle ein MAE auf.

10.3.3 Intraprozedurale Komplikationen

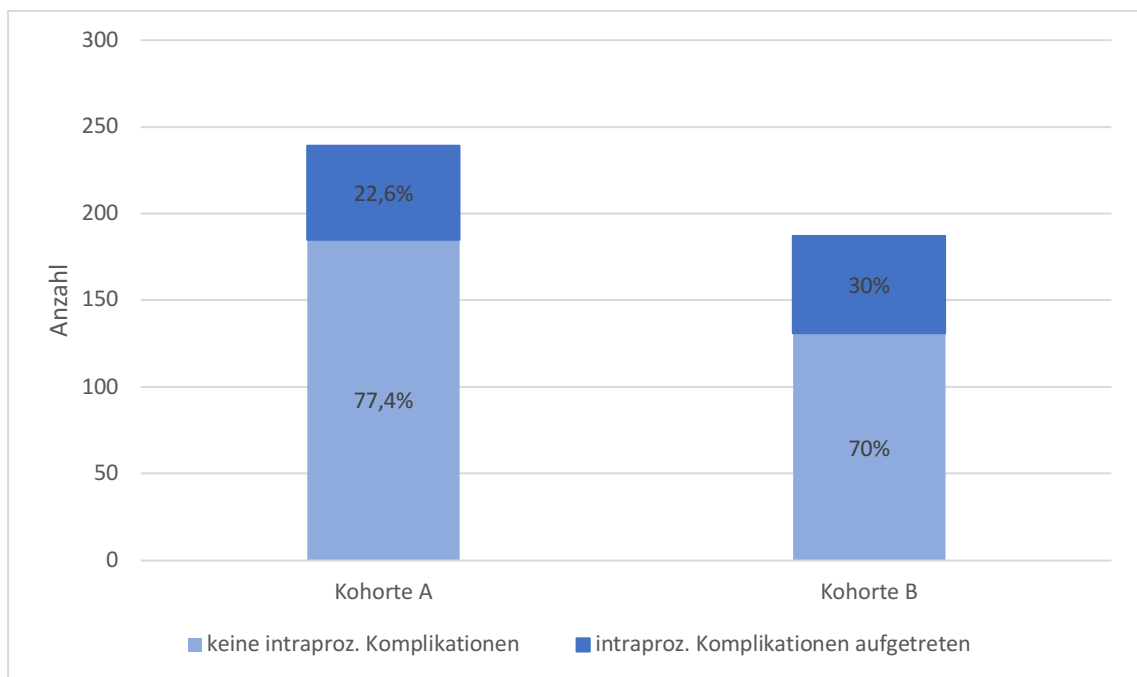


Abb. 11: Auftreten von intraprozeduralen Komplikationen

Intraprozedurale Komplikationen traten insgesamt bei 110 (25,3%) Patienten auf. In Kohorte A traten bei 54 (22,6%) Patienten intraprozedurale Komplikationen auf und in Kohorte B in 56 (29,9%) Fällen. Der Mittelwertunterschied zwischen beiden Kohorten war nicht signifikant ($p=0,085$).

10.3.4 Auftreten von schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen

Tabelle 5: Auftreten von schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen

Major Intraprocedural Complication	Alle Patienten	Kohorte A	Kohorte B
<i>Valve in Valve bei Fehlposition n (%)</i>	3 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,5)
<i>Koronarostienverschluss n (%)</i>	3 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,5)
<i>Aortendissektion n (%)</i>	1 (0,2)	-	1 (0,5)
<i>Herzbeutelamponade n (%)</i>	3 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,5)
<i>LV-Dekompensation n (%)</i>	6 (1,4)	5 (2,1)	1 (0,5)
<i>Hirnembolie n (%)</i>	3 (0,7)	2 (0,8)	1 (0,5)
<i>Valve in Valve bei AI>II n (%)</i>	4 (0,9)	4 (1,7)	-
<i>Unplanned use of cardiopulmonary Bypass n (%)</i>	4 (0,9)	3 (1,3)	1 (0,5)
<i>VSD n (%)</i>	1 (0,2)	1 (0,4)	-
<i>Ventrikelperforation n (%)</i>	2 (0,5)	2 (0,8)	-
<i>Cardiopulmonary Resuscitation n (%)</i>	10 (2,3)	6 (2,5)	4 (2,0)
<i>Valve thrombosis n (%)</i>	-	-	-
<i>Mitral Valve apparatus damage or dysfunction n (%)</i>	1 (0,2)	-	1 (0,5)

Anmerkungen: LV = linker Ventrikel, AI = Aortenklappeninsuffizienz, VSD = Ventrikelseptumdefekt

Tabelle 5 zeigt die schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen aufgeteilt nach Kohorte A und B sowie im Gesamtkollektiv. Die Erfüllung eines Kriteriums oder mehrerer Kriterien gleichzeitig (beispielsweise Cardiopulmonary Resuscitation und Herzbeutelamponade) wurden als MIPC gewertet. Dementsprechend stellte sich die Verteilung wie folgt dar (Abb. 12).

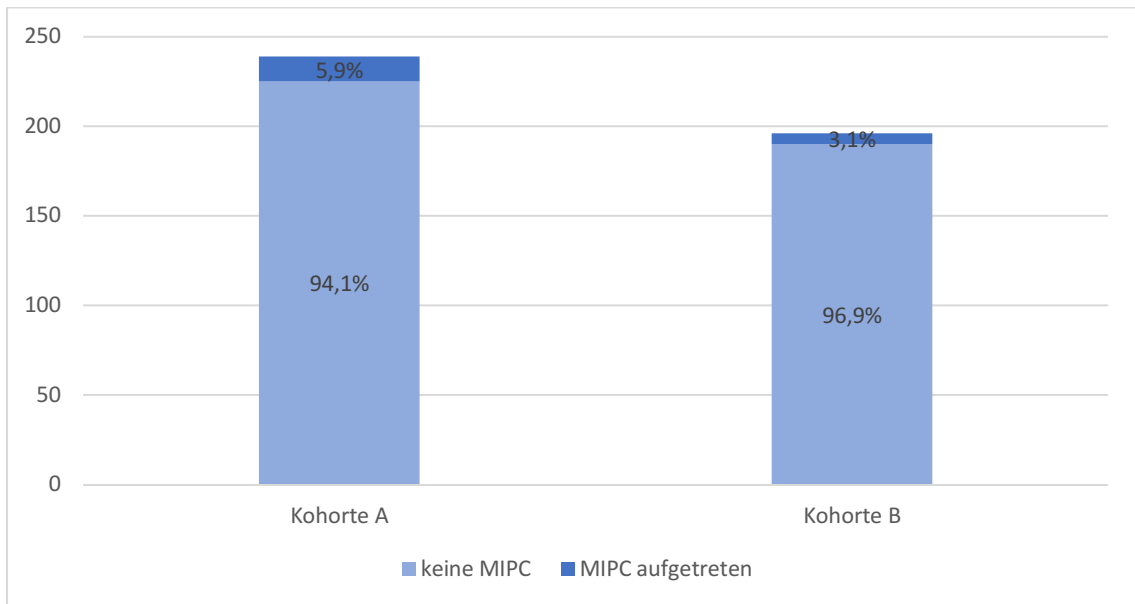


Abb. 12: Auftreten von MIPC

Es trat bei insgesamt 20 Patienten (4,6%) MIPC auf. Davon entfielen 14 (5,9%) auf Kohorte A, während in Kohorte B bei 6 (3,1%) Patienten ein MIPC auftrat. Der Mittelwertunterschied zwischen Kohorte A und B war nicht signifikant ($p=0,166$).

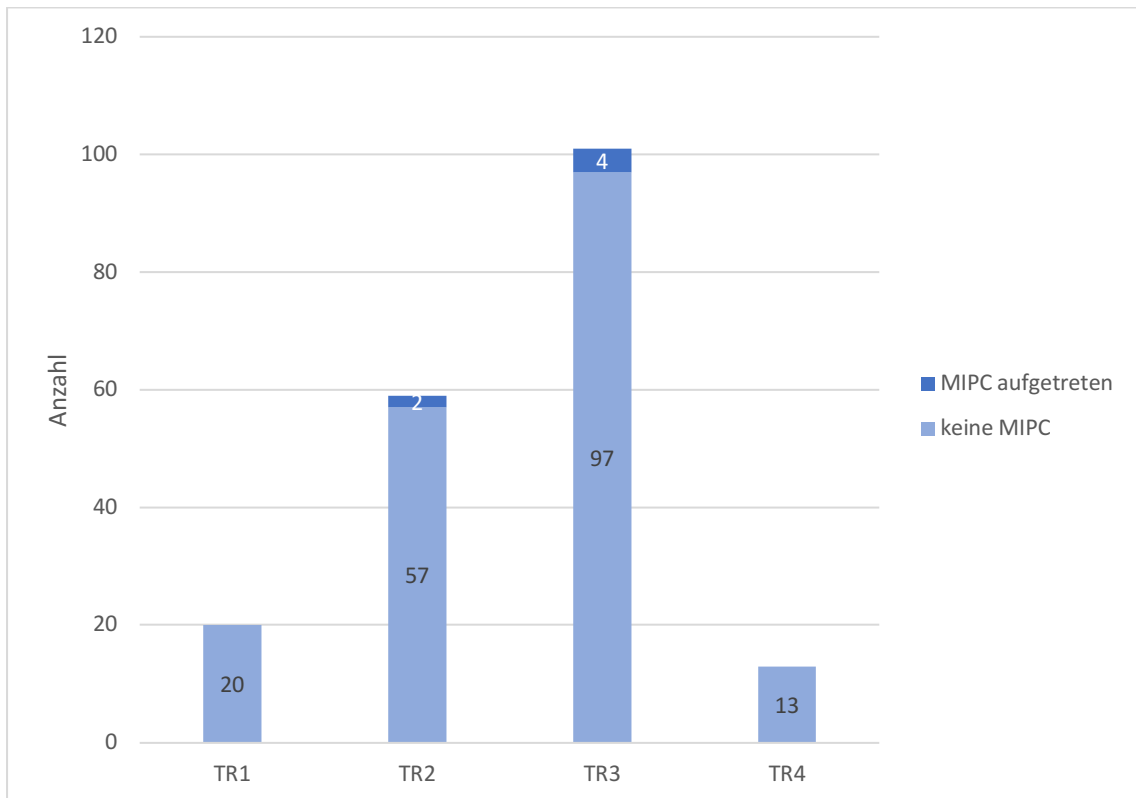


Abb. 13: Auftreten von MIPC innerhalb von TR1-4

In obenstehender Abbildung wird das Auftreten von MIPC innerhalb der verschiedenen Risikostufen von TR1-4 der Kohorte B aufgezeigt. In TR1 traten keine MIPC auf. In TR2 traten in 3,4% (2/59) der Fälle MIPC auf. In TR3 traten in 4% (4/101) der Fälle MIPC auf. In TR4 traten keine MIPC auf.

10.4 Überleben

10.4.1 30-Tages-Mortalität

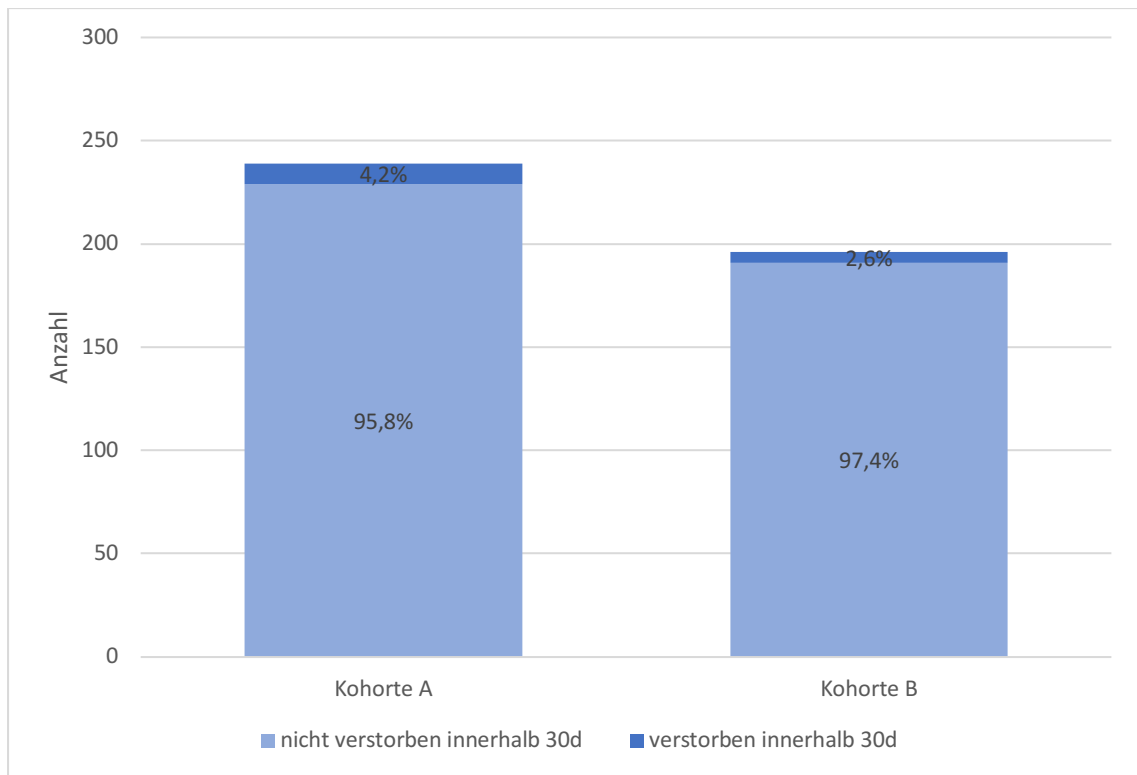


Abb. 14: 30-Tages-Mortalität im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Die 30-Tages-Mortalität betrug im Gesamtkollektiv 3,4% (15/435). In Kohorte A lag sie bei 4,2% (10/239) und in Kohorte B bei 2,6% (5/196). Der Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen war bei $p=0,353$ nicht signifikant.

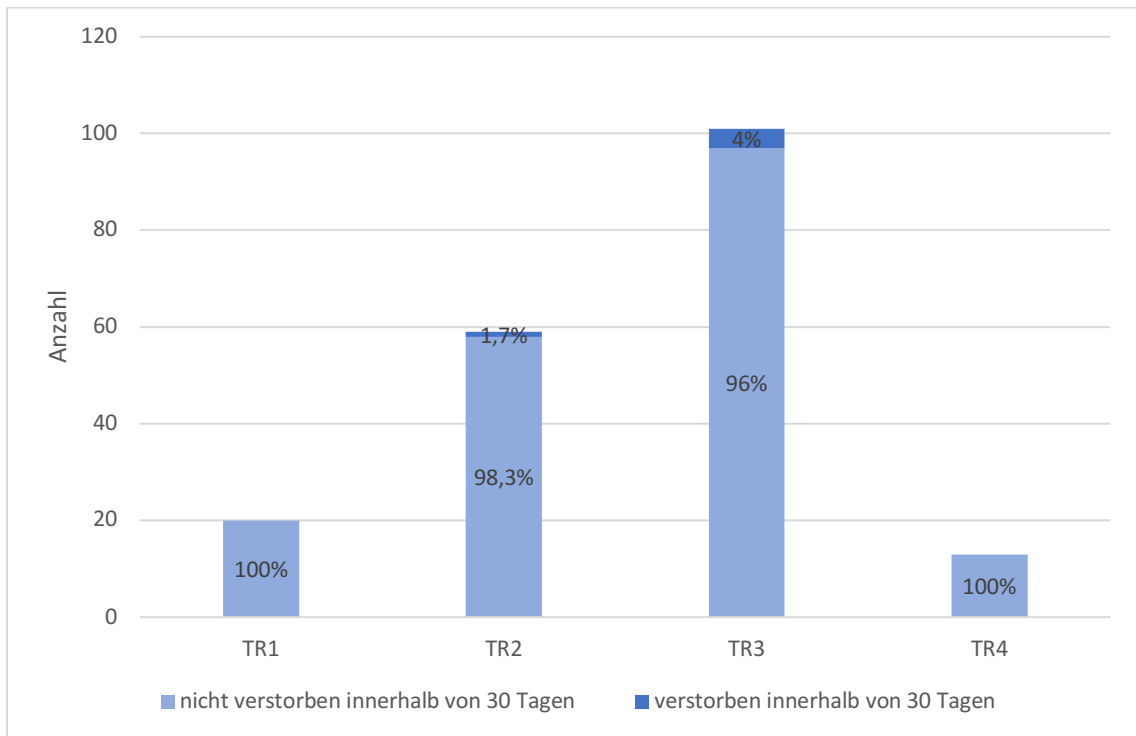


Abb. 15: 30-Tages-Mortalität in Kohorte B nach TR1-4

Innerhalb der verschiedenen Risikostufen lag die 30-Tages-Mortalität in den Gruppen TR1 (0/20) und TR4 (0/13) bei 0%. In TR2 lag die Mortalität nach 30 Tagen bei 1,7% (1/59). In TR3 lag sie bei 4% (4/101).

10.4.2 Ein-Jahres-Mortalität

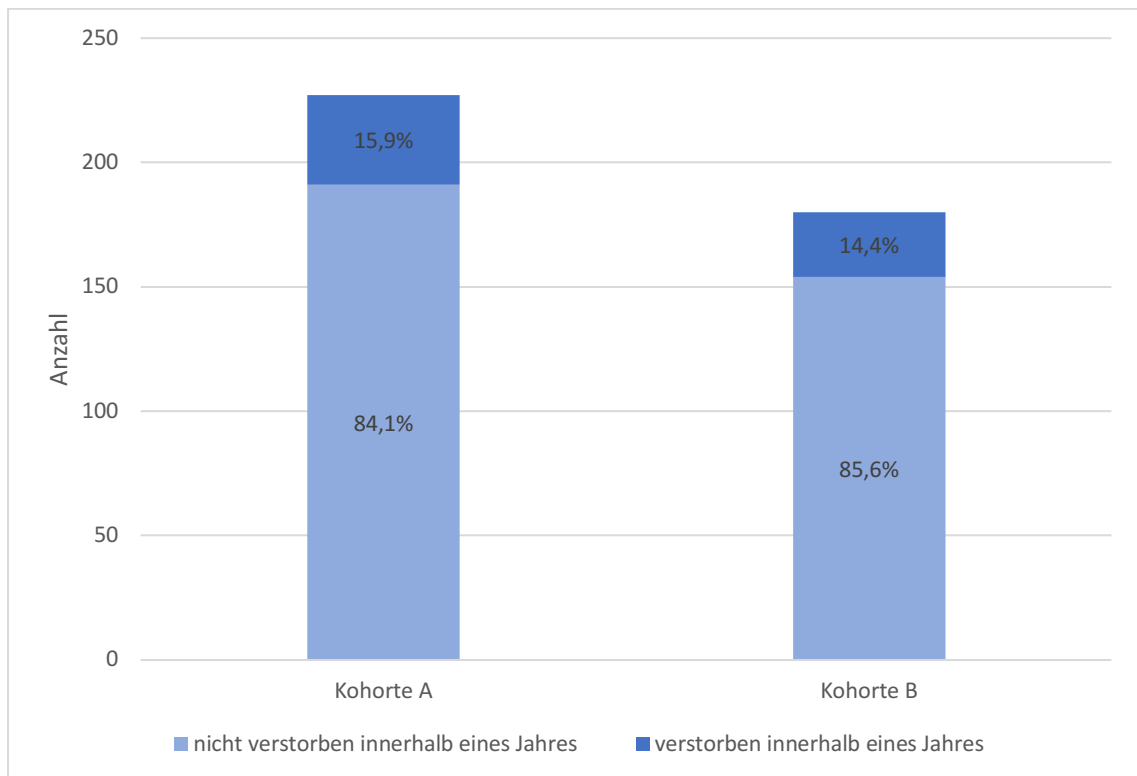


Abb. 16: Ein-Jahres-Mortalität im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Die Sterblichkeit nach einem Jahr lag im Gesamtkollektiv bei 15,2% (62/407). In Kohorte A waren 15,9% der Patienten nach einem Jahr verstorben (36/227), in Kohorte B waren es 14,4% (26/180). Es lag kein signifikanter Mittelwertunterschied vor ($p=0,693$).

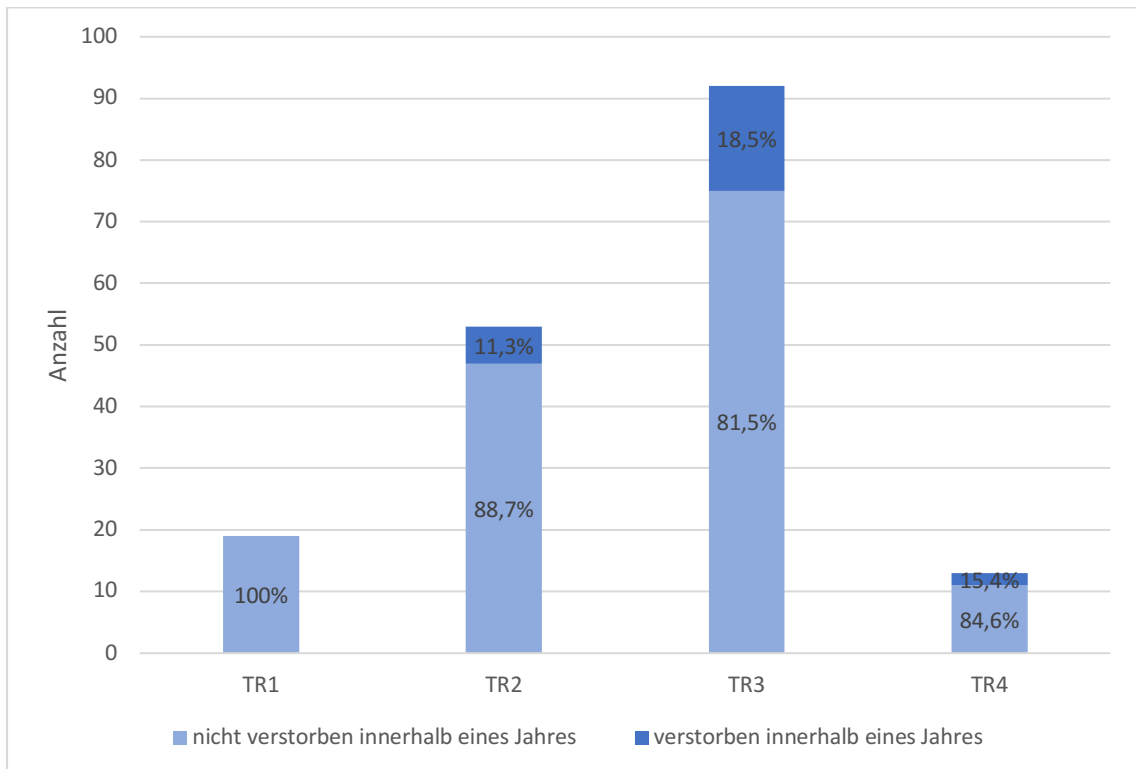


Abb. 17: Ein-Jahres-Mortalität in Kohorte B nach TR1-4

Innerhalb der Risikogruppe TR1 lag die Mortalität nach einem Jahr bei 0% (0/19). In TR2 lag die Mortalität bei 11,3% (6/53). In TR3 lag sie bei 18,5% (17/92). In der Gruppe TR4 lag die Ein-Jahres-Mortalität bei 15,4% (2/13).

10.5 Liegezeit

10.5.1 Intensivstationsliegezeit

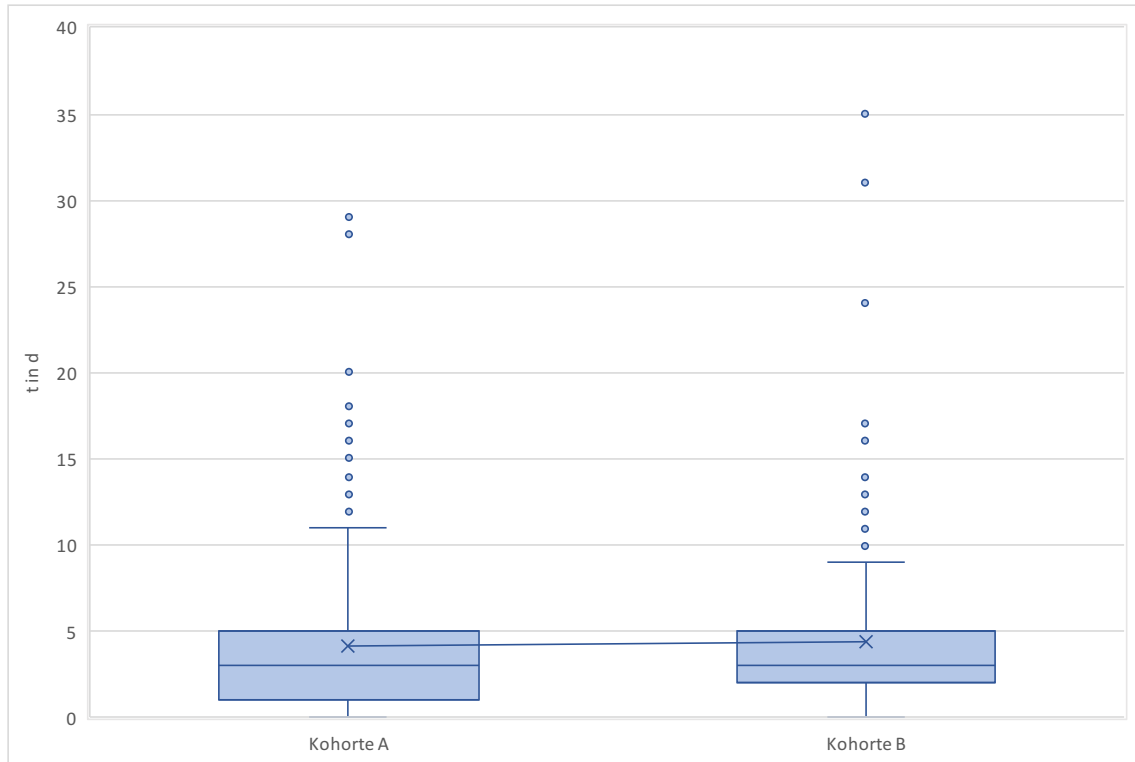


Abb. 18: Intensivstationsliegezeit im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Die durchschnittliche Liegezeit auf der Intensivstation lag im gesamten Kollektiv bei 4,3 (SD±4,4) Tagen. Die Spanne der Intensivstationsaufenthaltsdauer reichte von 0 bis 35 Tage. Der Median lag bei 3 Tagen. In Kohorte A lag der Mittelwert bei 4,1 (SD±4,4) Tagen. In Kohorte B lag er bei 4,4 (SD±4,4) Tagen. Zwischen den beiden Kohorten ergab sich kein signifikanter Mittelwertunterschied ($p=0,482$).

10.5.2 Liegezeit

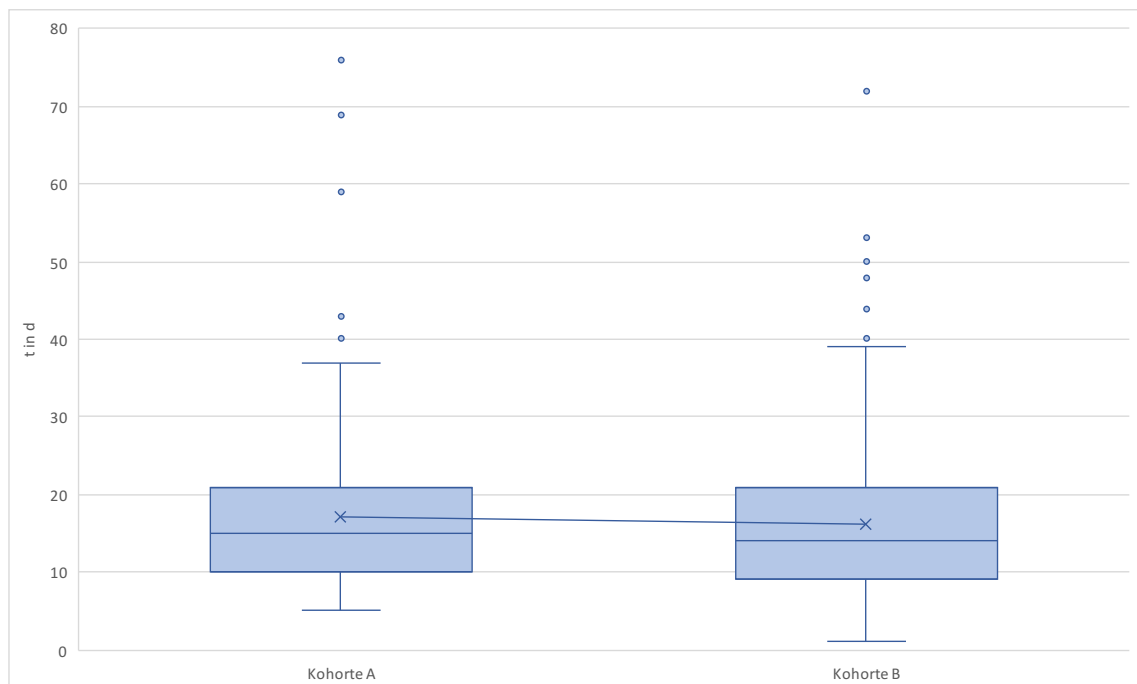


Abb. 19: Liegezeit im Vergleich zwischen Kohorte A und B

Die durchschnittliche Liegezeit im gesamten Kollektiv lag bei 16,8 (SD±9,8) Tagen. Die Spanne der Aufenthaltsdauer reichte von 1 bis 76 Tagen. Der Median lag bei 14 Tagen. In Kohorte A lag der Mittelwert bei 17,2 (SD±9,7) Tagen, in Kohorte B bei 16,3 (SD±9,8) Tagen. Der Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ($p=0,326$). Anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung wurde das Kollektiv wie im Methodenteil beschrieben in drei Gruppen eingeteilt: niedrige bis normale Liegezeit im Bereich von 1-16 Tagen. Verlängerte Liegezeit von 17-26 Tagen und stark verlängerte Liegezeit ab 27 Tagen.

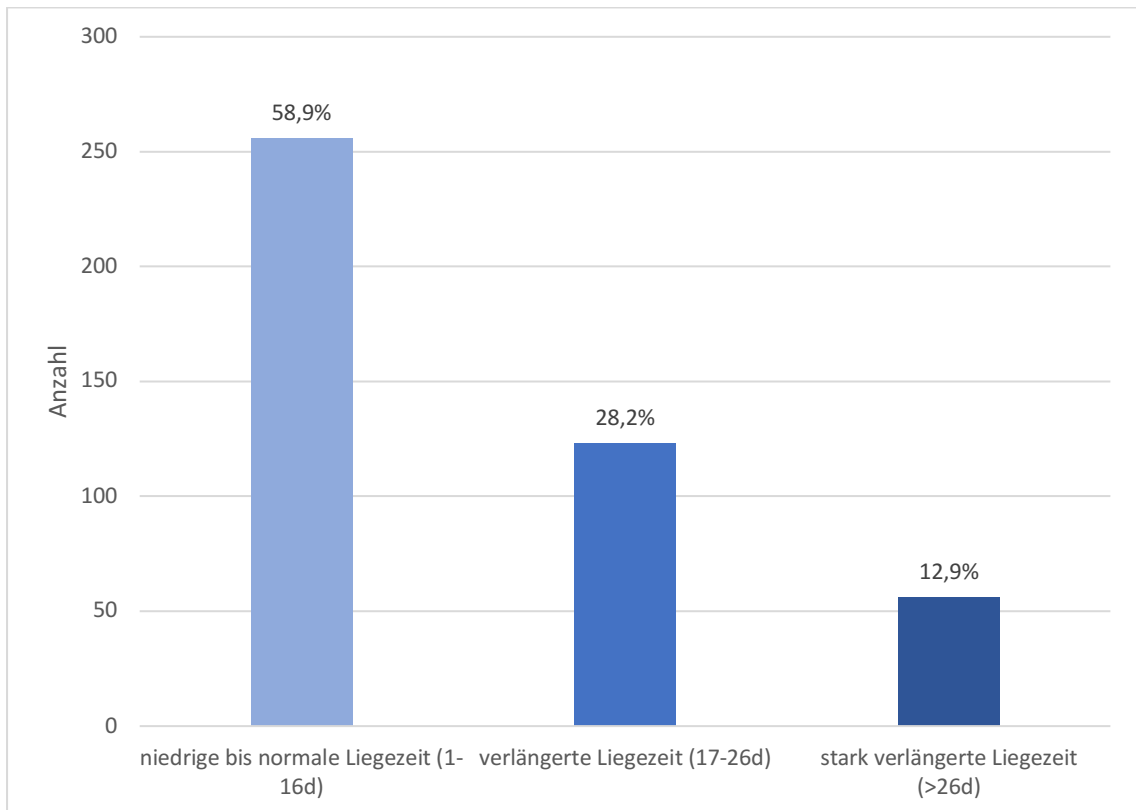


Abb. 20: Verteilung der gruppierten Liegezeit im Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv lag bei 256 Patienten eine niedrige bis normale Liegezeit vor (58,9%). Bei 123 Patienten war die Liegezeit verlängert (28,2%). Bei 56 Patienten war die Liegezeit stark verlängert (12,9%). Die Verteilung der gruppierten Liegezeiten im Vergleich zwischen den Kohorten A und B ist in der nachfolgenden Abbildung zu sehen (Abb. 21).

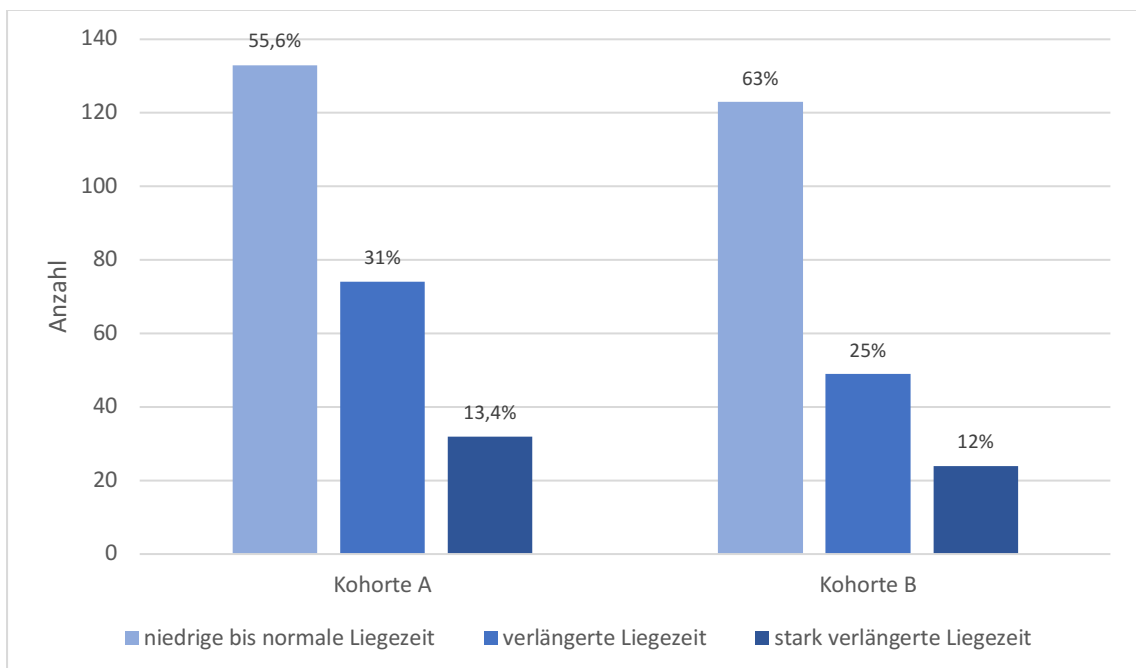


Abb. 21: Gruppierte Liegezeiten im Vergleich zwischen Kohorte A und B

In Kohorte A lag bei 133 Patienten eine niedrige bis normale Liegezeit vor (55,6%), während in Kohorte B bei 123 Patienten eine solche Liegezeit vorlag (63%). In die Gruppe mit verlängerter Liegezeit fielen in Kohorte A 74 Patienten (31%) und in Kohorte B 49 Patienten (25%). Eine stark verlängerte Liegezeit lag in Kohorte A bei 32 Patienten vor (13,4%) und in Kohorte B bei 24 Patienten (12%). Im Kruskal-Wallis-Test ergaben sich hinsichtlich der zentralen Tendenzen keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat (1)=1,855, $p=0,173$).

Innerhalb von Kohorte B wurde untersucht, ob ein Unterschied für die verschiedenen Risikograde TR1-4 bezüglich der Dauer der Liegezeit besteht. Im Kruskal-Wallis-Test konnte bestätigt werden, dass sich die Liegezeiten je nach Eingruppierung in TR1-4 unterscheiden (Chi-Quadrat(3)=15,642, $p=0,001$). Die anschließend durchgeführten Post-Hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) konnten zeigen, dass es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen TR1 und TR3 ($z=-2,893$, $p=0,023$), Effektstärke nach Cohen (1992): $r=0,26$, sowie TR1 und TR4 ($z=-3,254$, $p=0,007$), Effektstärke nach Cohen (1992): $r=0,30$, gab. Im Vergleich der Gruppen zwischen TR1 und TR3 entspricht dies einem schwachen Effekt. Zwischen den Gruppen TR1 und TR4 entspricht dies einem mittleren Effekt.

Die Risikoeinteilung in die Grade TR1-4 korrelierte in einer Spearman-Rangkorrelation signifikant mit der gruppierten Liegezeit der Patienten in Kohorte B ($r=0,29$, $p<0,001$, $n=193$). Die Korrelation ist positiv. Es handelt sich nach Cohen (1992) um einen schwachen Effekt.

11. Diskussion

11.1 Altersspezifische Ergebnisse

Im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Gruppen mit anderen Studienkohorten ergeben sich einige Auffälligkeiten. Hinsichtlich des Alters im Gesamtkollektiv (hier 81,0 Jahre $\pm 6,1$) ergeben sich keine gravierenden Unterschiede zu den Studien PARTNER B (19) (83,1 Jahre $\pm 8,6$), PARTNER A (21) (83,6 Jahre $\pm 6,8$), NOTION (23) (79,2 Jahre $\pm 4,9$) und PARTNER 2 (22) (81,5 Jahre $\pm 6,7$). Es wurden in allen genannten Studien die Kohorten betrachtet, die TAVI erhalten haben. Auch in der deutschen Studie von Walther et al. aus 2015 (42), die sich auf das deutsche Aortenklappenregister GARY bezieht und Daten von 15964 Patienten miteinbezogen hat, liegt das Durchschnittsalter zum Interventionszeitraum mit 80,9 Jahren ($\pm 6,1$) nah an der hier analysierten Kohorte.

11.2 Geschlechtsspezifische Ergebnisse

Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich in unserem Gesamtkollektiv (weiblich: 58,2%) von den Studien PARTNER A (42,2%), NOTION (46,2%) und PARTNER 2 (45,8%). Lediglich in der PARTNER B-Studie wird ein ähnlicher Wert erreicht (54,2%). Auch hier wurden nur die TAVI-Kohorten betrachtet. Gründe hierfür könnten in der Patientenselektion zu sehen sein. In unserer Studie wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, um somit ein möglichst reales Abbild der Patienten, die TAVI erhalten, zu erreichen. Dementsprechend kommen die 58,2% weiblichen Patienten in unserer monozentrischen Studie nah an die 54,1% Patientinnen, aus der Studie von Walther et al. aus dem Jahr 2015 heran.

Die oben genannten Studien beziehen sich auf Kollektive in den USA, Kanada (PARTNER A, B, 2), Dänemark und Schweden (NOTION). Hierdurch können bevölkerungsspezifische Unterschiede nicht ausgeschlossen werden. Zudem könnten studienspezifische Exklusionskriterien den Anteil von Frauen verschieben.

11.3 Risikoscores

11.3.1 Gesamtkollektiv

Betrachtet man die einzelnen Risikoscores im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, so fällt im Vergleich mit großen Referenzstudien auf, dass man eindeutig von einem „Hochrisiko“-Kollektiv sprechen kann. Der LES lag im Gesamtkollektiv bei 26,2% ($\pm 17,8$). Dies ist annähernd deckungsgleich mit den Ergebnissen der beiden Studien PARTNER B von 2010 (26,4% $\pm 17,2$) und PARTNER A aus dem Jahre 2011 (29,3% $\pm 16,5$). Beide Studien wurden explizit für Hochrisikopatienten entwickelt, denen unser Kollektiv auch zuzuordnen ist.

Auch der ES I (11,0% $\pm 3,0$) und der ES II (8,5% $\pm 9,2$) waren im Mittelwert deutlich höher als in der NOTION-Studie von 2015 (ES I: 7,4% $\pm 1,4$; ES II: 1,9% $\pm 1,2$). Bei der NOTION-Studie handelt es sich ebenfalls um eine sogenannte „All-comer“-Studie, in der Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden. In den Studien PARTNER A, B und 2 wurden diese beiden Scores nicht errechnet. Ein genauerer Vergleich ist daher nicht möglich. Da die Parameter allerdings zur Errechnung der Scores weitestgehend deckungsgleich zu denen des LES sind, ist davon auszugehen, dass ähnliche Werte wie in unserem Kollektiv bestehen. Bezüglich der gängigen Risikoscores sind also Vergleiche des periprozeduralen Outcomes zwischen unserer monozentrischen Studie und diesen multizentrischen Studien, wie sie sich weiter im Text finden, angemessen.

In unserer Studie lag der STS-Score im Mittelwert bei 7,9% ($\pm 7,7$). Damit lag er niedriger als in den Studien PARTNER B (11,2% $\pm 5,8$) und PARTNER A (11,8% $\pm 3,3$). Ein Grund hierfür könnte sein, dass in beiden Studien auch Patienten mit Ta-Zugangsweg mit einbezogen wurden. In dieser Studie wurde allerdings der Tf- Zugangsweg isoliert betrachtet. Der ta-Zugangsweg wird als *Second-line-Zugangsweg* gewählt, wenn beispielsweise starke Gefäßverkalkung oder weitere Hindernisse vorliegen. Diese fließen auch in hohem Maße in den STS-Score mit ein. Durch das Fehlen dieser Patienten mit zu erwartenden hohen Scores könnte unser Kollektiv etwas niedrigere Werte im STS-Score aufweisen. Jedoch weist unser Kollektiv höhere Mittelwerte als die PARTNER 2 Studie (5,8% $\pm 2,1$) und NOTION (2,9 $\pm 1,6$) auf. Diese Kollektive werden als mittlere Risikogruppe bewertet. Im Vergleich des Gesamtkollektivs unserer Studie mit der multizentrischen Registerstudie von Walther et al. (2015) zeigt bezüglich der Mediane ein Unterschied. Während der Median in unserer Studie bei 5,3 lag, betrug der Median des STS-Scores bei Walther et al. 5,0.

Alle vier untersuchten Risikoscores zeigten eine Gemeinsamkeit. Sie überschätzten die tatsächliche 30-Tage-Mortalität im Gesamtkollektiv um 3,4%. Am deutlichsten wurde sie vom LES überschätzt, was sich mit den Beobachtungen der bisherigen Literatur deckt (43, 44)

11.3.2 Risikoscores in Kohorte A und B

Betrachtet man die Scores innerhalb der Kohorten A und B, die verschiedenen Zeiträumen entsprechen, so finden sich einige Auffälligkeiten.

Kohorte B weist signifikant höhere Mittelwerte im ES I ($10,2\% \pm 2,7$ vs. $11,9\% \pm 3,1$; $p < 0,001$), LES ($21,4\% \pm 15,1$ vs. $32,1\% \pm 19,0$; $p < 0,001$) und im ES II ($6,7\% \pm 6,9$ vs. $10,8\% \pm 11,0$; $p < 0,001$) auf.

In Kohorte B handelt es sich also um Patienten, die mehr Vorerkrankungen trotz vergleichbaren Durchschnittsalters haben. Sie haben bereits mehr operative oder interventionelle Eingriffe überstanden oder weisen schlechtere laborchemische Untersuchungsergebnisse auf. Sie können somit als „kränker“ eingestuft werden.

Dem gegenüber steht, dass sich im STS-Score kein signifikanter Unterschied ($8,1\% \pm 8,9$ vs. $7,6\% \pm 6,1$; $p = 0,517$) zeigt. Die leicht niedrigeren Werte in Kohorte B im STS-Score sind wahrscheinlich dem Aufbau des STS-Scores geschuldet, der deutlich mehr Parameter umfasst. Darüber hinaus unterscheidet sich die Gewichtung einiger Parameter im STS-Score grundlegend von gleichen Parametern in den EuroScores (45). Dies könnte eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanz in der Mittelwerttendenz sein.

11.3.3 Kritik an Risikoscores

Höhere Scores werden erreicht, wenn Patienten eine höhere Zahl an Risikofaktoren wie beispielsweise Grunderkrankungen oder Voroperationen aufweisen, vom klinischen Untersucher als kränker beurteilt werden und in diagnostischen Verfahren schlechtere Ergebnisse ermittelt werden.

Allerdings sind alle in dieser Studie untersuchten Scores in ihrer Aussagekraft bezogen auf das Patientenkollektiv kritisch zu bewerten. In einer großen Metaanalyse von Wang et al. aus dem Jahr 2017 (33) konnte gezeigt werden, dass der LES die Mortalität teilweise stark überschätzt. Auch ES II und STS erwiesen sich als ungenau. Die Autoren bewerteten den STS als geeignetes Instrument, fordern allerdings die Entwicklung eines TAVI-spezifischer Scores.

Mehrere Versuche, solche spezifischen Scores zu entwickeln wie etwa die Scores OBSERVANT (46), SURTAVI (47, 48) oder TAVI2-SCORE (49), zeigten für sich genommen zunächst vielversprechende Ergebnisse. Allerdings konnten extern durchgeführte Testungen der Validität der Ergebnisse keine Überlegenheit gegenüber den etablierten chirurgischen Risikoscores beweisen (48, 50).

11.3.4 Eigene Risikostratifizierung TR1-4

Die eigene Risikostratifizierung zeigt in ihrer Verteilung die folgenden Ergebnisse: Die Gruppen TR2 und TR3 machen mit ihrem gemeinsamen Anteil von 82,9% den größten Anteil aus. Über die Hälfte der Patienten in Kohorte B wurden in TR3 kategorisiert. TR1 (10,4%) und TR4 (6,7%) machen nur einen Bruchteil aus. Ursachen hierfür sind eindeutig im Aufbau der Risikostratifizierung zu finden. Während Patienten in TR1 keine Kriterien der Risikostratifizierung erfüllen, gelten sie innerhalb dieser Kohorte als Hochrisikopatienten als weniger gefährdet. Einige dieser Patienten wären unter Umständen sogar für einen konventionellen AKE in Frage gekommen. Möglicherweise war auch der Patientenwunsch ausschlaggebend für diese Therapieentscheidung. Hierzu liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor.

Patienten in TR4 sind als absolute Hochrisikopatienten einzustufen. TAVI wird hier oft nicht elektiv, sondern aus dem Aufenthalt durchgeführt. In einigen Fällen ist die Dokumentation der weitreichenden Vordiagnostik zudem lückenhaft, da eine klinische Verschlechterung des Patienten einen sofortigen Eingriff erforderte. Unter höchsten Vorsichtsmaßnahmen (siehe Tab. 2) erhielten auch Patienten, die mehr als drei Kriterien aus TR1-4 erfüllten, eine TAVI. Außerdem wurden Patienten mit *Valve-in-valve-TAVI* in TR4 kategorisiert. Der weitaus größte Anteil entsprach demnach einem Patientenkollektiv aus den Gruppen TR2 und TR3, die mehrere Kriterien erfüllen.

11.4 Komplikationen

11.4.1 Major Adverse Events

Die große Mehrheit der Patienten – sowohl im Gesamtkollektiv (94,9%) als auch separat in den Kohorten A (95%) und B (94,9%) – wies den VARC-2-Kriterien zufolge Komplikationen auf. Es waren zwischen den Gruppen keine Unterschiede auszumachen. Die Komplikationsschwere ist allein durch die VARC-2-Kriterienerfüllung allerdings nicht weiter spezifiziert. Zum Beispiel gliedert sich die Variable der Blutungskomplikationen in *Minor Bleeding*, *Major Bleeding* und *Life-threatening Bleeding*. Nun wirken sich diese im Großteil der Fälle (hier auf *Minor Bleeding* zutreffend) allerdings nicht direkt auf den Outcome aus. Aus diesem Grund wurde wie im Methodenteil beschrieben eine eigene Variable für die Auswertung gebildet. Diese MAE traten prozentual häufiger in Kohorte A (28,6% vs. 23% in Kohorte B) auf.

Hamm et al. (2013) zeigten größtenteils vergleichbare Werte an MAE (26) in der Auswertung des GARY-Registers in ihrer Kohorte mit transvaskulärer TAVI und vergleichbarem LES (24,5% vs. 26,2% in diesem Gesamtkollektiv). Es zeigte sich ein selteneres Auftreten neurologischer Events (1,7% vs. 3,9% in diesem Gesamtkollektiv) und ein annähernd gleich häufiges Auftreten von akutem Nierenversagen mit Hämodialyse (2,9 % vs. 2,7% in unserem Gesamtkollektiv). Zudem gab es einen deutlich höheren Bedarf an Schrittmacherimplantationen verglichen mit dem Kollektiv in dieser Studie (23,7% vs. 14,9% in diesem Gesamtkollektiv).

Walther et al. (42) berichteten in ihrer Studie von ähnlich hohen Raten an Schrittmacherimplantationen (17,5% vs. 14,9% in diesem Gesamtkollektiv) und von ähnlich häufigem Auftreten schwerwiegender Gefäßkomplikationen (4,1% vs. 4,8% in diesem Gesamtkollektiv). Das Auftreten von Schlaganfällen war geringer als in dieser Studie (1,5% vs. 3,0% in diesem Gesamtkollektiv). Es wurde jedoch wesentlich häufiger von schweren Blutungskomplikationen berichtet (26,3% vs. 3,0% in unserem Gesamtkollektiv). Diese Häufigkeit verdeutlicht sich besonders im Vergleich mit der PARTNER B-Studie (19). Bei diesem Hochrisikokollektiv wurde das Auftreten von schweren Blutungskomplikationen lediglich in 16,8% der Fälle beschrieben. Es ist demnach hervorzuheben, dass in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass sich ein genereller Rückgang an schwerwiegenden *Adverse Events* nach TAVI abzeichnet. Dies unterstreicht die Sicherheit dieser Intervention.

Innerhalb der Risikogruppen TR1-4 zeigt sich ein zu erwartendes Bild. Das Risiko steigt prozentual je nach höherer Gruppe von TR1 mit 5,8% auf über 30% in TR4 an. Dies zeigt die Gruppenunterschiede bzw. Voraussetzungen unter denen die TAVI durchgeführt wurde deutlich: Patienten in TR3 sowie TR4 besitzen ein erhöhtes Risiko für *Adverse Events*.

11.4.2 Major Intraprocedural Complications

Hinsichtlich intraprozeduraler Komplikationen ergab sich ein nicht signifikanter prozentualer Unterschied zwischen den beiden Kohorten. Allerdings war der Anteil in Kohorte A (22,6%) niedriger als in Kohorte B (30%). Auch die intraprozeduralen Komplikationen lassen sich in zwei Untergruppen unterscheiden. Es gibt zum einen solche, die eine chirurgische oder interventionelle Behandlung zwingend nach sich ziehen oder zur Reanimation führen. Zum anderen gibt es solche, die einfach und ohne Konsequenzen zu beheben sind (z.B. Device-Fehlpositionen). Dementsprechend zeigt die Kategorie MIPC ein gegenteiliges Bild: fast doppelt so viele MIPC traten in Kohorte A (5,9%) im Vergleich zu Kohorte B (3,1%) auf. Allerdings ist auch hier festzuhalten, dass es auf die Gesamtkohorte bezogen ein generell niedriges Auftreten von intraprozeduralen Komplikationen zu verzeichnen gibt. Auch diese Beobachtung ist nicht statistisch signifikant ($p=0,166$).

In der Arbeit von Treede et al. aus dem Jahr 2013 wird die Variable „*Severe intraprocedural Complications*“ gebildet (51). Im direkten Vergleich mit Ergebnissen dieser Studie treten MIPC deutlich seltener auf. Insgesamt traten bei Treede et al. in 7,6% aller TAVIs (ta und tf) Komplikationen auf, die eine sekundäre Intervention oder chirurgische Konversion nach sich zogen. Dies entspricht einer höheren Rate als in dieser Studie (4,6%) beobachtet wurde. Ein Grund hierfür könnte sein, dass Treede et al. das Versagen des perkutanen Gefäßverschlusses miteinberechnet haben. In dieser Studie ist dies nicht Teil des Parameters.

In der bereits erwähnten Studie von Walther et al. trat eine Herzbeutelamponade ähnlich selten auf (1,0 vs. 0,7% in unserem Gesamtkollektiv). Die Verwendung eines CABG trat häufiger auf (2,4% vs. 0,9% in unserem Gesamtkollektiv), wenn auch insgesamt selten. Insgesamt lässt sich festhalten, dass schwerwiegende, sofort behandlungsbedürftige intraprozedurale Komplikationen selten berichtet werden. Obwohl Kohorte B ein, im Vergleich zu Kohorte A, nochmals deutlich höheres Risikoprofil aufweist, traten schwerwiegende intra- und periprozedurale Komplikationen dennoch seltener auf. Insgesamt traten in Kohorte B nur sechs als MIPC gewertete Komplikationen auf. Davon entfielen zwei auf die Gruppe TR2 und vier auf die Gruppe TR3. Das Nichtauftreten von MIPC in TR4 dürfte einerseits durch die geringe Gruppengröße (13 Patienten) zu erklären sein. Andererseits wurde bei diesen Patienten unter maximalem Ressourceneinsatz gearbeitet, was einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor geschaffen haben könnte.

Das geringe Auftreten an MIPC und MAE besonders in Kohorte B im Vergleich zu Kohorte A zeigt eindrücklich, dass TAVI sicher und verlässlich mit stratifiziertem Ressourceneinsatz und ohne Gefährdung der Patientensicherheit durchführbar ist. Dabei ist hervorzuheben, dass nicht bei allen Patienten ein minimaler Ressourceneinsatz erfolgen sollte. Die Risikostratifizierung TR1-4 ist als Tool zu werten, der es ermöglicht Patienten zu identifizieren, für die die Ressourcenreduktion eine *Option* bei TAVI darstellt.

11.5 Mortalität

11.5.1 30-Tages-Mortalität

Die Mortalität nach 30 Tagen lag im Kollektiv bei insgesamt 3,4%. Risikoscores für peri- und prozedurale Mortalität waren nicht geeignet für korrekte Vorhersagen. ES I, LES, ES II und STS-Score überschätzten allesamt die beobachtete Mortalität. Am nächsten lag der STS-Score mit 7,9%. Am deutlichsten entfernt lag der LES mit 26,2%.

Im Vergleich dazu lag die *All-Cause*-Mortalität nach 30 Tagen in etwa so hoch wie in der PARTNER 2 Studie (22) (3,9%), jedoch bei etwas niedrigerem Risikoprofil (STS-Score im Mittelwert 5,8%). In der NOTION-Studie (23) war die Mortalität nach 30 Tagen etwas geringer (2,1%). Dies lässt sich allerdings durch das deutlich niedrigere Risikoprofil (STS-Score im Mittelwert 5,0%, LES im Mittelwert 18,3%) erklären.

In Kohorte B zeigt sich im Vergleich zu Kohorte A im Kollektiv dieser Studie (trotz höheren Risikoprofils in Kohorte B unter Ressourcenreduktion) ein Absinken der Mortalität von 4,2% auf 2,6%. Dies lässt sich einerseits auf fortschrittlichere Devices zurückführen, wie zum Beispiel auf den Einsatz von Prothesen. Allerdings könnte auch die schnelle und sichere Beherrschung von Komplikationen, die unbehandelt zum Versterben des Patienten führen könnten, zu dieser Entwicklung beigetragen haben. Einen weiteren Meilenstein stellt sicherlich auch der Wechsel des präinterventionellen *Sizing-Verfahrens* für TAVI dar. Während bei Einführung des Verfahrens noch ein *Sizing* anhand einer TEE-Darstellung (Transösophageale Echokardiographie) durchgeführt wurde, ist heutzutage eine Darstellung mittels CT (Computer Tomographie) als Goldstandard anerkannt (52). Ein konkretes Beispiel der Reduktion von potenziell lebensgefährlichen Komplikationen stellt die Anulusruptur dar. Diese tritt häufig nach *Oversizing* durch eine zu groß gewählte Klappenprothese ein (53). Eine CT-Bildgebung ist essenziell zur Identifizierung von Prädiktoren für eine Anulusruptur, beispielsweise subanularer Kalzifizierung (54). Hierdurch werden schlussendlich individuelle Vorkehrungsmaßnahmen getroffen, die die Wahl der geeigneten Klappenprothese erleichtern. Darüber hinaus ist zu bedenken, dass es für den Eingriff eine enorme Lernkurve bei den interventionellen Kardiologen gibt. Dieser Lerneffekt führt zu niedrigeren Fehlerinzidenzen und ermöglicht es Komplikationen effizient zu beheben. Einen solchen Effekt zeigen Treede et al. bezüglich schwerwiegender Komplikationen (51). Im Review von Kaier et al. aus dem Jahr 2017 (55) konnte eine Reduktion in der Mortalität um die Hälfte bei TAVI nach 30 Tagen von 9,1% auf 4,5% zwischen 2008 und 2013 gezeigt werden. Dabei wurden alle in Deutschland durchgeführten TAVI in diesem Zeitraum miteinbezogen.

Innerhalb der einzelnen Stufen TR1-4 zeigt sich nur in TR2 (1,7%) und TR3 (4%) eine Mortalität nach 30 Tagen. In TR1 sowie TR4 sind gar keine Patienten innerhalb des ersten Monats bzw. während des Aufenthalts post-TAVI verstorben. Wiederum ist dies mit den niedrigen Kohorten Größen zu erklären (20 in TR1, 13 in TR4). Mit höheren Gruppengrößen wäre zumindest in Kohorte TR4 von Mortalität auszugehen, da die Rate an MAE in dieser Gruppe am höchsten war (30%). Angesichts des hohen Risikoprofils ist die Mortalität innerhalb von Kohorte B dennoch als niedrig einzuschätzen.

11.5.2 Ein-Jahres-Mortalität

Die Gesamtmortalität nach einem Jahr betrug im Gesamtkollektiv dieser Studie 15,2%. Leicht sinkend zeigte sich die Mortalität in Kohorte B (15,9% vs. 14,4% in Kohorte B). Die *All-Cause*-Mortalität nach einem Jahr erscheint im Vergleich durchschnittlich hoch – dokumentierten doch Leon et al. 2010 in der PARTNER B-Studie (19) noch eine Ein-Jahres-Mortalität von 30,7% bei vergleichbaren Werten in den Risikoscores. Gründe hierfür könnten in weiterentwickelten und somit sichereren Devices und effizienterem Management von Komplikationen liegen. Im Verlauf der Jahre sank die beobachtete Gesamtmortalität ab, sodass sie in der PARTNER 2-Studie 2016 nur noch 14,5% betrug (56). Thyregod et al. dokumentierten in der NOTION Studie (23) sogar eine Rate von nur 4,9%, diese jedoch in einem Kollektiv mit erheblich niedrigerem Risikoprofil.

Einen guten Vergleich stellt die Metaanalyse von Chakos et al. aus dem Jahr 2017 (57) dar: Studien aus den Jahren 2005-2015 wurden hier auf das Langzeit-Outcome untersucht (insgesamt 13857 Patienten). Bei diesen liegt das Ein-Jahres-Überleben bei 83%, dementsprechend die Mortalität in jenem Zeitraum bei 17%. Diese Werte sind ähnlich hoch wie in unserem Kollektiv. Zu erwähnen ist, dass nicht nach Zugangsweg differenziert wurde.

Innerhalb der Kohorte B zeigt sich, dass wiederum von TR1 über TR2 hin zu TR3 die Mortalität ansteigt (0% in TR1, 11,3% in TR2 und 18,5% in TR3). In TR4 liegt sie etwas niedriger als TR3 (15,4%). Dies begründet sich möglicherweise ebenfalls in der geringen Gruppengröße. Auch die 30-Tages-Mortalität liegt in dieser Gruppe bereits niedriger. Eine Mortalität von 0% in der Gruppe TR1 ist überraschend und ist womöglich durch die geringe Gruppengröße zu erklären.

11.6 Liegezeiten

11.6.1 Intensivstationsliegezeit

In der Gesamtkohorte betrug die Liegedauer auf der Intensivstation im Mittelwert 4,4 d. Mittlerweile stellen sich bereits erste Studien die Frage, ob jeder Patient nach tf TAVI zwangsläufig auf eine *Intensiv-* oder *Intermediate-Care-Station* verlegt werden muss (58). Angesichts dieser Überlegungen erscheint die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation in der vorliegenden Studie lang. Allerdings handelt es sich bei um ein *Real-world-Kollektiv*, das in seiner Inhomogenität der klinischen Realität entspricht. Darüber hinaus zeigen vergleichbare Studien aus Frankreich von Chevreul et al. aus dem Jahr 2013 (41) (4,6 d) sowie aus Deutschland von Reinöhl et al. aus dem Jahr 2015 (59) übereinstimmende Werte (105 h, entspricht etwas über 4 d).

Die Kohorten A und B unterscheiden sich nur minimal und sind statistisch nicht signifikant. Im Umkehrschluss sind daher Patienten zwischen Mitte 2015 bis Anfang 2016 noch genauso lange auf den *Intensiv-* oder *Intermediate-Care-Stationen* hospitiert gewesen, wie zwischen 2013 und Anfang 2015.

Hinsichtlich der Kostenreduktion ist ein möglichst kurzer Aufenthalt auf der Intensivstation anzustreben. Die multivariate Analyse aus der Studie von Leclercq et al. (58) zeigte, dass die Parameter weibliches Geschlecht, Rechtsschenkelblock, die Implantation einer selbstexpandierenden Klappe ohne Schrittmacherimplantation sowie die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten prädiktive Faktoren für postprozedurale Komplikationen sind. Diese waren mit der Notwendigkeit für einen Intensivstationsaufenthalt vergesellschaftet. Den Autoren zufolge sei für zumindest ein Drittel aller Patienten nach tf TAVI die Aufnahme auf eine Intensivstation nicht indiziert. Diese Überlegung wurde auch für die Risikostratifizierung TR1-4 im Rahmen dieser Studie angestellt. Allerdings korrelierte die Dauer des Intensivstationsaufenthalts nicht mit der Einteilung nach TR1-4. Möglicherweise ist dieses Ergebnis auf das extrem seltene Auftreten von schwerwiegenden intraprozeduralen Komplikationen insgesamt innerhalb von Kohorte B (vgl. 10.3.4) zurückzuführen.

11.6.2 Liegezeit

Wie bei der Intensivstationsliegezeit fällt hier zuerst auf, dass die mittlere Liegezeit mit 16,8d hoch ist. Dies zeigt sich auch in vergleichbaren *Real-world*-Kohorten aus anderen Studien. Eine Studie aus Frankreich aus dem Jahr 2013 von Chevreul et al. (41) berichtet von einer mittleren Liegezeit von 14,83 d. Autoren aus Deutschland (59) beschrieben 2015 mittlere Liegezeiten von: 13,1 d. Es ist also festzuhalten, dass es sich um vergleichbare Werte mit lediglich minimalen Unterschieden handelt.

Gegenstand der gegenwärtigen Forschung ist das Bestreben Patienten nach komplikationsfreier TAVI möglichst zeitnah zu entlassen. Verschiedene prospektive Studien zeigten hierzu bereits vielversprechende Ergebnisse: Serletios-Bizios et al. (60) berichteten 2016, dass Patienten, die innerhalb der ersten 72h entlassen wurden, sehr selten innerhalb von 30 Tagen verstarben oder rehospitalisiert werden mussten. Es konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten dieser Endpunkte innerhalb der Gruppen *Early-* und *Late-discharge* gefunden werden. Als Prädiktoren für *Late-discharge* konnten die Implantation eines Schrittmachers und Bluttransfusionen identifiziert werden. Allerdings wurden hier nur Patienten mit ballonexpandierenden Klappen miteingeschlossen, da für die selbstexpandierenden Klappen ein häufigeres Auftreten von postinterventionellen Herzrhythmusstörungen beschrieben wurde und die Patienten für einen längeren Zeitraum telemetrisch überwacht wurden (61). Somit sind die Ergebnisse nicht komplett übertragbar auf die Kohorte der vorliegenden Studie. Hier wurden im Gegensatz zu Serletios-Bizios et al. verschiedene Klappenmodelle, je nach Einschätzung und Empfehlung der zuständigen Behandler, verwendet.

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Barbanti et al. aus dem Jahr 2015 dokumentiert (62). Es hat sich gezeigt, dass ein NYHA-Stadium IV und jede Art von Blutungskomplikationen als Prädiktor für *Late-discharge* ist. Das Vorhandensein eines permanenten Schrittmachers bereits vor TAVI zeigte sich als prognosegünstig in Bezug auf einen *Early-discharge*. Insgesamt konnte bei beinahe einem Viertel aller Patienten ein *Early-discharge* durchgeführt werden.

Eine Metaanalyse von Kotronias et al. konnte 2018 die Vermutung des sicheren *Early-discharge* in bestimmten Patientengruppen nochmals bei insgesamt 1775 Patienten zeigen: im Vergleich zu den *Late-discharge*-Kohorten gab es kein erhöhtes Auftreten von 30-Tage-Mortalität, Krankenhauswiederaufnahmen oder notwendiger Schrittmacherimplantation (63).

Problematisch bleibt die praktische Übertragbarkeit des *Early-discharge* von Patienten nach TAVI bezogen auf Deutschland allemal: Das hierzulande etablierte DRG-System mit Pauschalvergütung besitzt eine Obergrenze. Für komplexe minimalinvasive Operationen an Herzklappen liegt diese momentan laut Fallpauschalen-Katalog 2018 bei 30 Aufenthaltstagen bei hochkomplexen Prozeduren und bei 24 Tagen bei verhältnismäßig weniger komplexen Eingriffen. Besonders wichtig ist in diesem Kontext die untere Grenzverweildauer, welche bei den genannten weniger komplexen Eingriffen bei 3, respektive 4 Tagen für hochkomplexen Prozeduren liegt (64). Unterhalb dieser Grenze wird die Fallpauschale für TAVI dem Krankenhaus nicht vergütet, weshalb Patienten mindestens 3 bzw. 4 Tage postinterventionell stationär verweilen müssen. Deshalb wäre hier zuallererst eine Änderung dieses DRGs hinsichtlich einer niedrigeren Untergrenze anzustreben. Selbstverständlich wäre aus krankenhausesökonomischer Sicht ein möglichst kurzer Aufenthalt ein ressourcensparendes und damit erstrebenswertes Ziel. Gleichzeitig darf allerdings der Aspekt der Patientensicherheit nicht vernachlässigt werden.

Im Vergleich der beiden Kollektive A und B in dieser Studie findet sich ein Rückgang der Gesamtliegezeit um etwa einen Tag im Mittelwert (17,2 d in Kohorte auf 16,3 d in Kohorte B). Hierbei ist ein erster Trend in die richtige Richtung zu erkennen. In der genaueren Aufschlüsselung der Liegezeiten zeigt sich ein Anstieg des Anteils von Patienten mit niedriger bis normaler Liegezeit von 55,6% in Kohorte A auf 63% in Kohorte B. Zusätzlich zeichnet sich ein entsprechender Rückgang an Patienten mit verlängerter (31% in Kohorte A vs. 25% in Kohorte B) und stark verlängerter Liegezeit (13,4% in Kohorte A auf 12% in Kohorte B) ab. Trotz höheren Risikoprofils kam es also – sicherlich auch aufgrund des geringeren Auftretens an peri- und intraprozeduralen Komplikationen – zu einer Entwicklung hin zu kürzeren und effizienteren Liegezeiten, die Kosten einsparen.

Es konnten signifikante Gruppenunterschiede zwischen TR1 und TR3 sowie TR1 und TR4 in der Dauer der Liegezeit nachgewiesen werden. Damit wurde im Rahmen dieser Studie der Beweis erbracht, dass es zwischen den verschiedenen Gruppen hohen Risikogruppen mit Gruppe mit dem niedrigsten Risiko. Es wurde trotz geringeren Ressourceneinsatzes ein guter Outcome erreicht und die Patientensicherheit gewahrt, in TR1 (vgl. Abb. 10) sogar beinahe ohne Komplikationen.

Die Patienten aus der Gruppe TR4 sowie die meisten der Patienten aus TR3 sind als kritisch kranke Hochrisikopatienten einzustufen. Demnach sind Komplikationen selbst unter höchstem Infrastruktureinsatz zu erwarten. Dementsprechend sollten unter keinen Umständen eine flächendeckende Ressourceneinsparung bei allen Patienten vorgenommen werden. Es wäre allerdings vertretbar und sicher, solche Patienten herauszusuchen, die für eine Ressourcenreduktion in Frage kommen.

Im Gegensatz zur Intensivstationsliegedauer korrelierte in unserer Kohorte B die gruppierte Gesamtliegedauer signifikant mit der Einteilung in TR1-4. Obwohl die Effektstärke an der Grenze zwischen schwacher und mittlerer Stärke ist, unterstreicht dieses Ergebnis, dass die Risikostratifizierung TR1-4 als Tool eingesetzt werden kann. Hierdurch wird eine Vorhersage über erhöhte Kosten im Sinne von verlängerten Liegezeiten möglich. Außerdem könnte die Risikostratifizierung auch eben jene Patienten identifizieren, die für die erprobte, stufenadaptierte Ressourcenreduktion geeignet wären.

11.6.3 Ausblick

Einen weiteren interessanten Ansatz zeigten Babaliaros et al. im Jahr 2014 in einer monozentrischen Studie in den USA (65). Es wurden hierbei zwei Verfahren in Bezug auf tf TAVI miteinander verglichen, den sog. „*Minimalist Approach*“ mit dem sog. „*Standard Approach*“. Das erste Protokoll (*Minimalist Approach*) sah den Einsatz von TAVI in Lokalanästhesie, eine minimale Sedierung (Patienten sind bei Bewusstsein), einen minimalinvasiven perkutaner Zugang und Verschluss, dem weitgehenden Verzicht auf einen invasiven Blasenkateter und die Durchführung im Herzkatheterlabor vor. Im Gegensatz dazu beinhaltete das zweite Protokoll (*Standard Approach*) den Einsatz von TAVI in Vollnarkose, die Intubation und Führung der Narkose durch Anästhesisten und einen invasiven Blasenkateter im Hybrid-OP. Interessanterweise zeigte sich ein vergleichbar guter Outcome und auch im *Minimalist Approach* niedrige Raten an Komplikationen. Gleichzeitig zeigten sich aber signifikant niedrigere Kosten im *Minimalist Approach*. Dies lässt sich auf Personal- und Materialkosteneinsparungen zurückführen. Hier lag die Differenz bei ca. 10.000 US-Dollar pro Patienten (45485 \$ im *Minimalist Approach* vs. 55377 \$ im *Standard Approach*, Klappenprothesenkosten von 32500 \$ miteingerechnet).

Dies würde auch in Deutschland einen durchführbaren Ansatz darstellen. Die Umsetzung ist jedoch durch die aktuellen Richtlinien des GBA aus 2015 limitiert. Diese gibt vor jede TAVI entweder im Hybrid-OP oder am Herzkathetermessplatz mit unmittelbar räumlich naheliegendem herzchirurgischen OP-Saal durchzuführen.

In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Studie bezüglich der Liegezeit, der Studienlage zu *Early-discharge*, dem aktuellen deutschen Vergütungssystem sowie der zunehmenden Wichtigkeit von ressourcenschonendem und wirtschaftlichem Handeln lässt sich festhalten, dass es durchaus Möglichkeiten und Ansätze gibt, besonders tf TAVIs kostensparend, effizient und gleichzeitig sicher durchzuführen. Die Risikostratifizierung TR1-4 kann dabei ein hilfreiches Tool darstellen. Limitierung erfährt dieser vielversprechende Ansatz durch die aktuelle Richtlinie des G-BA. Es bleibt demnach abzuwarten, wie sich die Richtlinien in Zukunft verändern werden.

11.7 Limitationen

Im Folgenden werden zwei Limitationen dieser Studie diskutiert. Erstens ist die Studie durch das Studiendesign limitiert. Es handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Kohortenstudie, die kausale Zusammenhänge nahelegt, jedoch nicht vollständig beweisen kann. Mögliche Confounder sind unter Umständen in dieser Art von Studie nur unzureichend oder überhaupt nicht berücksichtigt worden. Durch die retrospektive Auswertung und Nachverfolgung der Daten sind Fehler nicht vollständig auszuschließen. Die fehlende Randomisierung kann ein Selektions-Bias in Bezug auf die Stichproben nicht ausschließen. Untersuchungen und diagnostische Verfahren zur Komplettierung des TAVI-Screeningprozesses wurden von unterschiedlichen Untersuchern durchgeführt. Deshalb sind Messunterschiede und -fehler nicht auszuschließen. Genauso wurden die TAVI-Prozeduren von unterschiedlichen interventionellen Kardiologen durchgeführt. Angesichts unseres „*real-world*“-Kollektivs aus dem klinischen Alltag ist dies logisch und nachvollziehbar. Hinsichtlich der Minimierung von behandlerabhängigen Fehlern und besserer Vergleichbarkeit der Ergebnisse wäre ein einzelner Kardiologe von Vorteil gewesen.

Zweitens ist die Aussagekraft der statistischen Auswertungen aufgrund der teils geringen Fallzahlen limitiert. Dies betrifft besonders die Gruppe der schwerwiegenden intra- und periprozeduralen Komplikationen und die Gruppen TR1 und TR4. Ein größeres Gesamtkollektiv über einen längeren Beobachtungszeitraum, beispielsweise in einer multizentrischen Studie, könnte hier die Aussagekraft in zukünftigen Studien stärken.

11.8 Schlussfolgerung

Die Fragestellung der Studie beinhaltete erstens *wie häufig* periprozedurale „*Adverse Events*“ in Korrelation zur präprozeduralen abteilungsinternen Risikostratifizierung im klinischen Alltag auftreten. Insgesamt traten schwere periprozedurale Komplikationen besonders bei Patienten auf, die präinterventionell den Gruppen TR3 und TR4 zugeordnet wurden. In der Gruppe TR2 traten seltener schwerwiegende periprozedurale Komplikationen auf. In der Gruppe TR1 traten kaum schwerwiegende Komplikationen auf.

Die zweite Frage beinhaltete, *wie sicher* die abteilungsinterne Risikostratifizierung im Vergleich zu den beschriebenen internationalen Referenzscores das periprozedurale Risiko und den kurzfristigen Outcome voraussagt. Der kurzfristige Outcome in Kohorte B mit reduziertem Ressourceneinsatz erwies sich als gut, die 30d-Mortalität lag weit unter den von den Referenzscores prognostizierten Schätzungen und war auch unter reduziertem Ressourceneinsatz nicht erhöht.

Drittens sollte untersucht werden, wie der *Ressourceneinsatz* durch die Risikostratifizierung beeinflusst wird. Es zeigte sich, dass die Intensivstationsliegezeiten in Kohorte B bei reduziertem Ressourceneinsatz gleichblieben. Prozentual wiesen mehr Patienten mit reduziertem Ressourceneinsatz eine kürzere Gesamtaufenthaltsdauer auf. Zudem konnte die Studie zeigen, dass die Risikostratifizierung TR1-4 mit der Liegezeit korreliert und somit geeignet ist, Patienten mit langer bzw. kurzer Liegezeit bei TAVI zu identifizieren. In Anbetracht der dargelegten niedrigen Rate an schwerwiegenden intra- und periprozeduralen Komplikationen sowie der niedrigen Mortalität nach 30 Tagen, wie auch nach einem Jahr, stellt sich die Frage, ob jedem Patient, der eine TAVI erhält, zwangsläufig das Maximum an Infrastruktur und Ressourcen zugeteilt werden muss.

Momentan lässt der Beschluss des GBA eine solche Ressourcenreduktion nicht zu. Angesichts der weiterhin steigenden Fallzahlen wäre ein minimalistischer, kosteneffektiver und gleichzeitig sicherer Ansatz für bestimmte Patienten absolut wünschenswert und zu vertreten.

Auch bezüglich der Liegezeiten wäre eine Reduktion mit frühzeitiger Entlassung angesichts sinkender Fallpauschalen für TAVI und der Notwendigkeit, kosteneffektiv zu handeln, auf Basis dieser Studienergebnisse machbar und sicher. Prospektive Studien mit höherer Fallzahl wären hierzu indiziert, um dieses Ergebnis weiter zu verifizieren

12. Literaturverzeichnis

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*. 2010;375(9686):1005-11.
2. Boudoulas H. Etiology of valvular heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(4):523-32.
3. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.
4. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-7.
5. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
6. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
7. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21(5):1220-5.
8. Figulla HR, Ferrari M. [Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis. An established procedure?]. *Herz*. 2011;36(2):116-20.
9. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, et al. Positionspapier zu Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2015;9:11–26.
10. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
11. Kapadia SR, Goel SS, Yuksel U, Agarwal S, Pettersson G, Svensson LG, et al. Lessons learned from balloon aortic valvuloplasty experience from the pre-transcatheter aortic valve implantation era. *J Interv Cardiol*. 2010;23(5):499-508.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.
13. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(13):e1-142.
14. Wang M, Furnary AP, Li H-F, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017;104(3):1080-7.

15. Chambers JC, Somerville J, Stone S, Ross DN. Pulmonary autograft procedure for aortic valve disease: long-term results of the pioneer series. *Circulation*. 1997;96(7):2206-14.
16. David TE, Feindel CM, Bos J. Repair of the aortic valve in patients with aortic insufficiency and aortic root aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109(2):345-51; discussion 51-2.
17. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*. 2005;26(24):2714-20.
18. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
19. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-607.
20. Kapadia SR, Tuzcu EM, Makkar RR, Svensson LG, Agarwal S, Kodali S, et al. Long-term outcomes of inoperable patients with aortic stenosis randomly assigned to transcatheter aortic valve replacement or standard therapy. *Circulation*. 2014;130(17):1483-92.
21. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.
22. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
23. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2184-94.
24. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1438-54.
25. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtl T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8(1):129-38.
26. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1588-98.
27. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention*. 2008;4(2):242-9.
28. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;16(1):9-13.
29. Michel P, Roques F, Nashef SA, Euro SPG. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):684-7; discussion 7.

30. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017;52(4):616-64.
31. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
33. Wang TK, Wang MT, Gamble GD, Webster M, Ruygrok PN. Performance of contemporary surgical risk scores for transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;236:350-5.
34. Pinna Pintor P, Bobbio M, Colangelo S, Veglia F, Marras R, Diena M. Can EuroSCORE predict direct costs of cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23(4):595-8.
35. Nilsson J, Algotsson L, Högglund P, Luhrs C, Brandt J. EuroSCORE predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(5):1528-34.
36. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: the Society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(1):12-9.
37. Hemmann K, Sirotna M, De Rosa S, Ehrlich JR, Fox H, Weber J, et al. The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(2):359-64.
38. Cremer J, Heinemann MK, Mohr FW, Diegeler A, Beyersdorf F, Niehaus H, et al. [Commentary by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery on the positions statement by the German Cardiology Society on quality criteria for transcatheter aortic valve implantation (TAVI)]. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(8):639-44.
39. Vogl M. Assessing DRG cost accounting with respect to resource allocation and tariff calculation: the case of Germany. *Health Econ Rev.* 2012;2(1):15.
40. Bartoli S, Saia F, Marrozzini C, Berti E, Guastaroba P, Fortuna D, et al. [The cost of innovation in treating aortic stenosis: transcatheter aortic valve implantation]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2012;13(1):50-8.
41. Chevreul K, Brunn M Fau - Cadier B, Cadier B Fau - Haour G, Haour G Fau - Eltchaninoff H, Eltchaninoff H Fau - Prat A, Prat A Fau - Leguerrier A, et al. Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. 2013(1875-2128 (Electronic)).
42. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kotting J, Mangner N, 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):2173-80.
43. Osswald BR, Gegouskov V, Badowski-Zyla D, Tochtermann U, Thomas G, Hagl S, et al. Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: Implications for percutaneous valve replacement. *Eur Heart J.* 2009;30(1):74-80.
44. Brown ML, Schaff HV, Sarano ME, Li Z, Sundt TM, Dearani JA, et al. Is the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation model valid for estimating the operative risk of patients considered for percutaneous aortic valve replacement? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2008;136(3):566-71.

45. O'Brien SM, Feng L, He X, Xian Y, Jacobs JP, Badhwar V, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(5):1419-28.
46. Capodanno D, Barbanti M, Tamburino C, D'Errigo P, Ranucci M, Santoro G, et al. A Simple Risk Tool (the OBSERVANT Score) for Prediction of 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(11):1851-8.
47. Van Mieghem NM, Head SJ, van der Boon RMA, Piazza N, de Jaegere PPT, Carrel T, et al. The SURTAVI model: proposal for a pragmatic risk stratification for patients with severe aortic stenosis. *EuroIntervention.* 2012;8(2):258-66.
48. Hashmi IH, Hammad S, Rajagopal R, Croft D, More R, Rogers S, et al. Is SURTAVI Risk Model a Step towards „TAVI Risk Score“: Time to Rethink? *Heart.* 2013;99(suppl 2):A86.
49. Debonnaire P, Fusini L, Wolterbeek R, Kamperidis V, van Rosendaal P, van der Kley F, et al. Value of the “TAVI2-SCORE” Versus Surgical Risk Scores for Prediction of One Year Mortality in 511 Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* 2015;115(2):234-42.
50. Zbroński K, Huczek Z, Puchta D, Paczwa K, Kochman J, Wilimski R, et al. Outcome prediction following transcatheter aortic valve implantation: Multiple risk scores comparison. *Cardiol J.* 2016;23(2):169-77--77.
51. Treede H, Reichenspurner H, Schirmer J, Conradi L, Seiffert M, Diemert P, et al. Severe intraprocedural complications after transcatheter aortic valve implantation: calling for a heart team approach†. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(3):478-84.
52. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2012;6(6):366-80.
53. Blanke P, Reinöhl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W, et al. Prosthesis Oversizing in Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve Implantation Is Associated With Contained Rupture of the Aortic Root. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):540-8.
54. Coughlan JJ, Kiernan T, Mylotte D, Arnous S. Annular Rupture During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Predictors, Management and Outcomes. *Interventional cardiology (London, England).* 2018;13(3):140-4.
55. Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W, Hehn P, et al. Learning Curves Among All Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation in Germany: A Retrospective Observational Study. *Int J Cardiol.* 2017;235:17-21.
56. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
57. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, Nguyen TC, Dhoble A, Tarantini G, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Annals of cardiothoracic surgery.* 2017;6(5):432-43.
58. Leclercq F, Iemmi A, Lattuca B, Macia J-C, Gervasoni R, Roubille F, et al. Feasibility and Safety of Transcatheter Aortic Valve Implantation Performed Without Intensive Care Unit Admission. *The American Journal of Cardiology.* 2016;118(1):99-106.

59. Reinöhl J, Kaier K, Gutmann A, Sorg S, von Zur Mühlen C, Siepe M, et al. In-hospital resource utilization in surgical and transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:132-.
60. Serletis-Bizios A, Durand E, Cellier G, Tron C, Bauer F, Glinel B, et al. A Prospective Analysis of Early Discharge After Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American Journal of Cardiology.* 2016;118(6):866-72.
61. Nazif TM, Dizon José M, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheteR Valves) Trial and Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(1, Part A):60-9.
62. Barbanti M, Capranzano P, Ohno Y, Attizzani GF, Gulino S, Immè S, et al. Early discharge after transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Heart.* 2015;101(18):1485.
63. Kotronias R, Teitelbaum M, Webb J, Mylotte D, Barbanti M, Wood D, et al. Early Versus Standard Discharge After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovascular interventions.* 2018;11(17):1759-71.
64. Heimig F. G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2018 nebst Anlagen (Katalog ergänzender Zusatzentgelte gem. § 17b Abs. 1 Satz 12 KHG, Katalog noch nicht mit den DRG-Fallpauschalen sachgerecht vergüteter Leistungen gem. § 6 Abs. 1 KHEntgG, Zusatzentgelt-Katalog nach § 6 Abs. 1 KHEntgG) 2017 [Available from: https://www.g-drg.de/content/download/7387/55403/version/1/file/Fallpauschalen_Katalog_2018_171_124.pdf].
65. Babaliaros V, Devireddy C, Lerakis S, Leonardi R, Iturra SA, Mavromatis K, et al. Comparison of Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement Performed in the Catheterization Laboratory (Minimalist Approach) Versus Hybrid Operating Room (Standard Approach): Outcomes and Cost Analysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):898-904.

13. Danksagung

Meinen allergrößten Dank möchte ich zuallererst Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm für die Überlassung des Themas aussprechen.

Herzlichst bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Tobias Zeus und Frau Dr. med. Verena Veulemans für die hervorragende Betreuung während des gesamten Prozesses: von der Einarbeitung in die Thematik, der Erhebung von Daten über die ersten Schritte bei der statistischen Auswertung bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit. Ich habe sehr viel von Ihnen gelernt und Sie waren stets hilfsbereit. Zudem möchte ich mich bei Frau Dr. Veulemans für die Möglichkeit bedanken, in ihrer Arbeitsgruppe mitzuarbeiten. Bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe möchte ich mich für die vielen sinnvollen und konstruktiven Ratschläge bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie und meiner Freundin bedanken, die mich während des Studiums und der Doktorarbeit begleitet und unterstützt haben.