

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

Outcome von Patienten mit TAVI unter verschiedenen
Thrombozytenaggregations- und Antikoagulationsregimes in Abhängigkeit
vom Zugangsweg

Dissertation

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

Vorgelegt von

Christian Drake

2023

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

Gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: PD Dr. med. Verena Veulemans

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Alexander Albert

Widmung

DDA

Zusammenfassung

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste interventionspflichtige Klappenveränderung der westlichen Welt und wird zunehmend mittels kathetergestützem Aortenklappenersatz (TAVI) behandelt. Der Hauptzugangsweg ist der *transfemorale* (TF) über die *Arteria femoralis communis*. Ist dieser nicht möglich, ist der *transapikale* (TA) Zugang eine Option. Patienten haben nach einer TA TAVI insgesamt häufiger Komplikationen, was auch der Tatsache geschuldet ist, dass diese bereits präinterventionell eine erhöhte Morbidität aufweisen. Daher ist ein Ziel dieser Arbeit den Effekt des Zugangswegs, unabhängig von Vorerkrankungen, darzustellen und beide Zugangswege miteinander zu vergleichen. Ein zweites Ziel ist die Evaluation der Bedeutung der antithrombotischen Entlassmedikation, da die Frage nach der optimalen medikamentösen Strategie nach TAVI noch nicht endgültig geklärt ist. Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse aller im Universitätsklinikum Düsseldorf mit TAVI behandelten Patienten zwischen August 2009 und September 2020 (n=2415). Die Endpunkte waren Mortalität, Schlaganfall/TIA, Blutung und neue Dialyse sowie die kombinierten Endpunkte I (ohne Mortalität) und II (inklusive Mortalität) im Zeitraum von 30 Tagen bis einem Jahr nach der Intervention. In einem ersten Schritt wurden mittels Regressionsanalysen unabhängige Risikofaktoren für die Endpunkte identifiziert. Aus diesen wurde ein Score gebildet, um die Patienten in ein Hoch- und Niedrigrisikokollektiv zu unterscheiden, die dann verglichen wurden. Dies erfolgte, wenn statistisch möglich und sinnvoll, nach Zugangsweg getrennt.

Die Ergebnisse zeigen, dass der TA Zugangsweg bei keinem der genannten Endpunkte ein unabhängiger Risikofaktor ist, sondern die vorbestehenden Erkrankungen das Risiko für die Endpunkte bestimmen. Die Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokollektive sorgt für eine gute Darstellung des Risikos, bei Patienten mit niedrigem Risiko sind die Inzidenzen zwischen TA und TF vergleichbar.

In Bezug auf die Entlassmedikation zeigen die Ergebnisse, dass mit der Kombination aus neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) und einer Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) sowie einer *Triple* Therapie (NOAK + doppelte TAH) ein erhöhtes Blutungsrisiko einhergeht. Für den kombinierten Endpunkt I ist eine doppelte TAH ein protektiver Faktor. Bei allen anderen Endpunkten zeigt kein Medikamentenregime einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Risiko.

Abstract

Aortic stenosis is a common valve deterioration in western civilizations requiring an intervention. Catheter-based aortic valve implantation (TAVI) has emerged as a treatment option. The main approach is the *transfemoral* (TF), using the common femoral artery as puncture site. In case this is not feasible, *transapical* (TA) approach is an option. After TA TAVI, complications are more frequent, which is, to some extent, due to an increased morbidity at baseline. The aim of this study is to evaluate the effect of the access site, independent of the pre-existing comorbidities and to compare the TA and TF approach. Another goal is to determine the effect of antithrombotic regimen at discharge because the question of optimal strategy is still unanswered. The present study is a retrospective analysis of 2415 patients that were treated with TAVI in the university hospital in Düsseldorf between August 2009 and September 2020. Endpoints were mortality, stroke/TIA, bleeding and new dialysis, composite endpoint I (without mortality) and composite endpoint II (including mortality) between 30 days and one year after TAVI. After using regression models to identify independent risk factors for the endpoints, a score was calculated to divide patients into a high- and a low-risk group. Those groups were then compared. If possible, this was done separately for both access routes. The results show that TA access is not an independent risk factor for any of the endpoints and that pre-existing comorbidities determine the risk for suffering from complications. After classifying patients as either high- or low risk, incidences are comparable in the low-risk groups between TA and TF. Considering the antithrombotic regimen at discharge, results show that a combination of direct oral anticoagulants (DOAC) and single antiplatelet therapy as well as a triple therapy (DOAC + dual antiplatelet therapy (DAPT)) result in a higher risk of bleeding. Patients under DAPT had a lower risk of suffering from the composite endpoint I. Concerning the other endpoints, medication at discharge showed no statistically significant impact.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
ACT	<i>Activated clotting time</i>
AFC	Arteria femoralis communis
aHT	Arterielle Hypertonie
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AKI	<i>Acute kidney injury</i>
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AP	Angina pectoris
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	<i>Area under the curve</i>
BAV	Ballonvalvuloplastie
BGA	Blutgasanalyse
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CT	Computertomographie
DA	Direkter aortaler Zugang
DAPT	Duale Thrombozytenaggregationshemmung
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EuroSCORE	<i>European system for cardiac operative risk evaluation</i>
GARY	<i>German Aortic Valve Registry</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio, Hochrisiko
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITN	Intubationsnarkose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI	Myokardinfarkt
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NR	Niedrigrisiko
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>Percutaneous coronary intervention</i>
pHT	Pulmonale Hypertonie
PSM	<i>Propensity score matching</i>
PVL	Paravalvuläre Leckage
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>
SAPT	Einfache Thrombozytenaggregationshemmung

STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TA	Transapikal
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TA-TAVI	transapikale TAVI
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TF	Transfemorale
TF-TAVI	Transfemorale TAVI
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	<i>Transcatheter Valve Therapy</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VARC	<i>Valve Academic Research Council</i>
VHF	Vorhofflimmern
ViV	<i>Valve in valve</i>
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
Z.n	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Anatomie und Definition	1
1.1.2	Ätiologie und Epidemiologie	1
1.1.3	Klinische Manifestation und Verlauf	2
1.1.4	Diagnostik und Einteilung	2
1.1.5	Therapeutische Optionen	4
1.2	TAVI	6
1.2.1	Prothesentypen	6
1.2.2	Komplikationen	7
1.3	Bedeutung des Zugangswegs	8
1.4	Medikamentöse Therapie nach TAVI	10
1.4.1	Grundsätzliche Überlegungen	10
1.4.2	Patienten ohne Indikation für eine OAK	12
1.4.3	Patienten mit Indikation für eine OAK	14
1.5	Ziele der Arbeit	16
2	Material und Methoden	18
2.1	Studiendesign	18
2.2	Datenerhebung	18
2.2.1	Präprozedurale Parameter	18
2.2.2	Intraprozedurale Parameter	21
2.2.3	Postprozedurale Parameter / Komplikationen	22
2.2.4	Follow-Up	23
2.3	TAVI Prozedur	23
2.4	Studienendpunkte	26
2.5	Statistik	26
2.6	Literaturrecherche	27

3	Ergebnisse.....	28
3.1	Patientenkollektive.....	28
3.1.1	<i>Baseline</i> Parameter	28
3.1.2	Prozedurdaten	30
3.1.3	Medikation bei Entlassung	30
3.2	Inzidenz der Studienendpunkte	32
3.3	Prädiktoren der Endpunkte	34
3.3.1	Mortalität	34
3.3.2	<i>Stroke</i>	40
3.3.3	Blutung.....	43
3.3.4	Neue Dialyse.....	46
3.3.5	Kombinierter Endpunkt I	49
3.3.6	Kombinierter Endpunkt II	53
4	Diskussion	59
4.1	Patientenkollektive.....	59
4.1.1	<i>Baseline</i> Parameter	59
4.1.2	Prozedurdaten	59
4.1.3	Medikation bei Entlassung	60
4.2	Mortalität	61
4.2.1	1-Jahres <i>Outcome</i>	61
4.2.2	Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich.....	61
4.3	<i>Stroke</i>	63
4.3.1	1-Jahres <i>Outcome</i>	63
4.3.2	Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich.....	63
4.4	Blutung.....	64
4.4.1	1-Jahres <i>Outcome</i>	64
4.4.2	Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich.....	65
4.5	Neue Dialyse	66
4.5.1	1-Jahres <i>Outcome</i>	66
4.5.2	Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich.....	66
4.6	Kombinierter Endpunkt I	67
4.6.1	1-Jahres- <i>Outcome</i>	67

4.6.2	Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich.....	67
4.7	Kombinierter Endpunkt II.....	68
4.7.1	1-Jahres <i>Outcome</i>	68
4.7.2	Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich.....	68
4.8	Schlussfolgerungen.....	69
4.9	Limitationen.....	70
	Literatur und Quellenverzeichnis.....	72
	Abbildungsverzeichnis.....	80
	Tabellenverzeichnis.....	81

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie und Definition

Das Herz enthält vier Binnenräume. Sowohl die rechte als auch die linke Hälfte bestehen aus jeweils einem Vorhof und einer Kammer (1). Im rechten Teil des Herzens befindet sich zwischen dem Vorhof und der Kammer die Trikuspidalklappe und zwischen dem Ventrikel und der Pulmonalarterie die Pulmonalklappe. Auf der linken Seite trennt die Mitralklappe den Vorhof vom Ventrikel. Zwischen der Aorta und dem linken Ventrikel ist die Aortenklappe (AK) lokalisiert (1). Die Funktion der Herzklappen ist vergleichbar mit einem Ventil: Sie ermöglichen einen antegraden Blutfluss und verhindern den Rückfluss des Blutes nach der Herzaktion. Die Klappen zwischen den Vorhöfen und Ventrikeln werden als Segelklappen bezeichnet, die Klappen hinter den Ventrikeln als Taschenklappen. Die AK besteht aus jeweils drei *Valvulae semilunares*, die in das Lumen der Aorta hineinragen (1). Die Füllung der Taschen mit Blut am Ende der Systole führt zu einem Aneinanderlegen der Taschen und damit zu einem Verschluss der Klappe. Diese Füllung mit Blut erlaubt die Perfusion der Koronararterien während der Diastole (1). Diese entspringen auf Höhe der Taschen, sodass sie während der Systole, in der die Klappe geöffnet ist, durch die Taschen verschlossen werden (1). Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe (AÖF) liegt bei 2,6-3,5 cm² (1). Eine Aortenklappenstenose (AS) ist meist durch eine Verengung der Klappenöffnung bedingt, in selteneren Fällen durch eine Verengung der *Aorta ascendens*, oder des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT) (2).

1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie

Im Wesentlichen unterscheidet man drei Ätiologien. Die häufigste Ursache ist die Kalzifikation der Aortenklappe. Ihr Anteil wird auf ca. 80 – 90 % geschätzt (3, 4). Ihr liegt eine ähnliche Pathophysiologie wie der Atherosklerose zugrunde (2). Entsprechend ähnlich sind die Risikofaktoren wie hohes Alter, männliches Geschlecht, ein hoher Lipoprotein a sowie LDL Spiegel, arterielle Hypertonie (aHT) und Rauchen (5). Seltener liegt eine Bikuspidie vor. Dabei besteht die Aortenklappe nicht aus drei, sondern nur zwei Taschen. Da eine Bikuspidie mit erhöhter mechanischer Belastung einhergeht, tritt eine hochgradige Stenose bei diesen Patienten früher ein (3). Als letztes zu nennen ist die rheumatisch bedingte AS, der ein rheumatisches Fieber zugrunde liegt. Rheumatische

Herzklappenerkrankungen sind aufgrund der breiten Anwendung von Antibiotika in den westlichen Ländern insgesamt selten (2, 6).

Die AS ist die häufigste interventionsbedürftige Erkrankung der Herzklappen (7). Die Prävalenz der AS ist stark altersabhängig und wird auf etwa 0,2 % in der Gruppe unter 65 Jahren geschätzt, während die Schätzungen bei älteren Patienten von 2,8 % der über 75-Jährigen (8) bis zu fast 10 % der über 80-Jährigen schwanken (9). Die Bedeutung dieser Verteilung wird besonders deutlich, wenn man demographische Entwicklungen mitberücksichtigt. So lebten alleine in den USA im Jahr 2010 etwa 40 Millionen Menschen, die über 65 Jahre alt waren, während die Prognose für das Jahr 2030 bereits bei 72 Millionen liegt, sodass davon auszugehen ist, dass die Anzahl an Patienten mit AS in den nächsten Jahren deutlich steigen wird (10). In einer weiteren Untersuchung wird die globale Bedeutung der AS beleuchtet. Die Autoren schätzen darin, dass weltweit im Jahr 2017 mindestens 100.000 Menschen aufgrund einer AS starben. Dies bedeutet einen Anstieg von etwa 110% seit 1990, der vor allem im Bevölkerungswachstum und höherem Alter begründet liegt (11).

1.1.3 Klinische Manifestation und Verlauf

Typische Symptome der AS sind Angina pectoris (AP), Dyspnoe und Synkopen (2). Die AS geht allerdings häufig mit einer langen Phase der Symptomfreiheit einher (12). Die hochgradige, symptomatische AS weist ein hohes Mortalitätsrisiko auf. Nach Einsetzen der genannten Symptome liegt die mittlere Überlebenszeit bei zwei bis fünf Jahren (13). Solange die Patienten höchstens leichte Symptome aufweisen, ist das Mortalitätsrisiko gering, selbst bei einem fortgeschrittenen Stadium der Stenosierung (12, 13).

1.1.4 Diagnostik und Einteilung

Die Diagnostik umfasst neben diesen klinischen Aspekten noch die körperliche Untersuchung, bei der auf weitere Zeichen der Herzinsuffizienz geachtet werden sollte (2). Bei vorliegender AS ist häufig ein raues, spindelförmiges Systolikum, besonders im Bereich des zweiten Interkostalraumes rechts parasternal auszukultieren (2). Die lange subklinische Phase kann darin begründet liegen, dass die betroffenen Patienten sich aufgrund geringerer körperlicher Belastbarkeit schonen. Daher wird eine Untersuchung der körperlichen Belastbarkeit empfohlen. Treten dabei Symptome auf, ist die Stenose als symptomatisch zu werten (14).

Die apparative Diagnostik erfolgt primär mittels Echokardiographie (14). Um das Ausmaß der Stenose zu erfassen, wird die Messung des mittleren Druckgradienten über

der Aortenklappe, der maximalen Flussgeschwindigkeit sowie der AÖF empfohlen (15). Eine Übersicht über die Einteilung der AS anhand dieser Werte gibt Tabelle 1.

	Leichtgradig	Mittelgradig	Hochgradig
Maximale Geschwindigkeit (m/s)	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	> 4,0
Mittlerer Gradient (mmHg)	< 20	20 - 40	≥ 40
AÖF (cm ²)	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose

Dargestellt sind echokardiographische Parameter, anhand derer eine Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose möglich ist. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche. Eigene Darstellung nach (15)

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung basiert auf den Fluss- und Druckverhältnissen über der Aortenklappe. Dazu werden zusätzlich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) sowie der Schlagindex (Verhältnis des Schlagvolumens zur Körperoberfläche) berücksichtigt. Dabei werden in den Leitlinien von 2021 vier verschiedene Typen der AS unterschieden, die in Tabelle 2 dargestellt sind (14).

Kategorie	Merkmale
High-gradient AS	Mittlerer Gradient > 40 mmHg Maximale Flussgeschwindigkeit ≥ 4 m/s AÖF ≤ 1,0 cm ²
Low-flow, low-gradient AS mit reduzierter EF	Mittlerer Gradient < 40 mmHg AÖF ≤ 1,0 cm ² EF < 50 % Schlagindex ≤ 35 mL/m ²
Low-flow, low-gradient AS mit erhaltener EF	Mittlerer Gradient < 40 mmHg AÖF ≤ 1,0 cm ² EF > 50 % Schlagindex ≤ 35 mL/m ²
Normal-flow, low-gradient AS mit erhaltener EF	Mittlerer Gradient < 40 mmHg AÖF ≤ 1,0 cm ² EF > 50 % Schlagindex > 35 mL/m ²

Tabelle 2: Klassifizierung der Aortenklappenstenose

Dargestellt sind die Merkmale der vier Kategorien, nach denen die AS in den aktuellen Leitlinien von 2021 eingeteilt wird. AÖF: Aortenklappenöffnungsfläche, AS: Aortenklappenstenose, EF: Ejektionsfraktion. Eigene Darstellung nach (14).

Vor einem Klappenersatz sollte eine kardiale Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Damit können die Kalzifizierung sowie die Anatomie der Klappe und ihrer Umgebung beurteilt werden (14). Zusätzlich wird die Durchführung einer Herzkatheteruntersuchung (HKU) mit Koronarangiographie empfohlen, um eine mögliche Indikation für eine zusätzlich notwendige Revaskularisation zu erkennen (14).

1.1.5 Therapeutische Optionen

Der in Kapitel 1.1.3 beschriebene Verlauf einer unbehandelten, hochgradigen und symptomatischen AS kann aktuell nur durch einen Aortenklappenersatz (AKE) abgewendet werden (16). Dieser kann chirurgisch oder per kathetergesteuerter Implantation (TAVI) durchgeführt werden. Eine medikamentöse Therapie kann einen Progress der AS nicht verhindern, die Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie eine Herzinsuffizienztherapie wird gleichwohl empfohlen (11, 16). Nur bei Patienten, die trotz hochgradiger AS auch nach Belastungstest asymptomatisch sind, ein hohes Interventionsrisiko haben und deren LVEF > 55% ist, kann vorerst auf eine Intervention verzichtet werden. Dann sollte spätestens alle sechs Monate eine Reevaluation stattfinden (14).

1.1.5.1 Operativer AKE

Der operative AKE wird in Intubationsnarkose (ITN) durchgeführt. Dabei wird nach *Sternotomie*, Eröffnung des Perikards und Abklemmen der Aorta die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, die alte Klappe entfernt und eine neue eingenäht (17). Man unterscheidet hier zwischen biologischen und mechanischen Klappen. Die mechanischen Klappen bestehen aus Metall und sind lange haltbar, erfordern allerdings eine dauerhafte Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Die biologischen Klappen bestehen aus Schweine- oder Rinderperikard, erfordern keine orale Antikoagulation (OAK), sind jedoch weniger lange haltbar, durchschnittlich etwa 15 Jahre (17). Bei Degeneration dieser biologischen Klappe ist es allerdings möglich, einen erneuten AKE mittels TAVI durchzuführen (*valve-in-valve* Implantation). Diese Möglichkeit besteht bei mechanischen Klappen nicht (18).

1.1.5.2 TAVI

Grundsätzlich erfolgt der Aortenklappenersatz in diesem Fall über ein Kathetersystem. Dieses wird bis zur AK vorgeschoben und dort implantiert (19). Dafür gibt es verschiedene Zugangswege. Der häufigste ist der *transfemorale* (TF). Dieser wird inzwischen in circa 95% der Fälle verwendet (20). Dabei wird die *Arteria (A.) femoralis*

communis (AFC) punktiert. Da der TF Zugangsweg in dieser Dissertation eine große Rolle spielt, wird die Technik im Kapitel 2.3. detailliert beschrieben. Die alternativen Zugangswege werden dann verwendet, wenn Kontraindikationen vorliegen oder eine transfemorale TAVI (TF-TAVI) technisch nicht möglich ist, zum Beispiel bei ausgeprägter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) oder wenn ein geschlängelter Verlauf, ein sogenanntes *Kinking*, der AFC vorliegt (21).

Eine Alternative zur TF-TAVI ist der transapikale (TA) Zugang. Dabei wird in ITN durch Herzchirurgen eine linksseitige *Thorakotomie* durchgeführt, die Herzspitze punktiert und der Katheter in Seldinger-Technik eingeführt. Nach korrekter Positionierung wird die Klappe implantiert. Da auch dieser Zugangsweg in der Folge näher betrachtet wird, sei für eine detailliertere Beschreibung auf Kapitel 2.3 verwiesen. Während in den Jahren bis 2013 die transapikale TAVI (TA-TAVI) noch ungefähr ein Drittel der Fälle ausmachte, sank der Anteil stetig auf weniger als 1 % in 2019 (20). Auch der *transaortale* Zugang ist ein chirurgischer. Nach partieller *Sternotomie* wird die *Aorta ascendens* punktiert und darüber die Klappe positioniert und implantiert. Erstmals durchgeführt wurde dieses Verfahren 2010, da weder eine TF- noch eine TA-TAVI durchgeführt werden konnten (22). Neben diesen chirurgischen Zugangswegen gibt es auch die Möglichkeit, den Katheter mit Klappenprothese wie bei der TF-TAVI retrograd zu positionieren ohne die AFC als Zugangsgefäß zu verwenden. In Frage kommen dafür die *Arteriae maxillaris, subclavia, carotis* und *iliaca* (20). Wie auch der *transaortale* Zugang stellen diese allerdings Ausnahmen dar und werden nur selten verwendet. Unter diesen Alternativen ist heutzutage der Zugang über die *A. subclavia* mit ca. 1,5 % aller TAVIs der häufigste (20).

1.1.5.3 Auswahl des Verfahrens zum Aortenklappenersatz

Gemäß den aktuellen Leitlinien von 2021 (14) sollte die Entscheidung über das Verfahren des AKE immer in einem interdisziplinären Herzteam erfolgen. Eine klare Indikation für TAVI liegt vor bei Patienten, bei denen eine TF-TAVI technisch unproblematisch ist und die entweder ≥ 75 Jahre alt sind oder ein hohes Operationsrisiko haben (*Society of Thoracic Surgeons* (STS) - Score oder *European system for cardiac operative risk evaluation* (EuroSCORE) II > 8 %) (14). Ein operativer AKE wird empfohlen bei Patienten unter 75 Jahren mit geringem operativem Risiko (STS-Score oder EuroSCORE II < 4 %) oder wenn eine TF-TAVI nicht möglich ist, die Patienten aber operabel sind (14). In allen anderen Fällen ist eine individuelle Abwägung nötig. Weitere Aspekte, die für eine TAVI

sprechen, sind: TF-TAVI ist technisch möglich, Zustand nach (Z.n). kardialer OP, geringe Mobilität, Porzellanaorta, Z.n. Bestrahlung des Thorax oder eine ausgeprägte Skoliose (14). Für einen operativen AKE sprechen das Vorliegen einer Endokarditis, Klappenmorphologien, die für TAVI ungeeignet sind, wie eine Bikuspidie oder eine hohe Gefahr der Koronarobstruktion, sowie die Notwendigkeit von weiteren Eingriffen aufgrund von weiteren Klappenvitien oder einer koronaren Herzkrankheit (KHK) (14). Aktuelle Untersuchungen wie die PARTNER 3 Studie und die *Evolut low risk* Studie zeigen, dass auch bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko TAVI sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr in Bezug auf Mortalität, die Häufigkeit von Schlaganfällen, neuem Vorhofflimmern (VHF) und der Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation dem operativen AKE nicht unterlegen ist (23, 24).

1.2 TAVI

1.2.1 Prothesentypen

Es gibt grundsätzlich zwei verschiedene Arten von Katheter-gestützten AK-Prothesen: die selbst- und die Ballon-expandierenden. Bei Letzteren wird ein Ballon benötigt, der aufgeblasen wird, wenn die Prothese richtig positioniert ist. Die selbstexpandierenden Klappen benötigen hingegen keinerlei weitere Hilfsmittel (19).

Die wichtigsten Vertreter der selbstexpandierenden Klappen sind die Produkte der Firma Medtronic (Minneapolis, USA). Dazu gehört die CoreValve™ Reihe. Diese wurden bei unseren Patienten am häufigsten verwendet (siehe Tabelle 4). Die erste Generation dieser Klappen wird in vier verschiedenen Größen hergestellt (23 mm, 26 mm, 29 mm und 31 mm). Die Weiterentwicklung der ersten Generation, die CoreValve™ Evolut™ R gibt es ebenfalls in vier Größen, wobei die maximale Größe hier bei 34 mm liegt. Die Vorteile liegen darin, dass das System insgesamt kleiner ist und dieses wieder zusammenfaltbar ist, sollte eine Fehlpositionierung erfolgt sein (25). Das neueste Modell ist die CoreValve™ Evolut™ Pro. Durch eine zusätzliche Ummantelung mit Schweineperikard ist die Rate an paravalvulären Leckagen (PVL) sehr gering (26). Alle Klappen der CoreValve™ Reihe werden nur für den TF Zugang verwendet.

Die Engager™ Klappenprothese, ebenfalls von Medtronic, ist auch selbstexpandierend, allerdings nur für den TA-Zugang geeignet. Sie gibt es aktuell nur in der Größe von 26 mm (27).

Die Klappen der Firma *Edwards Lifesciences* (Irvine, USA) sind Ballon-expandierende Klappen. Diese Modelle gehören zur SAPIEN-Reihe. Sie können sowohl für die TF als

auch für die TA TAVI verwendet werden. In dieser Studie wurde der größte Teil der TA Patienten mit den SAPIEN Klappenprothesen behandelt. Die erste Generation ist in den Größen 23 mm und 26 mm verfügbar, die zweite Generation, SAPIEN XT, zusätzlich in 29 mm. Durch Veränderung der Geometrie und einem insgesamt verkleinerten System wurden geringere vaskuläre Komplikationsraten erreicht (28). Die nachfolgende Klappengeneration heißt SAPIEN 3. Durch ein verbessertes Zugangssystem ist der notwendige Durchmesser des Zugangsgefäßes geringer als beim Vorgänger. Außerdem treten durch eine zusätzliche Ummantelung der Klappenprothese weniger PVL auf (29). Die neueste Generation, die SAPIEN 3 Ultra, hat eine größere ummantelte Fläche. Dadurch konnte die Rate an PVL noch weiter gesenkt werden (30).

Der Vollständigkeit halber sei noch die ACURATE neo™ der Firma *Boston Scientific* (Marlborough, USA) genannt. Auch dabei handelt es sich um eine selbstexpandierende Klappe. Diese kann für den TA und den TF Zugangsweg verwendet werden (31).

1.2.2 Komplikationen

Die Intervention einer TAVI birgt einige Risiken. Diese Komplikationen wurden vom *Valve Academic Research Council* (VARC) für eine bessere Vergleichbarkeit standardisiert (32). Für diese Studie wurde die zweite Fassung der Kriterien verwendet. Eine genau Auflistung und Definition dieser VARC-2-Kriterien findet sich in Kapitel 2.2.3. Die häufigsten Komplikationen stellen PVL, Herzrhythmusstörungen (v.a. atrioventrikuläre Überleitungsstörungen und VHF) sowie Gefäßkomplikationen (v.a. Blutungen oder Aneurysmen) dar (33). Die Rate an mindestens moderater PVL liegt laut einer Untersuchung des *German Aortic Valve Registry* (GARY) aus dem Jahr 2014 bei 7,3 % (34). Aus diesen Daten geht auch hervor, dass eine Implantation eines Herzschrittmachers bei knapp einem Viertel der Patienten nötig ist. VHF besteht bei 25 – 50 % der Patienten bereits vor TAVI, die Wahrscheinlichkeit für ein neu auftretendes VHF liegt bei bis zu 30 % (35). Bei knapp 16 % kommt es zu einer Gefäßkomplikation (34). Durch technische Verbesserungen der Prothesen, kleinere Gefäßschleusen sowie zunehmende Erfahrung der Implantierenden konnten die Komplikationsraten gesenkt werden. So liegt laut einer Untersuchung des GARY aus 2018 die Rate an mindestens moderater PVL bei 4,3%, einen Schrittmacher benötigen 18,1 % der Patienten, vaskuläre Komplikationen treten bei 7,8 % der Patienten auf (36). Auch die Mortalität ist in den letzten Jahren gesunken, wie die PARTNER Studien zeigen. Neben technischen Neuerungen und größerer Erfahrung spielt dabei auch ein

verändertes Patientenkollektiv eine Rolle. Die PARTNER B Studie zeigt die Überlegenheit der TAVI gegenüber einer konservativen Therapie bei Patienten, die nicht operabel sind. Die Mortalität innerhalb von einem Jahr nach der Intervention wird dort mit 30,7 % beziffert, nach 30 Tagen liegt diese bei 5,0% (37). In den PARTNER 2 und 3 Studien, die mit Patienten mit intermediärem (STS-Score: 4-8 %) und niedrigem (STS-Score: < 4 %) präinterventionellem Risiko durchgeführt wurden, wird die Mortalität mit 3,9% innerhalb des ersten Monats und 12,3% nach einem Jahr, respektive 0,4 % im ersten Monat und 1,0% im ersten Jahr angegeben (23, 38). Auch die Daten aus GARY zeigen eine ähnliche Mortalität: 17,5 % der Patienten mit intermediärem Risiko versterben innerhalb von einem Jahr nach der Intervention (36). Ein Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA), in der Folge zusammengefasst als *Stroke*, stellt eine potenziell schwerwiegende Komplikation dar. Innerhalb von einem Jahr erleiden zwischen 2 % und 10 % der Patienten einen *Stroke*, etwa 50 % – 80 % davon treten innerhalb der ersten 30 Tage nach der Intervention auf (23, 24, 36, 39). Im Rahmen einer TAVI kann es zu einer *acute kidney injury* (AKI), also einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion, kommen, die ggf. eine Dialyse notwendig macht. Gründe dafür sind insbesondere die Verwendung von Kontrastmittel sowie eine veränderte Hämodynamik während der Implantation (40). Im Patientenkollektiv mit intermediärem Risiko liegt die Häufigkeit einer AKI in der PARTNER 2 Studie in den ersten 30 Tagen bei 1,3 %, laut GARY benötigen ca. 2 % der Patienten eine Dialyse während des stationären Aufenthalts (36, 38). Nach einem Jahr liegt die Rate an dialysepflichtigen Patienten zwischen 0,2 % und 5 % (23, 39).

1.3 Bedeutung des Zugangswegs

Der TF Zugang ist heute mit großem Abstand der häufigste (vgl. Kapitel 1.1.5.2). Aufgrund der erweiterten Indikation der TAVI auch für Patienten mit niedrigem operativem Risiko und des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass diese in den kommenden Jahren einen noch größeren Stellenwert haben wird als heute. Daher lohnt sich die Betrachtung eines alternativen Zugangsweges. Der TA Zugang wird immer in ITN durchgeführt. Diese geht mit einer erhöhten Rate an postprozeduralen Komplikationen wie längerem Klinikaufenthalt, höherem Bedarf an Katecholaminen und erhöhtem Transfusionsbedarf einher (41). Im Durchschnitt rauchen TA Patienten häufiger und leiden häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen wie pAVK, cerebraler arterieller Verschlusskrankheit (cAVK), KHK und aHT als TF Patienten, was sich in erhöhten

Risikoscores niederschlägt (42, 43). Im direkten Vergleich ist die Mortalität entsprechend erhöht (42, 43). Einige Studien nutzen daher *Propensity score matching* (PSM) um Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen herzustellen, randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind selten. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014 kommt zu dem Ergebnis, dass die Mortalität nach 30 Tagen in der TF Gruppe geringer ist, nach einem Jahr aber kein Unterschied besteht (44). Dabei ist zu beachten, dass auch aufgrund des frühen Beobachtungszeitraums von 2009 bis 2012 alle Studien, die in diese Metaanalyse aufgenommen wurden, Hochrisikokollektive betrachten. Eine neue Metaanalyse aus 2021 fasst 19 Studien zusammen, die den TA und den TF Zugangsweg vergleichen. In diese Analyse gingen auch Studien ein, in denen Patienten mit intermediärem Risiko eingeschlossen wurden. Dabei zeigte sich nach Risikoadjustierung eine erhöhte Mortalität im TA Kollektiv, sowohl nach 30 Tagen als auch nach einem Jahr (40). Einen Vergleich des Niedrigrisikokollektivs nahmen Veulemans et al. vor. Darin zeigt sich in der 30 Tage Mortalität kein statistisch signifikanter Unterschied. Nach einem Jahr ist die Mortalität in der TA Gruppe mit 20 % doppelt so hoch wie in der TF Gruppe. Aufgrund der kleinen Stichprobe von 50 Patienten pro Zugangsweg zeigt sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied (45).

Bezüglich der vaskulären Komplikationen ist besonders die Anzahl an *major* oder *life-threatening* Blutungen (gemäß der VARC-2 Kriterien, siehe Kapitel 2.2.3) bei TA Patienten in den ersten 30 Tagen erhöht (40). Veulemans et al. finden im 1-Jahres Zeitraum keinen signifikanten Unterschied in der Blutungshäufigkeit (45).

Die Rate an *Strokes* ist für beide Zugangswege gleich, sowohl für den Zeitraum von 30 Tagen als auch nach einem Jahr (40, 44), sodass der theoretische Vorteil einer fehlenden Manipulation entlang der Aorta im TA Verfahren nicht zu einer geringeren Inzidenz an *Strokes* widerspiegelt.

Im Rahmen einer TA TAVI kommt es, trotz der typischerweise geringeren Menge an Kontrastmittel (46), häufiger zu einer AKI als nach einer TF TAVI (40). Einer der möglichen Gründe dafür ist die höhere Anzahl an Blutungen, da die Transfusion von Blutprodukten sowie die Verwendung von Katecholaminen unabhängige Risikofaktoren für eine AKI sind (47). Nach sechs Monaten findet sich kein Unterschied mehr in der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (48).

Ein permanenter Schrittmacher muss nach TA TAVI seltener implantiert werden als nach TF TAVI (40), was auch darin bedingt ist, dass für TA TAVIs Ballon-expandierende

Klappen verwendet werden, welche mit einem geringeren Risiko für relevante AV-Überleitungsstörungen einhergehen (49).

Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass das TA Kollektiv präinterventionell eine höhere Morbidität verzeichnet. Auch nach Risikoadjustierung weist es tendenziell eine höhere Mortalität auf, und Komplikationen wie schwere Blutungen und AKI kommen häufiger vor als im TF Kollektiv. Die Rate an *Strokes* ist vergleichbar, Schrittmacher müssen seltener implantiert werden.

1.4 Medikamentöse Therapie nach TAVI

1.4.1 Grundsätzliche Überlegungen

Eine häufige und potentiell schwerwiegende thromboembolische Komplikation nach einer TAVI ist ein *Stroke* (Inzidenz ca. 2 – 10 % innerhalb von einem Jahr) (50). Man unterscheidet in dessen Genese verschiedene Zeiträume mit jeweils eigenen pathophysiologischen Mechanismen, für die es unterschiedliche medikamentöse Strategien zur Prophylaxe bedarf.

Die akute Phase bezeichnet den Zeitraum der ersten 24 Stunden nach der Intervention. Mindestens die Hälfte der *Strokes*, die in den ersten 30 Tagen auftreten, treten während dieses Zeitraums auf (51). Während der Intervention erfolgt eine mechanische Manipulation an der verkalkten AK und der Aorta. Bei etwa 75 % der Patienten findet man in einem mechanischen Filter im Bereich des *Truncus brachiocephalicus* und der linken *A. carotis communis* embolisches Material, das aus der AK oder der Aorta stammt. (52). Passend dazu findet man auch bei Patienten ohne fokal-neurologische Symptomatik nach TAVI in einer cerebralen MRT bei ungefähr zwei Dritteln aller Patienten neue Läsionen (53). Aufgrund der mechanischen Genese dieser *Strokes* sind diese durch eine postinterventionelle medikamentöse Therapie nur schwierig zu verhindern, erste Studien zeigen einen möglichen Nutzen von mechanischen Filtern zur Prophylaxe früher *Strokes* (54).

Nach den ersten 24 Stunden beginnt die subakute Phase, sie dauert bis 30 Tage nach der Intervention. Das Risiko für einen *Stroke* nimmt hier kontinuierlich ab. In diesem Zeitraum ist neu aufgetretenes Vorhofflimmern der wichtigste Risikofaktor für einen *Stroke* (51, 55), die Prophylaxe besteht dann aus OAK (14). Der TA Zugangsweg ist ein unabhängiger Risikofaktor für neu aufgetretenes VHF, was erklären könnte, warum trotz

der geringeren mechanischen Manipulation während der Intervention die Rate an Schlaganfällen nicht geringer ist (55).

Die Phase ab 30 Tagen nach TAVI wird als Spätphase bezeichnet. Dort erreicht das Risiko für einen *Stroke* ein Plateau, nach etwa drei Monaten ist das Risiko vergleichbar mit dem von Menschen ohne TAVI (56). Risikofaktoren sind in diesem Zeitraum vor allem patientenbezogene Parameter wie Alter, Z.n. *Stroke*, pAVK oder chronisches Vorhofflimmern (55).

Ein weiterer Mechanismus der TAVI-bedingten *Strokes* ist die Ablagerung von thrombotischem Material am Gerüst der Klappenprothese, besonders innerhalb der ersten drei Monate, da es diese Zeit braucht, bis die Klappenprothese mit Endothel überzogen ist (57). Dieser Mechanismus spielt in allen genannten Zeiträumen eine Rolle, er stellt ein kontinuierliches Risiko dar. Um Ablagerungen am Klappengerüst zu verhindern, werden Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) verwendet (58).

Der Reduktion von *Strokes* durch antithrombotische Medikamente steht ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber. Blutungen sind ein unabhängiger Risikofaktor für einen längeren Krankenhausaufenthalt, AKI und eine erhöhte Mortalität, besonders falls Transfusionen nötig sind (47, 59, 60). Studien, die sich mit der Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Blutungen befassen, werden im Verlauf dieses Kapitels dargestellt.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Häufigkeit von *Strokes* in der Akutphase durch postinterventionelle TAH oder OAK kaum beeinflusst werden kann. Zur Prophylaxe von thrombotischen Ablagerungen an der Klappe wird TAH verwendet, falls Vorhofflimmern besteht, kommt OAK zum Einsatz. Entsprechend ist bei der Frage nach der richtigen antithrombotischen Medikation zu unterscheiden, ob Patienten eine Indikation für eine OAK haben oder nicht. Daher wird im Folgenden auch zwischen diesen Gruppen differenziert. Eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen aus einem Konsensusdokument der ESC (61) gibt Abbildung 1. Eine detaillierte Beschreibung folgt in den nächsten Abschnitten.

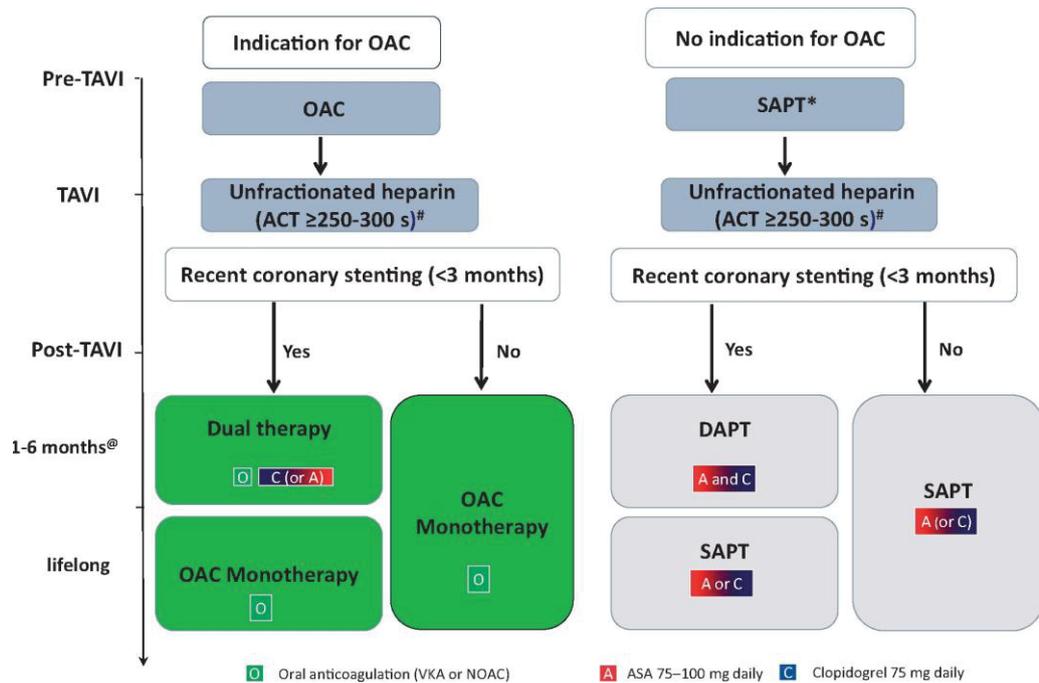


Abbildung 1: Darstellung der medikamentösen Therapie vor, während und nach TAVI

Originalabbildung aus (61), verwendet mit Genehmigung durch Copyright Clearance Center's RightsLink® service. ACT: activated clotting time, ASA: Acetylsalicylsäure, DAPT: Doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, NOAC: Neue orale Antikoagulantien, SAPT: einfache Thrombozytenaggregationshemmung, VKA: Vitamin-K-Antagonist. *: Low-dose Clopidogrel oder Acetylsalicylsäure, #: Bivalirudin bei heparin-induzierter Thrombozytopenie, @: Zeitspanne in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko.

1.4.2 Patienten ohne Indikation für eine OAK

In den Leitlinien von 2017 gibt es eine Empfehlung der Klasse IIa („*should be considered*“) für eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DAPT) für drei bis sechs Monate nach TAVI, gefolgt von einer lebenslänglichen, einfachen Thrombozytenaggregationshemmung (SAPT) (62). Die Empfehlung zur lebenslangen SAPT besteht auch in der neuesten Version der Leitlinie von 2021, eine DAPT hingegen wird nicht mehr erwähnt (14). Eine Meta-Analyse aus 2018, die SAPT und DAPT vergleicht, kommt zu dem Ergebnis, dass unter DAPT das Risiko signifikant erhöht ist, schwere Blutung zu erleiden, aber sich das Risiko für einen *Stroke* oder die Mortalität zwischen diesen beiden Gruppen nicht unterscheidet (63). Auch die POPular TAVI A Studie, eine RCT von Brouwer et al. aus dem Jahr 2020, unterstützt diese Erkenntnis (58). In dieser wurde bei Patienten ohne Indikation für OAK entweder eine SAPT oder DAPT nach der TAVI initiiert. Zwischen den Zugangswegen (ca. 90 % TF und ca. 10 % TA) wird in Subgruppenanalysen unterschieden. In Bezug auf den primären Endpunkt Blutungen nach einem Jahr ist die Monotherapie überlegen, sowohl in der Gesamt- als auch in der TF Kohorte. Numerisch treten auch in der TA Gruppe Blutungen unter Monotherapie seltener auf (5,3 % vs. 24,2 %), aufgrund der geringen Menge an TA

TAVIs ist dieser Unterschied nicht statistisch signifikant. Beim kombinierten Endpunkt aus Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, nicht-prozedurbezogene Blutung, *Stroke* und Myokardinfarkt (MI) ist in der Gesamtkohorte die Monotherapie überlegen, gleiches gilt für den TF Zugangsweg. Auch in der TA Kohorte tritt dieser Endpunkt unter Monotherapie seltener ein (10,5 % vs. 27,3 %), aber erneut ist diese Differenz nicht statistisch signifikant. Bezüglich *Stroke* zeigt sich kein Unterschied zwischen SAPT und DAPT, eine Subgruppenanalyse nach Zugangsweg liegt nicht vor.

Diese Ergebnisse und die daraus resultierende Empfehlung zur lebenslänglichen SAPT bezieht sich allerdings auf Patienten, die keine Koronarintervention in den drei Monaten vor TAVI hatten. Normalerweise empfiehlt die Leitlinie nach dem Einbringen von Stents in die Koronararterien eine DAPT für sechs Monate bei chronischem und für 12 Monate bei akutem Koronarsyndrom; bei hohem Blutungsrisiko kann diese Zeit auf ein bis drei Monate bzw. drei bis sechs Monate verkürzt werden (64). Im aktuellen Konsensusdokument der ESC zur antithrombotischen Therapie wird aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos nach TAVI die verkürzte Zeitspanne für eine DAPT (ein bis sechs Monate) nach Koronarintervention empfohlen (61) (vgl. Abbildung 1).

Die GALILEO Studie untersucht, ob Rivaroxaban, welches zur Gruppe der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) gehört, auch bei Patienten, die keine andere Indikation für eine OAK haben, thromboembolische Komplikationen nach TAVI verhindern kann. Verglichen wird Rivaroxaban, welches in den ersten drei Monaten in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) verabreicht wurde, mit einer DAPT, die nach drei Monaten auf eine SAPT umgestellt wurde. In der Rivaroxaban-Gruppe treten sowohl Blutungen als auch thromboembolische Komplikationen häufiger auf, die Mortalität ist ebenfalls erhöht (65). Die ATLANTIS-Studie vergleicht in einem Studiendarm das NOAK Apixaban mit SAPT/DAPT (66). Der andere Studienarm vergleicht das NOAK Apixaban mit VKA und wird in Kapitel 1.4.3 besprochen. Einschränkend zu den im Folgenden dargestellten Ergebnissen gilt es zu erwähnen, dass das Studiendesign auf einer *Power*-Analyse beruht, die für das Gesamtkollektiv durchgeführt wurde. Dabei wird Apixaban mit dem „*standard of care*“ verglichen, was bedeutet, dass nicht unterschieden wird, ob Patienten eine Indikation für OAK haben oder nicht. In dieser globalen Analyse findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Apixaban und dem *standard of care* nach einem Jahr. Die Ergebnisse der beiden Studienarme als Subgruppenanalysen sind *underpowered* um Unterschiede zwischen Apixaban und SAPT/DAPT respektive Apixaban und VKA zu zeigen. Trotzdem werden die Ergebnisse in der Folge dargestellt, da sie inhaltlich relevant

sind. Die Ergebnisse des Studienarms, der Apixaban und SAPT/DAPT vergleicht zeigen in eine ähnliche Richtung wie die der GALILEO Studie: Nach einem Jahr ist die Mortalität in der Apixaban-Gruppe erhöht. Die Häufigkeit von schweren Blutungen (*major* und *life-threatening* gemäß VARC-2 Kriterien) ist vergleichbar in beiden Gruppen. Gleiches gilt für Myokardinfarkte und *Strokes*, obwohl unter Apixaban seltener Klappenthrombosen auftreten (66). Der Effekt von Klappenthrombosen auf das klinische *Outcome* ist noch nicht geklärt (67). Einige Studien weisen bei Vorliegen einer Klappenthrombose auf eine erhöhte Rate an thromboembolischen Komplikationen hin (68, 69). Diese Assoziation besteht in der GALILEO und der ATLANTIS Studie nicht. Bei Patienten mit NOAK lagen seltener Klappenthrombosen vor, thromboembolische Komplikationen waren allerdings nicht seltener als bei den Vergleichsgruppen ohne OAK (65, 66).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei Patienten ohne Indikation für OAK im Regelfall eine SAPT lebenslang verordnet werden sollte. Bei vorheriger Koronarintervention ist eine DAPT für ein bis sechs Monate sinnvoll. Eine OAK wird trotz der geringeren Anzahl an Klappenthrombosen nicht empfohlen.

1.4.3 Patienten mit Indikation für eine OAK

In der Leitlinie der ESC wird eine OAK nur für Patienten empfohlen, bei denen eine von der TAVI unabhängige Indikation dafür vorliegt (14). Man unterscheidet bei OAK grundsätzlich zwischen VKA und NOAK. Zu den VKA gehören in erster Linie Warfarin und Phenprocoumon, die über ihre antagonistische Wirkung gegenüber Vitamin K zu einer verminderten Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X führen und so antikoagulativ wirken (70). Die Therapie mit VKA muss regelmäßig anhand der *International Normalized Ratio* (INR) kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass die Antikoagulation im therapeutischen Bereich (INR 2-3) ist (71). Darunter ist die antikoagulative Wirkung gering, darüber das Blutungsrisiko erhöht (71). Zu den NOAKs gehören die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sowie der direkte Thrombinhemmer Dabigatran. Diese benötigen kein Monitoring und interagieren weniger mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln als VKA (71). Der häufigste Grund für eine OAK nach TAVI ist Vorhofflimmern. (72). Weitere Indikationen für eine OAK sind Thrombosen, Lungenembolien sowie mechanische Herzklappen (71).

In dieser Gruppe müssen zwei Aspekte betrachtet werden:

1. Ist zusätzlich zur OAK eine TAH nötig?
2. Welche OAK ist die beste Wahl nach TAVI?

Zu 1.: Die POPular TAVI B Studie von Nijenhuis et al. ist eine RCT, in der Patienten mit vorbestehender OAK (NOAK oder VKA) nach TAVI entweder eine OAK Monotherapie oder für drei Monate zusätzlich Clopidogrel erhielten (73). Dazu liegen auch Subgruppenanalysen, die zwischen TF (ca. 90 %) und TA Zugang (ca. 10 %) unterscheiden, vor. Die Monotherapie ist mit einem geringeren Risiko für Blutungen innerhalb von einem Jahr postinterventionell verbunden, sowohl bei der Gesamtzahl der Blutungen als auch bei den nicht-prozedurbezogenen Blutungen. Diese Verteilung findet sich auch in der TF Gruppe. In der TA Gruppe gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der größte Teil der Blutungen trat im ersten Monat auf. Die Häufigkeit von *Strokes* unterscheidet sich bei beiden medikamentösen Regimen nicht, eine Analyse nach Zugangsweg ist dafür nicht erfolgt. Im kombinierten Endpunkt aus Tod aufgrund von kardiovaskulären Ursachen, nicht-prozedurbezogener Blutung, einem *Stroke* und MI ist die Monotherapie der zusätzlichen Gabe von Clopidogrel überlegen. Dieses Ergebnis gilt auch für die TF Gruppe, in der TA Kohorte gibt es keinen signifikanten Unterschied (73). Passend zu diesen Ergebnissen wird in einem Konsensdokument der *European Society of Cardiology* (ESC) zur antithrombotischen Therapie nach TAVI eine alleinige Therapie mit OAK empfohlen (61). Nur wenn im Zeitraum von drei Monaten vor TAVI eine Koronarintervention stattgefunden hat, wird eine zusätzliche Gabe von Clopidogrel empfohlen. Diese sollte aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos für eine möglichst kurze Zeit (Minimum ein Monat, Maximum sechs Monate) verabreicht werden (61). Von einer *Triple*-Therapie, also der Kombination aus DAPT und OAK wird in einem Positionspapier der *Canadian Cardiovascular Society* aufgrund des hohen Blutungsrisikos generell abgeraten (74). Die aktuelle Empfehlung der ESC ist etwas weniger restriktiv. Für Patienten mit einer Indikation für OAK und hohem thromboembolischen Risiko nach einer Koronarintervention kann eine *Triple*-Therapie für maximal einen Monat angewandt werden (61). Aktuell noch nicht abgeschlossen ist die AVATAR-Studie, eine RCT in der OAK Monotherapie verglichen wird mit der Kombination aus OAK und ASS.

Kurz zusammengefasst lässt sich festhalten, dass bei Patienten mit einer Indikation für eine OAK eine zusätzliche Therapie mit TAH nur bei vorheriger Koronarintervention sinnvoll ist.

Zu 2.: Im Allgemeinen wird für Patienten, die unter Vorhofflimmern leiden, die Verwendung von NOAKs empfohlen, da diese ein besseres Risiko-Nutzen-Profil aufweisen (75). So ist das Risiko für ischämische *Strokes* und andere thromboembolische Komplikationen sowie für intrakranielle Blutungen geringer. Auch die Gesamtmortalität ist unter NOAK-Therapie geringer. Die Rate an schweren Blutungen ist vergleichbar, gastrointestinale Blutungen treten unter NOAK häufiger auf als unter VKA (75). Diese Ergebnisse entstanden allerdings in einem anderen Patientenkollektiv. In diesem haben nur wenige Patienten biologische Herzklappen, die Patienten sind etwa zehn Jahre jünger, und es herrscht eine geringere Prävalenz von Herzinsuffizienz als bei TAVI Patienten (72). Ein Vergleich von Edoxaban und VKA für zwei Jahre nach TAVI findet in der ENVISAGE-Studie, einer RCT, statt (72). Dabei wurden nur Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen. Edoxaban ist VKA dabei in Bezug auf den kombinierten Endpunkt aus Tod, MI, ischämischer Schlaganfall, Klappenthrombose und *major* Blutung nicht unterlegen. Beim primären Sicherheitsendpunkt *major* Blutungen ist Edoxaban unterlegen, was vor allem in gehäuften gastrointestinalen Blutungen begründet liegt. Die Mortalität ist bei beiden Therapieregimen vergleichbar (72). Der zweite Studienarm der ATLANTIS Studie vergleicht Apixaban mit VKA (66). Die Autoren zeigen, dass zwischen den beiden Medikamenten kein Unterschied in Bezug auf Komplikationen nach einem Jahr besteht. Untersucht wurden dabei Mortalität, Blutungen, thromboembolische Komplikationen sowie Klappenthrombosen. (66). Dabei sei nochmal auf die oben beschriebene Problematik der fehlenden *Power* hingewiesen. Eine dänische Registerstudie weist keinen signifikanten Unterschied zwischen NOAK und VKA in Bezug auf thromboembolische Komplikationen, Blutungen oder Mortalität nach (76). In einer Registerstudie aus Deutschland ist das Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Mortalität, MI und *Stroke* nach einem Jahr in der NOAK Gruppe erhöht, Blutungen treten ähnlich häufig auf (77).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass weder zwei RCTs noch zwei große Registerstudien einen Vorteil von NOAK gegenüber VKA bei TAVI Patienten zeigen. Entsprechend wird weder in der Leitlinie noch im Konsensdokument der ESC eine Empfehlung zur optimalen OAK ausgesprochen (14, 61).

1.5 Ziele der Arbeit

Die TAVI stellt eine sichere Therapie der hochgradigen AS dar. Sowohl die Ergebnisse im Niedrigrisikokollektiv als auch die demographische Entwicklung lassen erwarten, dass

in den kommenden Jahren noch mehr Patienten als bisher mittels TAVI behandelt werden. Umso wichtiger erscheint es, die optimale medikamentöse Therapie für jeden Patienten bestimmen zu können. Die Abwägung zwischen der Prophylaxe von Thromboembolien und der Gefahr von Blutungen spielt dabei eine entscheidende Rolle. Dabei lassen sich Erkenntnisse, die in anderen Bereichen gewonnen wurden, wie beispielsweise die Überlegenheit von NOAK gegenüber VKA bei VHF nicht ohne Weiteres auf TAVI Patienten übertragen. Die optimale antithrombotische Medikation ist derzeit ein noch zu erforschendes Thema. Die Ergebnisse einiger RCTs werden in naher Zukunft erwartet. Diese sind methodisch hochwertig und bieten eine gute Grundlage für Therapieentscheidungen. Allerdings findet sich in der Klinik oft ein etwas anderes Patientenkontinuum, da für RCTs eine Vorselektion stattfindet.

In dieser Untersuchung soll mittels *real-world* Daten aus einem großen Zentrum retrospektiv die Häufigkeit von Komplikationen im Zeitraum von 30 Tagen bis einem Jahr nach TAVI quantifiziert werden und Risikofaktoren dafür benannt werden. Dabei soll insbesondere der Einfluss der medikamentösen antithrombotischen Therapie beurteilt werden.

Wie bereits oben beschrieben, wird es auch in der Zukunft wichtig bleiben, Alternativen zum TF-Zugangsweg anzubieten. Eine Unterscheidung zwischen TF und TA findet beispielsweise in den PARTNER Studien I und II statt, in der das *Outcome* nach TAVI mit dem operativen AKE verglichen wird. Dabei liegt der Fokus aber auf dem Vergleich zum operativen Ansatz und nicht auf dem Vergleich zwischen den Zugangswegen bei TAVI. Die genannten Studien, die sich mit der optimalen antithrombotischen Therapie beschäftigen, wurden entweder ausschließlich oder vornehmlich an TF Patienten durchgeführt. In den POPular TAVI Studien A und B finden sich in den Appendizes Subgruppenanalysen, die TF und TA vergleicht. Diese Studien sind aber nicht dafür ausgelegt einen Unterschied zwischen den Zugangswegen darzustellen. Da der TF Zugang den Hauptanteil an allen Patienten ausmacht, liegen diese Ergebnisse sehr nah an denen der Gesamtkohorte, während in der TA Kohorte aufgrund der kleinen Anzahl an Patienten keine statistisch relevanten Unterschiede festgemacht werden können, trotz numerisch teils deutlichen Unterschieden. Daher soll in dieser Untersuchung auch auf Unterschiede zwischen dem TA und dem TF Zugangsweg in Bezug auf die Komplikationen und die Rolle der antithrombotischen Medikation eingegangen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie und die damit verbundene Erhebung der Daten erfolgte nach Genehmigung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. (Studientitel: „Register zur multimodalen kardialen Bildgebung vor interventioneller Therapie von Klappenerkrankungen“, Studiennummer: 4080, Registrierungs-ID: NCT01805739, 12.12.2012).

Im Rahmen der monozentrischen, retrospektiven Studie wurden alle Patienten erfasst, denen zwischen August 2009 und September 2020 am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) eine TAVI implantiert wurde ($n = 2516$). Für die Auswertung wurden alle Patienten ausgeschlossen, die sich bereits einem Aortenklappenersatz, sowohl chirurgisch als auch durch TAVI, unterzogen hatten ($n = 84$). Außerdem wurden alle Patienten, bei denen die postinterventionelle Medikation nicht eindeutig bestimmt werden konnte, ausgeschlossen ($n = 17$). Dies war zumeist der Fall, wenn Patienten während oder kurz nach der Intervention verstorben sind. Das übrige Patientenkollektiv wurde, in Abhängigkeit vom Zugangsweg, in zwei Gruppen geteilt. Dem größten Teil der Patienten wurde über den transfemorale Zugang eine TAVI implantiert ($n = 2065$). Bei Kontraindikationen gegen eine TF-TAVI wurde durch das interdisziplinäre Herzteam, bestehend aus Kardiologen und Kardiochirurgen, die Indikation für eine TAVI Prozedur über einen transapikalen Zugang gestellt ($n = 350$). Der Einschluss der Patienten in die Studie hatte keinen Einfluss auf die Behandlung der Patienten, sodass eine Benachteiligung durch die Rekrutierung ausgeschlossen ist.

2.2 Datenerhebung

Alle Patienten, die am UKD eine TAVI erhalten haben, werden in einer internen Datenbank aufgenommen. Diese enthält pseudonymisierte, patientenbezogene, prozedurale- und *Follow-Up*-Daten. Unter Verwendung des elektronischen Klinikinformationssystems wurden alle Datensätze der Patienten, die im o.g. Zeitraum eine TAVI erhielten auf Vollständigkeit kontrolliert und bei Bedarf ergänzt.

2.2.1 Präprozedurale Parameter

Zu den präprozeduralen Daten gehörten hauptsächlich anamnestische, klinische und funktionelle Daten. Neben Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) wurden

Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, pAVK, cAVK, arterielle und pulmonale Hypertonie (pHT) sowie eine dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz dokumentiert. Des Weiteren wurden relevante Ereignisse in der Vorgeschichte wie Synkopen, Schlaganfälle und Herzinfarkte erfasst.

Von Interesse war auch, ob bei den Patienten vor der TAVI bereits Operationen an der Aorta, Bypässe oder ein chirurgischer Aortenklappenersatz durchgeführt wurden. Die perkutane Koronarintervention (PCI) sowie deren Zeitpunkt in Relation zur TAVI wurden ebenfalls dokumentiert.

Im Rahmen der apparativen Diagnostik vor TAVI wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: Transthorakale und transoesophageale Echokardiographie (TTE/TEE), HKU, Kardio-CT und -MRT, Elektrokardiographie, Lungenfunktionsprüfung und Sonographie der *Arteriae femorales communes*.

Die bildgebenden Verfahren des Herzens wurden zur Quantifizierung der AÖF, der LVEF, des mittleren und maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe und von Klappenvitien, sowie zur Auswahl der zu implantierenden TAVI durchgeführt. Nicht bei allen Patienten wurden alle Untersuchungen durchgeführt. In der Sonographie der Femoralarterien wurde der Durchmesser auf beiden Seiten gemessen und evaluiert, ob Verkalkungen oder ein geschlängelter Verlauf des Gefäßes, ein sogenanntes *Kinking*, dargestellt werden können.

Die Medikation vor und nach TAVI wurde, mit besonderem Interesse an VKA und NOAK sowie ASS und P2Y12-Antagonisten, dokumentiert.

Komplettiert wurde die präprozedurale Diagnostik durch laborchemische Untersuchungen des Blutes. Hierbei wurden v.a. Nierenfunktionswerte (Creatinin, Harnstoff, eGFR), Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Procalcitonin), herzspezifische Marker (Troponin-T, NT-ProBNP) sowie das Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten) untersucht und dokumentiert. Die gleichen Parameter wurden auch postprozedural erfasst.

Zur Risikoeinschätzung wurden die folgenden Scores erhoben:

- CHA₂DS₂-VASc
- HAS-BLED
- New York Heart Association (NYHA) Klassifikation
- Canadian Cardiovascular Society (CCS) Score
- EuroSCORE

- Logistischer EuroSCORE
- EuroSCORE II
- STS Score

Um die Notwendigkeit einer OAK bei VHF zu evaluieren kann der CHA₂DS₂-VASc-Score genutzt werden. Der Name ist ein englisches Akronym, die enthaltenen Risikofaktoren sind: Chronische Herzinsuffizienz, Hypertonus, Alter ≥ 75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall, vaskuläre Vorerkrankung, Alter 65 – 74 Jahre, weibliches Geschlecht. Für das Vorliegen der Risikofaktoren Alter ≥ 75 Jahre und Schlaganfall werden je zwei Punkte vergeben, für alle anderen je ein Punkt (78). Ab einem Punktwert von 2 bei Männern oder 3 bei Frauen empfiehlt die ESC eine OAK (79).

Der HAS BLED Score wurde als Prädiktor für das Blutungsrisiko für Patienten unter OAK entwickelt. Auch hier handelt es sich um ein englisches Akronym, in diesem Fall für die Risikofaktoren: Hypertension, abnormale Nieren- / Leberfunktion, Schlaganfall, Vorherige Blutungen oder Blutungsneigung, labile INR Werte, Alter > 65 Jahre, Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern sowie Alkoholabusus. Für jeden vorliegenden Risikofaktor wird ein Punkt vergeben. Ab einem Punktwert von 3 geht man von einem hohen Blutungsrisiko aus (80). Dieses stellt keine Kontraindikation für eine OAK dar, jedoch wird die optimale Einstellung der Risikofaktoren sowie eine häufigere Evaluation der OAK empfohlen (79). In der NYHA Klassifikation wird das Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Erschöpfung, Palpitationen) bei verschiedenen Belastungen (von NYHA I: keine Symptome unter alltäglicher Belastung bis NYHA IV: Symptome bereits in Ruhe) erfasst (81). Analog dazu wird im fünfstufigen CCS Score die Einschränkung durch Angina Pectoris Beschwerden im Alltag dargestellt (82).

Der EuroSCORE wurde am Ende der 1990er Jahre entwickelt, um die Mortalität nach kardiochirurgischen Eingriffen vorherzusagen. Dabei gehen neben patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen sowohl kardiale Parameter als auch die Art und Dringlichkeit der Operation in die Wertung ein. Daraus lässt sich ein Punktwert errechnen, anhand dessen das Mortalitätsrisiko der Patienten als gering, intermediär oder hoch eingeschätzt wird (83).

Darauf aufbauend entstand der logistische EuroSCORE. In diesen gehen die gleichen Risikofaktoren ein, allerdings wird das Mortalitätsrisiko eines jeden Patienten mit Hilfe einer logistischen Regression vorhergesagt. Dadurch sollte insbesondere die Vorhersage bei Patienten mit hohem bis sehr hohem Risiko verbessert werden (84).

Da im Laufe des 21. Jahrhunderts die Mortalität sank, obwohl die Patientenkollektive älter und morbider wurden, sagten die alten Modelle eine zu hohe Sterblichkeit voraus. Daher wurde der EuroSCORE überarbeitet und 2012 der EuroSCORE II publiziert. Dabei wurden in geringem Ausmaß andere Risikofaktoren verwendet und die Gewichtung der Risikofaktoren neu bewertet (85). Die verschiedenen Varianten des EuroSCORE wurden mit Hilfe der Website <http://euroscore.org/calc.html> berechnet.

Auch der STS Score erlaubt eine Schätzung des Mortalitätsrisikos nach kardiochirurgischen Operationen. Er unterscheidet sich vom EuroSCORE u.a. dadurch, dass ein eigenes Regressionsmodell für jede Operation oder deren Kombination vorliegt und deutlich mehr Risikofaktoren erfasst werden. Zusätzlich kann die Wahrscheinlichkeit für weitere unerwünschte Ereignisse wie beispielsweise Nierenversagen vorhergesagt werden (86). In dieser Arbeit wurde nur die Mortalitätsvorhersage genutzt. Der STS Score wurde über die Website <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate> berechnet.

Durch die Gesamtheit der o.g. Scores ergab sich ein differenziertes Bild über die Patienten. Anhand der NYHA und CCS Klassifikation konnte die funktionale Einschränkung der Patienten und die Veränderung nach TAVI beschrieben werden. Die Scores zur Schätzung der Mortalitätsraten wurden nicht für TAVI konzipiert und können keine adäquate Vorhersage bieten (87). Trotzdem werden sie in vielen Studien verwendet und sind ein Baustein der präoperativen Risikobewertung und dienen u.a. zur Abwägung zwischen einem operativen AKE und TAVI (88). Die endgültige Entscheidung über das operative oder interventionelle Vorgehen fällt das aus Kardiologen und Kardiochirurgen bestehende Herzteam. Die in der Konferenz des Herzteams besprochenen Risikofaktoren Gebrechlichkeit, Hochrisikopatient (Logistischer EuroSCORE >20 % und oder STS Score >10 %), Alter (> 80Jahre, bei Hochrisikopatienten > 75J), Malignom, Porzellan oder *Hostile* Aorta und sonstige Risikofaktoren wurden dokumentiert.

2.2.2 Intraprozedurale Parameter

Zu den intraprozedural erfassten Parametern gehörten: Der implantierte Klappentyp und -größe, der Zugangsweg, die Dauer der Prozedur und die Durchleuchtungsdauer, die Menge an Kontrastmittel, die verabreichte Dosis Heparin und Protamin sowie die *activated clotting time* (ACT), die Durchführung einer Ballonvalvuloplastie (BAV), die Frequenzwahl bei Implantation, die Durchführung einer Nachdehnung bei nicht ausreichender Expansion der Klappe sowie der visuell geschätzte Grad der Aortenklappeninsuffizienz (AI) nach Implantation.

2.2.3 Postprozedurale Parameter / Komplikationen

Das *Valve Academic Research Consortium* hat Kriterien zur Bewertung von intra- und postprozeduralen Komplikationen festgelegt. Sie wurden erstmals 2009 und in überarbeiteter Form 2012 als VARC-2 Kriterien publiziert und dienen zur standardisierten Erfassung der Komplikationen und damit der Vergleichbarkeit von Studien (32). Sämtliche intra- und postprozedurale Komplikationen wurden anhand der VARC-2 Kriterien klassifiziert und dokumentiert. In der folgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die Komplikationen entsprechend der VARC-2 Kriterien.

Kategorie	Definition
Mortalität	Kardiovaskulär, inkl. Folgen der Intervention – nicht kardiovaskulär <72h post TAVI - >72h post TAVI
Myokardinfarkt	Periprozdural (<72h post TAVI) – spontan (>72h post TAVI)
Schlaganfall und TIA	Ursache: hämorrhagisch – ischämisch- unbekannt Schweregrad: non-disabling (mRS <2), disabling (mRS > 2)
Blutung	Lebensbedrohlich – major – minor, nach BARC- Kriterien(89)
Akutes Nierenversagen	Grad 1 - 3, nach AKIN Klassifikation(90)
Vaskuläre Komplikationen	Major – minor – Versagen des Verschlusssystemes
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	Neu oder verschlimmert AV Block RSB/LSB Vorhofflimmern Schrittmacher
Andere, TAVI-bezogene Komplikationen	Konversion zu offener OP Ungeplanter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine Koronarobstruktion Ventrikelseptumperforation Schaden/Dysfunktion der Mitralklappe Perikardtamponade Endokarditis Klappenthrombose Klappenfehlpositionierung ViV

Kategorie	Definition
Klappenfunktion	Stenose – Insuffizienz der Klappe Mismatch zwischen Klappe und Patientenanatomie
Lebensqualität	NYHA KCCQ

Tabelle 3: VARC-2 Kriterien

Eigene Darstellung nach (32). AKIN = Acute Kidney Injury Network, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz), LSB = Linksschenkelblock, mRS = modified Rankin Scale (Grad der Behinderung nach einem Schlaganfall; 0 = keine Residuen - 6 = Tod), NYHA = Klassifikation der Herzinsuffizienz in Grad I - IV nach der New York Heart Association, RSB = Rechtsschenkelblock, TIA = Transitorische ischämische Attacke ViV = Valve-in-Valve (Implantation einer zweiten Klappenprothese bei Dysfunktion der ersten)

2.2.4 Follow-Up

Nach erfolgter TAVI wurde allen Patienten erneut Blut entnommen und es wurde eine TTE durchgeführt, jeweils mit den gleichen Untersuchungsschwerpunkten wie im Kapitel 2.2.1 beschrieben.

Die Patienten wurden eingeladen sich nach drei, sechs und 12 Monaten wieder in der Ambulanz zur Verlaufskontrolle erneut vorzustellen.

Dabei wurden folgenden Punkte dokumentiert: NYHA und CCS Stadien, neuer Schlaganfall oder neue TIA, erneute Hospitalisierung, neuer Herzinfarkt, neuer Schrittmacher, Endokarditis, neuer Linksschenkelblock, neue Dialyse, schwerwiegende Blutung, sowie der Herzrhythmus nach EKG. Außerdem wurde bei den Terminen erneut eine TTE durchgeführt.

Falls die Patienten das *Follow-Up* bei einem niedergelassenen Kardiologen durchführen wollten, wurden sie beziehungsweise die Kardiologen gebeten die erhobenen Befunde an das TAVI-Team zu senden.

2.3 TAVI Prozedur

Die Aortenklappenprothesen wurden in der folgenden Technik implantiert:

Transfemorale TAVI:

Die Patienten wurden vor Beginn der Prozedur analgosediert, sodass sie weiterhin selbst atmeten. Nach dem Anschluss ans Monitoring und der Anlage eines externen Defibrillators wurde eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt und die ACT bestimmt. Es wurden daraufhin zwei venöse Schleusen platziert. Eine zur Positionierung eines passageren Schrittmachers zum *pacing* während der Implantation und eine zur Anlage

eines zentralen Venenkatheters (ZVK). Zur Platzierung der arteriellen Schleuse wurde die *cross over* Technik genutzt. Dabei wurde eine AFC punktiert und eine Schleuse eingelegt, über welche Kontrastmittel appliziert wurde, um den Verlauf der kontralateralen AFC darzustellen. Diese wurde nun ebenfalls punktiert zum Anbringen einer Schleuse und eines Gefäßverschlussystems. Diese zweite Schleuse mit Verschlussystem wurde in den meisten Fällen in der rechten Femoralarterie angebracht. Über diese wurde ein Katheter bis zur Aortenklappe retrograd vorgeschoben. Vor der Implantation der Prothese konnte eine BAV durchgeführt werden, bei der mithilfe eines aufblasbaren Ballons unter *rapid pacing* die alten Klappentaschen in Richtung der Gefäßwand verdrängt wurden, um die Positionierung der Klappenprothese zu erleichtern. Die Implantation der Klappenprothese fand unter *rapid* oder *fast pacing* statt, um eine stabile Prothesen-Freisetzung zu garantieren. Beim *rapid pacing* wird mithilfe des passageren Schrittmachers für einige Sekunden eine Herzfrequenz von etwa 200/Minute induziert, um die Ventrikelbewegung zu reduzieren und so die Implantationsbedingungen zu optimieren. *Fast pacing* bedeutet, dass die Herzfrequenz bei etwa 120/Minute liegt. Nach dem Freisetzen der Prothese wurde die Lage sowie die Funktion bzw. das Ausmaß der Aortenklappeninsuffizienz überprüft. Bei stark ausgeprägter paravalvulärer Leckage oder einer Malexpansion der Klappe wurde mittels eines Ballons die Klappenprothese nachgedehnt. Im Falle einer Fehlpositionierung wurde, falls möglich, eine Reposition durchgeführt oder eine weitere Prothese als *valve in valve* (ViV) eingesetzt. Schwere Komplikationen wie eine Verlegung der Koronararterien, ein Perikarderguss oder Blutungen wurden ausgeschlossen. Nachdem die Heparinisierung durch Protamin aufgehoben wurde, wurde der Führungsdraht entfernt. Die Schleusen und der Schrittmacher wurden in der Leiste fixiert und die Patienten wurden im Anschluss auf der Intensivstation überwacht.

Transapikale TAVI

Die TA TAVI wurde in enger Zusammenarbeit mit Kollegen aus der Anästhesie und Kardiochirurgie im Hybrid-OP in ITN durchgeführt. Die vorbereitenden Schritte inklusive der Punktion der Femoralgefäße sind die gleichen wie oben beschrieben. Auch beim transapikalen Zugang wurde ein Katheter bis zur Aortenklappe vorgeschoben, welcher der fluoroskopischen Lagekontrolle der Prothese nach Implantation diente. Die folgenden Schritte führten die Kollegen der Kardiochirurgie aus. Nach einer linksseitigen lateralen *Thorakotomie*, Anlage eines epikardialen Schrittmachers und der Darstellung

des *Apex* wurde dieser in Seldingertechnik punktiert. Über diesen Zugang wurde ein Diagnostikkatheter in der *Aorta descendens* platziert. Eine BAV vor Implantation war auch hier optional. Die Implantation und anschließende Lagekontrolle erfolgten, wie bei TF TAVI beschrieben. Im Anschluss wurde der Katheter über den *Apex* entfernt, es erfolgte ein Verschluss mit Tabaksbeutelnähten, Anlage einer Thoraxdrainage und Verschluss der *Thorakotomie*. Das postinterventionelle Prozedere verlief, wie bei TF TAVI beschrieben. Verwendet wurden die in Tabelle 4 dargestellten Klappenprothesen.

Modell	Gesamtanzahl	Für TF TAVI	Für TA TAVI
CoreValve <i>Medtronic</i>	1650	1650	0
1. Generation	392	392	0
Evolut R	1156	1156	0
Evolut Pro	102	102	0
Sapien <i>Edwards Lifesciences</i>	724	402	322
XT	131	29	102
3	593	373	220
Engager <i>Medtronic</i>	26	0	26
JenaValve <i>JenaValve Technology</i>	2	0	2
Acurate neo <i>Boston Scientific</i>	13	13	0

Tabelle 4: Implantierte Klappenprothesen.

Dargestellt sind die absoluten Zahlen der implantierten Prothesen, aufgeteilt nach Zugangsweg. Zusätzlich sind die verschiedenen Generationen der Klappenprothesen aufgelistet. In Kursiv dargestellt sind die Firmen, die die jeweiligen Klappenprothesen herstellen.

Nach Implantation einer TAVI, unabhängig vom Zugangsweg, ist eine gerinnungshemmende Therapie notwendig, um die Bildung von Thromben an der Prothese zu verhindern. Die Standardbehandlung bestand aus einer DAPT mittels ASS und einem P2Y₁₂-Hemmer (z.B. Clopidogrel) für drei bis sechs Monate, gefolgt von einer lebenslangen Monotherapie mit ASS. Bei zusätzlich bestehender Indikation für eine OAK, wie z.B. bei Vorhofflimmern, wurde diese verabreicht. Dabei wurde individuell abgewogen, ob neben der OAK eine duale, einfache oder keine antithrombozytäre Therapie indiziert war. In Einzelfällen wurde von den Standardempfehlungen abgewichen, bspw. bei vorliegenden Allergien gegen Medikamente oder vorheriger PCI.

2.4 Studienendpunkte

Um die verschiedenen medikamentösen Regime und die Zugangswege miteinander vergleichen zu können, wurden für den Zeitraum von 30 Tagen nach TAVI bzw. ab der Entlassung, bis zu einem Jahr die folgenden Endpunkte gewählt: Mortalität, schwere Blutungen (*Major* oder *life-threatening* nach VARC-2), *Stroke* sowie eine neue Dialyse. Außerdem wurden diese aufgrund von niedrigen Inzidenzen in zwei kombinierten Endpunkten zusammengefasst. Da die Mortalität in der Inzidenz deutlich dominierte, flossen in den kombinierten Endpunkt II alle einzelnen Endpunkte ein, während im kombinierten Endpunkt I sich aus Blutungen, *Stroke* sowie neuer Dialyse zusammensetzte.

2.5 Statistik

Aufgrund der retrospektiven Betrachtung der Patienten konnte keine Randomisierung stattfinden. Um den Einfluss des Zugangsweges oder der Medikation besser beurteilen zu können, wurde die Verwendung von PSM versucht. Dabei wurden Paare von TA und TF TAVI Patienten gebildet, die ein ähnliches Risikoprofil aufwiesen. Da deutlich weniger Patienten eine TA als eine TF TAVI erhielten, wurden jedem TA Patienten vier TF Patienten zugeteilt, um eine größere Stichprobe zu erhalten. Zwar konnten für jeden TA Patienten vier TF Patienten gefunden werden, es lagen aber trotzdem statistisch signifikante Unterschiede in den Kategorien Geschlecht, Alter, pulmonale Hypertonie und Zustand nach kardialen Operationen vor. Daher fiel die Entscheidung gegen das PSM. Zur Auswertung wurden dann stattdessen binär logistische und Cox-Regressionen verwendet, da die Ergebnisse dabei nach den gewählten Parametern adjustiert werden konnten. Diese Analyse erfolgte zuerst uni-, dann multivariat. Die dazu gehörigen statistischen Maße sind das Odds Ratio (OR) für die binär logistische und das Hazard Ratio (HR) für die Cox-Regression. Aus den Parametern, die auch in den multivariaten Regressionen als signifikant bezeichnet wurden, wurde ein Score gebildet. Dafür wurde die Anzahl der vorliegenden Risikofaktoren addiert. Um die GFR besser in den Score integrieren zu können, wurde sie in eine dichotome Variable umkodiert. Dafür wurde mittels *Receiver operating characteristic* (ROC) und dem maximalen Youden-Index ($J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$) ein *Cut-off*-Wert festgelegt. Lag die GFR der Patienten darunter, wurde dies als Risikofaktor angesehen. Die Qualität der Vorhersage des Scores wurde ebenfalls mittels ROC und dem dazugehörigen statistischen Maß *Area under the curve* (AUC) bewertet. Anhand des maximalen Youden-Index wurde ein *Cut-off*-Wert

für den Score festgelegt, um in eine Hoch- (HR) und Niedrigrisiko-Gruppe (NR) zu unterscheiden. Schlussendlich wurden die als HR und NR eingeschätzten Gruppen miteinander verglichen.

Mortalitätsdaten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven verglichen. Kategoriale Variablen wurden unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Lag die erwartete Häufigkeit in einem der vier Felder eines Chi-Quadrat-Tests unter 5, so wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Für den Vergleich von Mittelwerten wurde der t-Test für unabhängige Stichproben genutzt. Wurden die Voraussetzungen für den Test, wie beispielsweise eine Normalverteilung des untersuchten Merkmals, nicht erfüllt, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Ergebnisse mit $p < 0.05$ wurden als signifikant erachtet. War $p < 0.01$ oder < 0.001 wurde das Ergebnis als sehr, respektive höchst signifikant angesehen. Ergebnisse mit $0.05 \leq p \leq 0.1$ wurden als Trend bezeichnet.

Für alle erhobenen Daten gilt, dass metrische Parameter als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) und kategoriale Parameter als absolute Zahl (n) und als Anteil an der Gesamtkohorte in Prozent (%) angegeben wurden.

Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware *IBM SPSS Statistics 25* (SPSS®, Version 25.1/2, IBM®, Armonk, NY, USA) verwendet

2.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde bis zur endgültigen Niederschrift dieser Dissertation im Zeitraum von März 2020 bis September 2022 durchgeführt. Darüber hinaus publizierte Literatur konnte nicht mehr integriert werden.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektive

3.1.1 *Baseline* Parameter

Es wurden patientenbezogene Faktoren, sowie deren Vorerkrankungen und das Abschneiden in Risikoscores verglichen, um die TA und TF Kohorte zu charakterisieren. Dieser Vergleich einiger präprozeduraler Charakteristika in der TA und TF Gruppe geht aus den Daten der Tabelle 5 hervor. Zu erkennen ist, dass sich die beiden Patientenkollektive in fast allen aufgeführten Kategorien signifikant, und in weiten Teilen sogar höchst signifikant unterschieden. Die Patienten in der TA Gruppe waren jünger (im Mittel $78,5 \pm 6,7$ Jahre vs. $81,1 \pm 6,1$ Jahre in der TF Gruppe, $p < 0,001$) und häufiger männlich ($60,9 \%$ vs. $47,7 \%$, $p < 0,001$). Die Häufigkeit eines bereits erlittenen Schlaganfalls oder einer TIA war in beiden Kohorten etwa gleich (14% im Gesamtkollektiv), ebenso der BMI ($26,7 \text{ kg/m}^2 \pm 4,8$). Ein statistischer Trend zeigte sich in Bezug auf Diabetes Mellitus, der etwas häufiger in der TA Gruppe vorlag ($35,1 \%$ vs. $30,5 \%$, $p = 0,080$). Alle anderen Vorerkrankungen lagen in der TA Gruppe signifikant häufiger vor. Dazu gehörten krankhafte Verkalkungen der Gefäße (vgl. Porzellanaorta, cAVK, pAVK, KHK, Z.n. MI, *Kinking* der AFC), Hypertonie in beiden Kreisläufen (vgl. arterielle und pulmonale Hypertonie) sowie ein chronisches Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer Dialyse ($7,4 \%$ vs. $4,0 \%$, $p = 0,004$). Der Mittelwert der GFR war jedoch in beiden Gruppen annähernd gleich und lag in der Gesamtkohorte bei $55,9 \text{ mL/min}$. Außerdem hatten sich die Patienten der TA Gruppe im Vorfeld häufiger kardialen Operationen unterzogen ($32,3 \%$ vs. $14,2 \%$, $p < 0,001$). Dazu zählten Operationen der Herzklappen, der Aorta und Bypass-Operationen. Beim Vergleich der Gruppen mit Hilfe von funktionalen und Risikoscores zeigte sich bei zwei Parametern kein signifikanter Unterschied. Dies war der Fall bei der Häufigkeit von NYHA Stadium III oder IV ($76,3 \%$ aller Patienten) und beim $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ Score, der im Mittel bei $4,7 \pm 1,2$ lag. Der HAS-BLED Score lag mit einem Mittelwert von $3,1 \pm 0,9$ in der TA Gruppe höher als in der TF Gruppe ($2,9 \pm 0,9$, $p = 0,012$). Die beschriebene erhöhte Morbidität im TA Kollektiv zeigte sich auch in den Scores zur Risiko- und Mortalitätsabschätzung. Im logistischen EuroSCORE ($28,0 \% \pm 16,5$ vs. $24,6 \% \pm 15,7$, $p < 0,001$), dem EuroSCORE II ($9,1 \% \pm 8,5$ vs. $7,2 \% \pm 7,5$, $p < 0,001$) und dem STS-

Score ($7,2 \% \pm 6,6$ vs. $6,1 \% \pm 5,7$, $p < 0,001$) wurden für Patienten der TA Gruppe höhere Werte berechnet.

Präprozedurale Charakteristika	Gesamtkohorte n= 2415	TF n= 2065	TA n= 350	p-Wert
<i>Patientenbezogene Faktoren</i>				
Alter (Jahre), Mean \pm SD	80,7 \pm 6,3	81,1 \pm 6,1	78,5 \pm 6,7	<0,001
Männliches Geschlecht, n (%)	1197 (49,6)	984 (47,7)	213 (60,9)	<0,001
BMI (kg/m ²), Mean \pm SD	26,7 \pm 4,8	26,8 \pm 4,9	26,2 \pm 4,3	0,237
<i>Vorerkrankungen</i>				
Porzellanaorta, n (%)	266 (11,0)	168 (8,1)	98 (28,0)	<0,001
Arterielle Hypertonie, n (%)	2239 (92,7)	1905 (92,3)	334 (95,4)	0,034
Pulmonale Hypertonie, n (%)	1610 (66,7)	1397 (67,7)	213 (60,9)	0,013
Diabetes Mellitus, n (%)	752 (31,1)	629 (30,5)	123 (35,1)	0,080
Vorhofflimmern, n (%)	926 (38,5)	795 (38,6)	131 (37,8)	0,761
cAVK, n (%)	457 (18,9)	344 (16,7)	113 (32,3)	<0,001
pAVK, n (%)	742 (30,7)	498 (24,1)	244 (69,7)	<0,001
Kinking der AFC, n (%)	400 (16,6)	264 (12,8)	136 (38,9)	<0,001
KHK, n (%)	1765 (73,1)	1477 (71,5)	288 (82,3)	<0,001
COPD, n (%)	722 (29,9)	594 (28,8)	128 (36,6)	0,003
Chronische Dialyse, n (%)	108 (4,5)	82 (4,0)	26 (7,4)	0,004
GFR (mL/min)	55,9 \pm 21,4	55,9 \pm 21,1	55,7 \pm 23,2	0,864
Hämoglobin (g/dl)	12,2 \pm 1,8	12,1 \pm 1,8	12,3 \pm 1,8	0,189
Z.n. kardialer OP, n (%)	406 (16,8)	293 (14,2)	113 (32,3)	<0,001
Z.n. Schlaganfall / TIA, n (%)	339 (14,0)	283 (13,7)	56 (16,0)	0,253
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	1090 (45,1)	982 (47,6)	30,9 (108)	<0,001
<i>Scores</i>				
HAS-BLED, Mean \pm SD	2,9 \pm 0,9	2,9 \pm 0,9	3,1 \pm 0,9	0,012
CHA ₂ DS ₂ VASc Score, Mean \pm SD	4,7 \pm 1,2	4,7 \pm 1,2	4,7 \pm 1,2	0,877
NYHA III/IV, n (%)	1843 (76,3)	1582 (76,6)	261 (74,6)	0,407
CCS III/IV, n (%)	309 (12,8)	244 (11,8)	65 (18,6)	<0,001
Logistischer EuroSCORE (%), Mean \pm SD	25,1 \pm 15,8	24,6 \pm 15,7	28,0 \pm 16,5	<0,001
EuroSCORE II (%), Mean \pm SD	7,5 \pm 7,7	7,2 \pm 7,5	9,1 \pm 8,5	<0,001
STS-Score (%), Mean \pm SD	6,3 \pm 5,7	6,1 \pm 5,7	7,2 \pm 6,6	<0,001

Tabelle 5: Vergleich der präprozeduralen Patientencharakteristika, aufgeteilt nach Zugangsweg
 Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) \pm Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentuaalem Anteil (%). BMI = Body Mass Index, cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, CCS = Canadian Cardiovascular Society, COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, KHK = Koronare Herzkrankheit, STS = Society of Thoracic Surgeons, TIA: Transitorische ischämische Attacke, Z.n. = Zustand nach, Z.n. kardialer OP umfasst Operationen an der Aorta, Herzklappen sowie Bypass-Operationen.

3.1.2 Prozedurdaten

Auch in Bezug auf prozedurale Charakteristika wurden die beiden Kohorten verglichen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über einige dieser Parameter. Die Dauer der Prozedur war bei beiden Implantationstechniken vergleichbar (im Mittel 82,5 min ± 36,1). Gleiches galt für die benötigte Menge an Kontrastmittel. Die Durchleuchtungszeit war in der TA Gruppe nur etwa halb so lang wie in der TF Gruppe (9,3 min ± 7,3 vs. 20,2 min ± 8,5, $p < 0,001$). Bei fast allen TA Patienten wurde eine Valvuloplastie vor der Implantation der TAVI durchgeführt, vor der TF TAVI nur in gut der Hälfte der Fälle (97,1 % vs. 54,5 %, $p < 0,001$). Für TA-TAVIs wurden fast ausschließlich ballon-expandierte Klappenprothesen verwendet (nur 8,0 % selbstexpandierende Klappen). Entsprechend lag die Rate an Dilatation nach Implantation der Prothese in dieser Gruppe deutlich unter der aus der TF Gruppe (1,4 % vs. 12,2 %, $p < 0,001$). Eine genaue Auflistung über die Verteilung der Klappenprothesen findet sich in Tabelle 4. Die gesamte Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der TA Gruppe im Durchschnitt ca. 10 Tage länger als in der TF Gruppe (23,3 Tage ± 16,0 vs. 13,1 Tage ± 9,6, $p < 0,001$).

	Gesamtkohorte n= 2415	TF n= 2065	TA n= 350	p-Wert
<i>Prozedurbezogene Faktoren</i>				
Prozedurdauer (min), Mean ± SD	82,5 ± 36,1	81,8 ± 35,3	86,5 ± 40,5	0,280
Durchleuchtungszeit (min), Mean ± SD	18,6 ± 9,2	20,2 ± 8,5	9,3 ± 7,3	<0,001
KM-Menge (ml), Mean ± SD	108,5 ± 59,8	109,2 ± 62,4	103,9 ± 38,6	0,527
Selbstexpandierende Klappe	1691 (70,0)	1663 (80,5)	28 (8,0)	<0,001
Valvuloplastie, n (%)	1465 (60,7)	1125 (54,5)	340 (97,1)	<0,001
Postdilatation, n (%)	257 (10,6)	252 (12,2)	5 (1,4)	<0,001
Krankenhausaufenthalt (Tage), Mean ± SD	14,5 ± 11,4	13,1 ± 9,6	23,3 ± 16,0	<0,001

Tabelle 6: Prozedurbezogene Parameter, aufgeteilt nach Zugangsweg

Parameter dargestellt als Mittelwert (Mean) ± Standardabweichung (SD) oder absolute Zahl (n) inkl. prozentuaalem Anteil (%). KM = Kontrastmittel

3.1.3 Medikation bei Entlassung

In Tabelle 7 findet sich eine Auflistung der Medikamentenregime zur Thrombozytenaggregationshemmung und oralen Antikoagulation bei Entlassung, aufgeteilt nach Zugangsweg. Durch verschiedene Kombinationen der Medikamente ergaben sich sieben verschiedene Gruppierungen. Wurden die Patienten ohne zusätzliche Antikoagulation entlassen, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

beiden Gruppen gefunden. Circa 50 % aller Patienten erhielten DAPT, 3 % SAPT. Eine Monotherapie mit OAK war in der TF Gruppe häufiger: Für die bevorzugte Verwendung von VKA im TF Kollektiv als Monotherapie gab es einen statistischen Trend, (9,0 % vs. 6,3 %, $p = 0,093$), während der Unterschied in Bezug auf eine Monotherapie mit NOAK signifikant war (13,4 % vs. 6,3 %, $p < 0,001$). Eine Kombination aus VKA und TAH wurde in der TA Gruppe öfter verabreicht (17,7 % vs. 11,8 %, $p = 0,002$). Die Kombination aus NOAK und TAH wurde tendenziell in der TF Gruppe häufiger genutzt (5,7 % vs. 3,1 %, $p = 0,051$). Die *Triple*-Therapie, also die Kombination aus einer DAPT mit entweder VKA oder NOAK wurde in der TA Kohorte mit 12 % mehr als doppelt so häufig verschrieben wie in der TF Kohorte (5,2 %, $p < 0,001$)

	Gesamtkohorte n= 2415	TF n= 2065	TA n= 350	p-Wert
<u>Medikamentenregime</u>				
SAPT, n (%)	83 (3,4)	66 (3,2)	17 (4,9)	0,115
DAPT, n (%)	1242 (51,4)	1068 (51,7)	174 (49,7)	0,488
VKA Mono, n (%)	208 (8,6)	186 (9,0)	22 (6,3)	0,093
VKA + TAH, n (%)	306 (12,7)	244 (11,8)	62 (17,7)	0,002
NOAK Mono, n (%)	299 (12,4)	277 (13,4)	22 (6,3)	<0,001
NOAK + TAH, n (%)	128 (5,3)	117 (5,7)	11 (3,1)	0,051
Triple, n (%)	149 (6,2)	107 (5,2)	42 (12,0)	<0,001

Tabelle 7: Medikation zur Thrombozytenhemmung und/oder Antikoagulation bei Entlassung, aufgeteilt nach Zugangsweg

Parameter dargestellt als absolute Zahl (n) inkl. prozentuaem Anteil (%). TAH: Thrombozytenaggregationshemmung, DAPT: Doppelte Thrombozytenaggregationshemmung, NOAK: Neue orale Antikoagulantien, SAPT = Einfache Thrombozytenaggregationshemmung Triple: DAPT + NOAK oder VKA, VKA: Vitamin-K-Antagonist

In der Folge wurde noch die Verteilung von NOAK und VKA weiter analysiert (vgl. Tabelle 8). Betrachtet man die Häufigkeiten der Medikamentenregime seit 2017, was ungefähr der Hälfte der Patienten entspricht, erkennt man, dass kein Medikamentenregime, das NOAK enthält bei TF Patienten häufiger verwendet wurde. Bei VKA Mono bestand weiterhin kein Unterschied zwischen TA und TF, VKA + TAH wurde signifikant häufiger bei TA Patienten verordnet (13,6 vs. 5,4 %, $p = 0,001$).

	Gesamtkohorte n= 1375	TF n= 1287	TA n= 88	p-Wert
<i>Medikamentenregime</i>				
VKA Mono, n (%)	154 (11,2)	143 (11,1)	11 (12,5)	0,689
VKA + TAH, n (%)	81 (5,9)	69 (5,4)	12 (13,6)	0,001
NOAK Mono, n (%)	276 (20,1)	257 (20,0)	19 (21,6)	0,713
NOAK + TAH, n (%)	111 (8,1)	103 (8,0)	8 (9,1)	0,717

Tabelle 8: Medikation zur Thrombozytenhemmung und/oder Antikoagulation bei Entlassung, aufgeteilt nach Zugangsweg, ab 2017

Parameter dargestellt als absolute Zahl (n) inkl. prozentuaem Anteil (%). TAH: Thrombozytenaggregationshemmung, NOAK: Neue orale Antikoagulantien, VKA: Vitamin-K-Antagonist

3.2 Inzidenz der Studienendpunkte

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf dem *Outcome* nach TAVI nach einem Jahr. In den *Follow-up* Untersuchungen wurden die in Kapitel 2.2.4 beschriebenen Daten erhoben. Von Interesse waren in diesem Zusammenhang besonders die Parameter Mortalität, schwere Blutung (*Major* oder *Life-threatening* gemäß den VARC-2-Kriterien) neuer Schlaganfall oder neue TIA sowie neue Dialyse. Die Verteilung der Endpunkte ist in Tabelle 9 aufgezeigt. Dabei ist zu beachten, dass aufgrund des *loss to follow-up* weniger als die initial genannten 2415 Patienten in diese Auswertung eingingen. Wenn das *Follow-up* nicht vollständig war und daher keine Aussage getroffen werden konnte, ob eine der o.g. Komplikationen aufgetreten ist, so wurden diese Patienten nicht in die Analyse miteingeschlossen. War das *Follow-up* unvollständig, aber mindestens einer der Endpunkte aufgetreten, so wurden diese Ereignisse gezählt. Daraus ergibt sich, dass die Anzahl an Patienten in den Kollektiven unterschiedlich war, je nach analysiertem Endpunkt. Aufgrund der relativ geringen Inzidenzen der einzelnen Endpunkte, wurden diese in kombinierten Endpunkten zusammengefasst. Der kombinierte Endpunkt I umfasste Blutung, Schlaganfall/TIA und Dialyse. Der Kombinierte Endpunkt II beinhaltete zusätzlich noch die Mortalität. Zu dieser Aufteilung kam es, da die Mortalität mit großem Abstand der häufigste erreichte einzelne Endpunkt war (vgl. Tabelle 9). Auffällig ist, dass in der TA Gruppe die Mortalität erhöht war (27,6 % vs. 18,7 %, p = 0,012) und der Kombinierte Endpunkt II, in den auch die Mortalität einfließt, gehäuft auftrat (36,4 % vs. 26,8 %, p = 0,025). Dabei ist jedoch zu beachten, dass aufgrund der oben beschriebenen Zählweise in diese Ergebnisse keine zensierten Fälle eingeschlossen wurden. Eine Übersicht über die Analyse der Mortalität mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven bieten Abbildung 2 und Tabelle 10. Dort liegen die Mortalitätsraten bei 16,0 %

und 10,1 %, $p = 0,009$. In den anderen Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten. Auch der kombinierte Endpunkt I, der die Komplikationen Blutung, Schlaganfall und neue Dialyse enthielt, trat in beiden Kollektiven etwa gleich häufig auf (14,3 % in der TA, 12,1 % in der TF Gruppe, $p = 0,528$).

Endpunkte nach 1 Jahr	n, Gesamt/ TF/ TA	TF, n (%)	TA, n (%)	p-Wert
Stroke	739/ 634/ 105	30 (4,7)	8 (7,6)	0,215
Blutung	684/ 603/81	22 (3,6)	3 (3,7)	1,000
Neue Dialyse	762/ 653/ 109	31 (4,7)	6 (5,5)	0,733
Kombinierter Endpunkt I	758/ 653/ 105	79 (12,1)	15 (14,3)	0,528
Mortalität	957/ 801/ 156	150 (18,7)	43 (27,6)	0,012
Kombinierter Endpunkt II	910/ 770/ 140	206 (26,8)	51 (36,4)	0,025

Tabelle 9: Inzidenzen der Endpunkte im 1-Jahres-Follow-up

Aufgeführt ist die Größe der untersuchten Patientenkollektive sowie die Anzahl an eingetretenen Endpunkten. Kombiniertes Endpunkt I fasst die Parameter Blutung, Stroke, Neue Dialyse zusammen. Kombiniertes Endpunkt II umfasst die gleichen Parameter und noch zusätzlich die Mortalität.

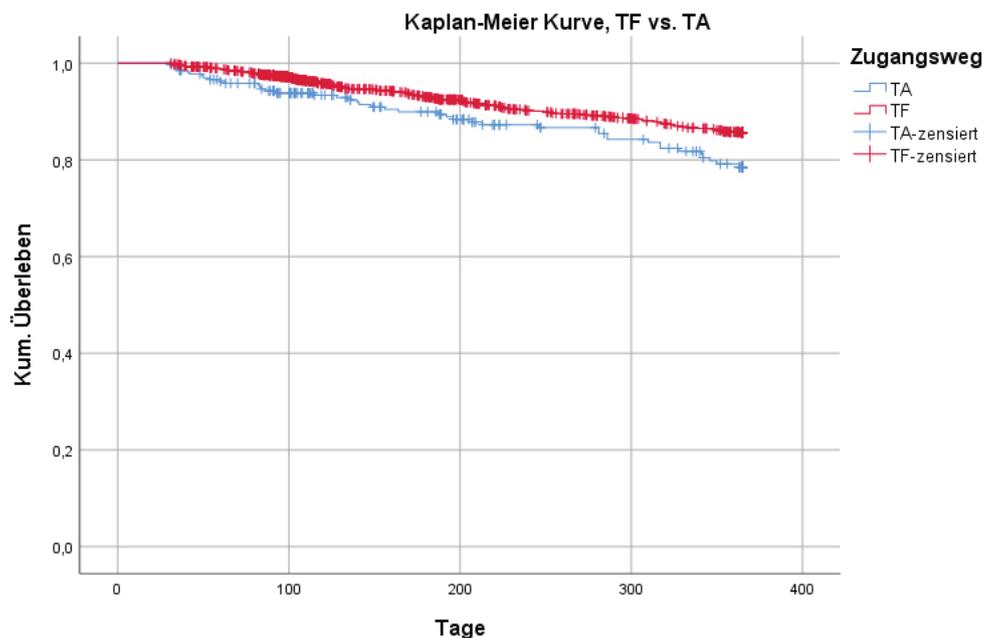


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurve, TF vs. TA

Dargestellt ist das prozentuale Überleben über die Zeit. Auf der X-Achse ist die Zeit in Tagen aufgetragen, auf der Y-Achse der relative Anteil noch lebender Patienten.

	Gesamt	TF	TA
Anzahl, n	1759	1491	268
Verstorben, n (%)	193 (11,0)	150 (10,1)	43 (16,0)
Zensiert, n (%)	1566 (89,0)	1341(89,9)	225 (84,0)
Mittleres Überleben, Tage [95% KI]	338,3 [334,4; 342,1]	340,0 [336,0; 344,1]	328,5 [317,4; 339,7]
Log-Rank Test: p = 0,009			

Tabelle 10: Überlebensdaten, TF vs. TA

Dargestellt sind die Überlebensdaten 1 Jahr postinterventionell. KI = Konfidenzintervall, TA = Transapikal, TF= Transfemorale

3.3 Prädiktoren der Endpunkte

3.3.1 Mortalität

Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regression sind in Tabelle 11 dargestellt. Daraus geht hervor, dass TA als Zugangsweg mit einem etwa 1,5-fachem Mortalitätsrisiko (95% KI [1,12; 2,20], p = 0,009) einherging. Ebenso erhöhten das Vorliegen einer pHT, einer Porzellan Aorta, einer pAVK, eines *Kinkings* der AFC, einer COPD, eines DM sowie eines Vorhofflimmerns das Mortalitätsrisiko. Die Entlass-Medikation mit VKA + TAH sowie eine *Triple*-Therapie erhöhten die Wahrscheinlichkeit zu versterben um das 1,7 bis 1,9-fache. Als protektive Faktoren zeigten sich DAPT (HR 0,56, 95% KI [0,42; 0,74], p < 0,001) und eine höhere GFR (HR 0,98, 95% KI [0,97; 0,99], p < 0,001).

<i>Prädiktoren für Mortalität</i>	HR	95 % KI		p-Wert
TA	1,57	1,12	2,20	0,009
DAPT	0,56	0,42	0,74	<0,001
VKA + TAH	1,73	1,25	2,40	0,001
Triple - Therapie	1,99	1,32	3,01	0,001
Pulmonale Hypertonie	1,95	1,37	2,77	<0,001
Porzellan Aorta	1,78	1,22	2,60	0,003
pAVK	1,95	1,47	2,59	<0,001
Kinking der AFC	1,77	1,30	2,40	<0,001
COPD	1,34	1,00	1,81	0,050

<i>Prädiktoren für Mortalität</i>	HR	95 % KI		p-Wert
Diabetes mellitus	1,34	1,00	1,80	0,046
Vorhofflimmern	2,35	1,75	3,15	<0,001
GFR (mL/min)	0,98	0,97	0,99	<0,001

Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox-Regression

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Hazard Ratio inklusive 95% KI. AFC: A. femoralis communis, DAPT: Duale antithrombozytäre Therapie, KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TA: Transapikaler Zugangsweg, Triple – Therapie: Duale Plättchenhemmung + orale Antikoagulation, VKA + TAH: Vitamin-K-Antagonist + antithrombozytäre Therapie

Um Abhängigkeiten zwischen den Risikofaktoren mit einzubeziehen, folgte die multivariate Analyse. Um nur HRs von > 1 zu bekommen, wurde für die GFR ein Grenzwert festgelegt. Dieser Grenzwert wurde mittels ROC und Youden-Index berechnet. Dies erfolgte gemäß des in Kapitel 2.5 beschriebenen Vorgehens. Dieser lag bei $\leq 47,5$ mL/min. Daraus ergab sich für die GFR ein HR von 2,03 (95 % KI [1,53; 2,70], $p < 0,001$). Als unabhängige Risikofaktoren konnten außerdem pHT, Porzellan Aorta, pAVK, Vorhofflimmern sowie Kinking der AFC angesehen werden. Die exakten Werte dazu finden sich in Tabelle 12.

<i>Prädiktoren für Mortalität</i>	HR	95 % KI		p-Wert
Pulmonale Hypertonie	1,67	1,17	2,39	0,005
Porzellan Aorta	1,51	1,03	2,23	0,035
pAVK	1,61	1,20	2,15	0,001
Vorhofflimmern	2,04	1,51	2,74	<0,001
Kinking der AFC	1,74	1,27	2,37	0,001
GFR $\leq 47,5$ ml/ min	2,03	1,53	2,70	<0,001

Tabelle 12: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Hazard Ratio inklusive 95% KI. AFC: Arteria femoralis communis, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Da in der multivariaten Analyse sechs Variablen als statistisch signifikante Risikofaktoren identifiziert wurden, konnten Patienten minimal 0 und maximal 6 Punkte erreichen. Die Verteilung der Punktwerte geht aus Abbildung 3 hervor. Dabei ist zu erkennen, dass TF Patienten häufiger 0 bis 2 Punkte zugeordnet wurden, während die höheren Punktwerte häufiger bei TA Patienten auftraten. Entsprechend war der Mittelwert bei TA Patienten höher (2,93 vs. 2,01, $p < 0,001$).

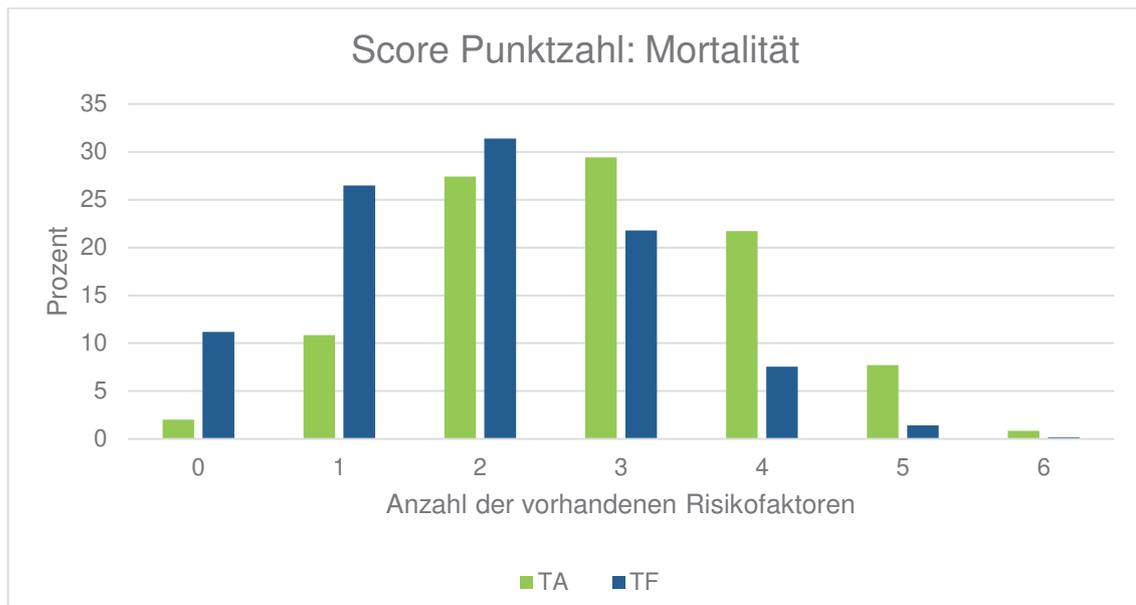


Abbildung 3: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Mortalität

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 2,85, Mittelwert im TF Kollektiv: 1,93, $p < 0,001$. Relevante Risikofaktoren waren: Pulmonale Hypertonie, Porzellan Aorta, pAVK, Vorhofflimmern, Kinking der AFC, $GFR \leq 47,5$ mL/min. AFC = Arteria femoralis communis, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TA = Transapikal, TF = Transfemoral.

Der nächste Schritt war das Festlegen eines Grenzwertes, der zwischen HR- und NR-Kollektiv unterscheidet. Diese Berechnung fand für beide Zugangswege getrennt statt, um mögliche Unterschiede erfassen zu können. Abbildung 4 zeigt die ROC Kurve für den Risikoscore in Bezug auf Mortalität bei TA Patienten. Zu erkennen ist, dass die Kurve deutlich über der roten Diagonalen liegt. In diesem Fall lag die AUC bei 0,70 (95% KI [0,61; 0,79], $p < 0,001$). Der daraus errechnete maximale Youden-Index betrug 0,354 und lag vor bei einem Scorewert von ≥ 3 . Entsprechend wurden Patienten mit mindestens drei vorliegenden Risikofaktoren als HR-Kollektiv eingestuft. Die Abbildung 5 zeigt die ROC Kurve für den TF Zugang. Die AUC ist beinahe identisch (0,71 vs. 0,70), ebenso der maximale Youden-Index mit 0,352, der auch in dieser Kohorte zu einem Grenzwert von ≥ 3 zur Diskriminierung zwischen HR- und NR-Kollektiv führte.

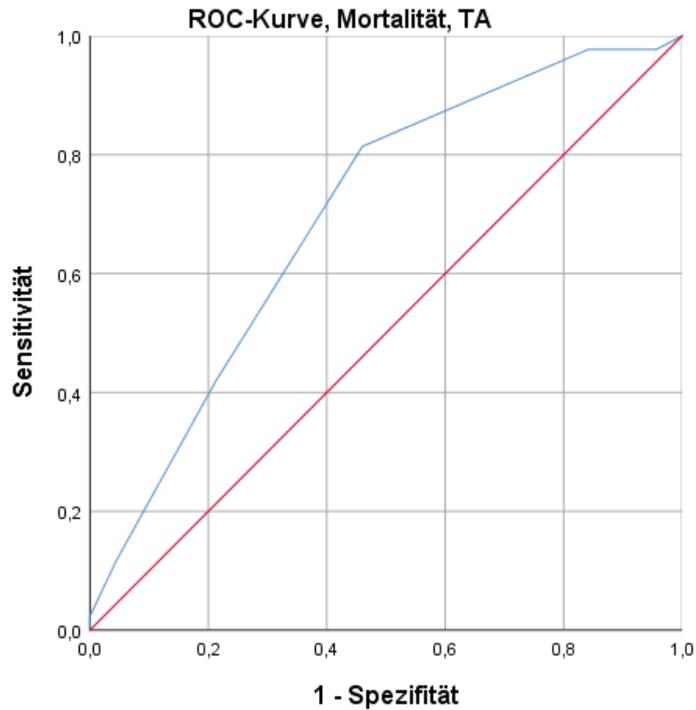


Abbildung 4: ROC Kurve, Grenzwert für Mortalität, TA

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 156$, davon verstorben: 43 (27,6 %) AUC = 0,70, 95% KI [0,61; 0,79], $p < 0.001$. AUC = Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

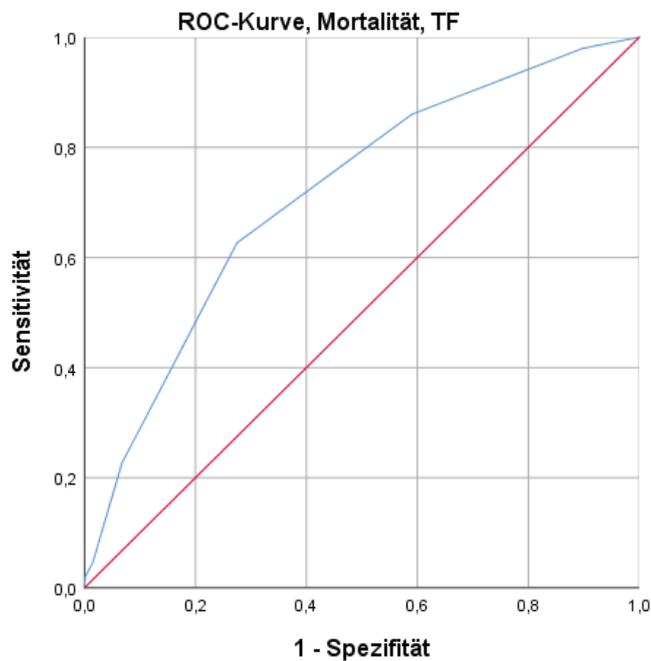


Abbildung 5: ROC Kurve, Grenzwert für Mortalität, TF

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 801$, davon verstorben 150 (18,7 %) AUC = 0,71, 95% KI [0,67; 0,76], $p < 0.001$. AUC = Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

Der letzte Schritt der Analyse war es, die HR- und NR-Gruppe miteinander zu vergleichen, wofür Kaplan-Meier Überlebenskurven verwendet wurden. Diese erlaubt eine Schätzung der Überlebensfunktion und kann auch zensierte Datensätze mitberücksichtigen. Daher ist die n-Zahl hier höher als die in Tabelle 9 angegebene Zahl der vollständigen Datensätze. Konkret gingen 268 Patienten, die eine TA TAVI und 1491, die eine TF TAVI erhielten in diese Untersuchungen mit ein. Um die 1 Jahres Mortalität darzustellen, wurden alle Patienten, die in diesem Zeitraum nicht verstorben sind, zum Tag 365 nach der Intervention als zensiert kodiert. Außerdem begann die Erfassung der Mortalität erst 30 Tage *post interventionem* bzw. nach Entlassung aus dem Krankenhaus, um interventionsbedingte Todesfälle auszuschließen. Die Kaplan-Meier Kurve für TA Patienten findet sich in Abbildung 6. Der visuelle Eindruck, dass die Überlebensfunktion des Kollektivs mit maximal 2 Punkten deutlich über der des Hochrisikokollektivs verläuft, wird auch von Tabelle 13 unterstützt. So zeigte sich in der Niedrigrisikogruppe eine mittlere Überlebenszeit von 350 Tagen, während diese in der Hochrisikogruppe bei 312 Tagen lag, woraus sich im Log-Rank Test ein $p < 0,001$ ergab. Die Aufteilung der Gruppe nach Mortalitätsrisiko anhand der oben beschriebenen Prädiktoren führte also zu einer guten Repräsentation der tatsächlichen Mortalität.

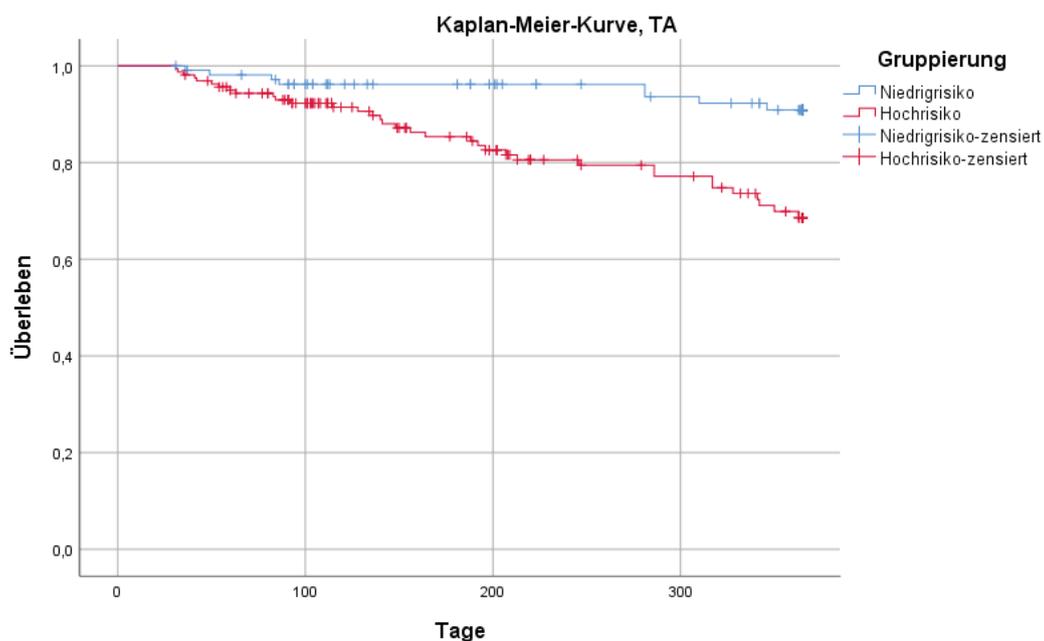


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, TA

Dargestellt ist die das prozentuale Überleben über die Zeit. Auf der X-Achse ist die Zeit in Tagen aufgetragen, auf der Y-Achse der relative Anteil noch lebender Patienten.

	Gesamt	< 3 Punkte	≥ 3 Punkte
Anzahl, n (%)	268 (100)	108 (100)	160 (100)
Verstorben, n (%)	43 (16,0)	8 (7,4)	35 (21,9)
Zensiert, n (%)	225 (84,0)	100 (92,6)	125 (78,1)
Mittleres Überleben, Tage [95% KI]	329 [317; 340]	350 [339; 362]	312 [295; 329]

Log-Rank Test: p < 0,001

Tabelle 13: Überlebensdaten, TA

Dargestellt sind die Überlebensdaten 1 Jahr postinterventionell bei TA Patienten. KI = Konfidenzintervall, TA = Transapikal

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Analyse des Überlebens der TF Patienten. Die Kaplan-Meier Kurve zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe. Hier lag die mittlere Überlebenszeit bei 351 Tagen in der Niedrig- und bei 316 Tagen in der Hochrisikogruppe, was erneut einem signifikanten Unterschied entsprach (p < 0,001, vgl. Abbildung 7 und Tabelle 14). Wie auch in der TA Kohorte führte die Einteilung in HR und NR gemäß den oben berechneten Prädiktoren zu einer guten Differenzierung der Mortalität zwischen diesen Gruppen.

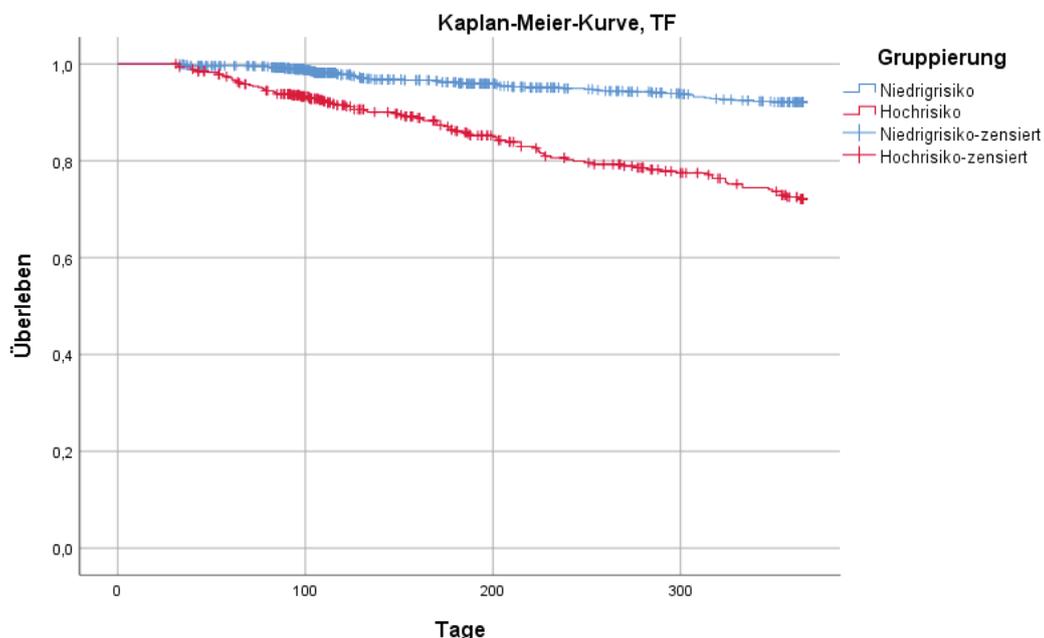


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, TF

Dargestellt ist die das prozentuale Überleben über die Zeit. Auf der X-Achse ist die Zeit in Tagen aufgetragen, auf der Y-Achse der relative Anteil noch lebender Patienten.

	Gesamt	< 3 Punkte	≥ 3 Punkte
Anzahl, n (%)	1491 (100)	1030 (100)	461 (100)
Verstorben, n (%)	150 (10,1)	55 (5,3)	95 (20,6)
Zensiert, n (%)	1341 (89,9)	975 (94,7)	366 (79,4)
Mittleres Überleben, Tage [95% KI]	340 [336; 344]	351 [348; 355]	316 [306; 325]

Log-Rank Test: p < 0,001

Tabelle 14: Überlebensdaten, TF

Dargestellt sind die Überlebensdaten 1 Jahr postinterventionell bei TF Patienten. KI = Konfidenzintervall, TF= Transfemorale

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für beide Zugangswege der *Cut-off*-Wert bei ≥ 3 Punkten lag, um zwischen HR und NR-Gruppe zu unterscheiden. Mit Hilfe dieser Differenzierung wurde für beide Zugangswege die tatsächliche Mortalität gut dargestellt.

3.3.2 Stroke

In der univariaten Analyse waren Porzellan Aorta, pAVK, Diabetes mellitus und Z.n. Schlaganfall/TIA mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen *Stroke* verbunden (vgl. Tabelle 15). Eine Risikoerhöhung bei Patienten mit VKA als Monotherapie war als statistischer Trend anzusehen (OR 2,49, 95% KI [1,00; 6,25], p = 0,051). Eine höhere GFR ging mit einem geringeren Risiko einher (OR 0,98, 95 % KI [0,97; 0,99], p = 0,045). Eine Darstellung aller Werte findet sich in Tabelle 15.

<i>Prädiktoren für Stroke</i>	OR	95 % KI		p-Wert
VKA Mono	2,49	1,00	6,25	0,051
Porzellan Aorta	4,04	1,87	8,73	<0,001
pAVK	2,39	1,24	4,61	0,010
Diabetes mellitus	1,90	0,99	3,67	0,054
Z.n. Stroke	2,39	1,13	5,09	0,023
GFR (mL/min)	0,98	0,97	0,99	0,045

Tabelle 15: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Stroke

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem p < 0,1 und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, VKA: Vitamin-K-Antagonist, Z.n.: Zustand nach

Für die multivariate Analyse wurde für die GFR der Grenzwert von $\leq 44,5$ mL/min berechnet. Das dazu gehörige OR lag bei 2,51 (95% KI [1,28; 4,93], $p = 0,008$). Die weiteren signifikanten Risikofaktoren waren Porzellan Aorta (OR 3,62, 95 % KI [1,63; 8,05], $p=0,002$) und Z.n. *Stroke* (OR 2,22, 95 % KI [1,02; 4,84], $p = 0,045$). Das OR von pAVK lag bei 1,80, erreichte aber das Signifikanzniveau nicht (95% KI [0,91; 3,59], $p = 0,092$). Aus inhaltlichen Überlegungen wurde diese Analyse auch noch einmal mit VHF als Prädiktor durchgeführt. Dessen Einfluss wurde weiterhin nicht als statistisch signifikant angesehen (OR 1,03, 95 % KI [0,49; 2,14], $p = 0,94$), die ORs inklusive KIs und p – Werte veränderten sich durch das Hinzunehmen des VHF nicht. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse aufgelistet.

<i>Prädiktoren für Stroke</i>	OR	95 % KI		p-Wert
Porzellan Aorta	3,62	1,63	8,05	0,002
pAVK	1,80	0,91	3,59	0,092
Z.n. <i>Stroke</i>	2,22	1,02	4,84	0,045
GFR $\leq 44,5$ mL/min	2,51	1,28	4,93	0,008
Vorhofflimmern	1,03	0,49	2,14	0,94

Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt *Stroke*

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, Z.n.: Zustand nach

Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine TIA zu erleiden war erhöht, falls bereits ein *Stroke* in der Vorgeschichte bekannt war, bei Vorliegen einer Porzellan-Aorta, und einer GFR von $\leq 44,5$ mL/min. Für den Score nahmen wir auch den Risikofaktor pAVK auf, da die dadurch vorhergesagte Risikoerhöhung mit $p = 0,092$ als statistischer Trend anzusehen war und es aus inhaltlicher Sicht sinnvoll erschien, diesen auch aufzunehmen. Daraus ergab sich ein maximaler Score-Wert von 4 Punkten. Die Verteilung ist in Abbildung 8 erkenntlich. Während sich in der TF Kohorte ein kontinuierlicher Rückgang in der Häufigkeit zeigte, je höher der Score-Wert war, erreicht die TA Kohorte ihre maximale Häufigkeit bei einem Wert von 1, bevor die Häufigkeit auch hier wieder abnahm, wenn mehr Risikofaktoren vorlagen. Das arithmetische Mittel war in der TA Gruppe signifikant höher (1,45 vs. 0,76, $p < 0,001$). Bei diesem Endpunkt lag die Inzidenz mit 38 *Strokes*, davon nur 8 in der TA Gruppe, so niedrig, dass in der weiteren Analyse nicht nach Zugangsweg unterschieden wurde. Die ROC-Kurve in Abbildung 9 zeigte mit ihrer AUC von 0,71 und einem 95% KI von 0,61 – 0,80 eine statistisch

signifikante Vorhersage für das Auftreten eines *Strokes* anhand des Score-Wertes. Der maximale Youden Index lag bei 0,369 und führte zu einem Grenzwert von ≥ 2 Punkten, ab dem die Patienten als Hochrisikokollektiv eingestuft wurden.

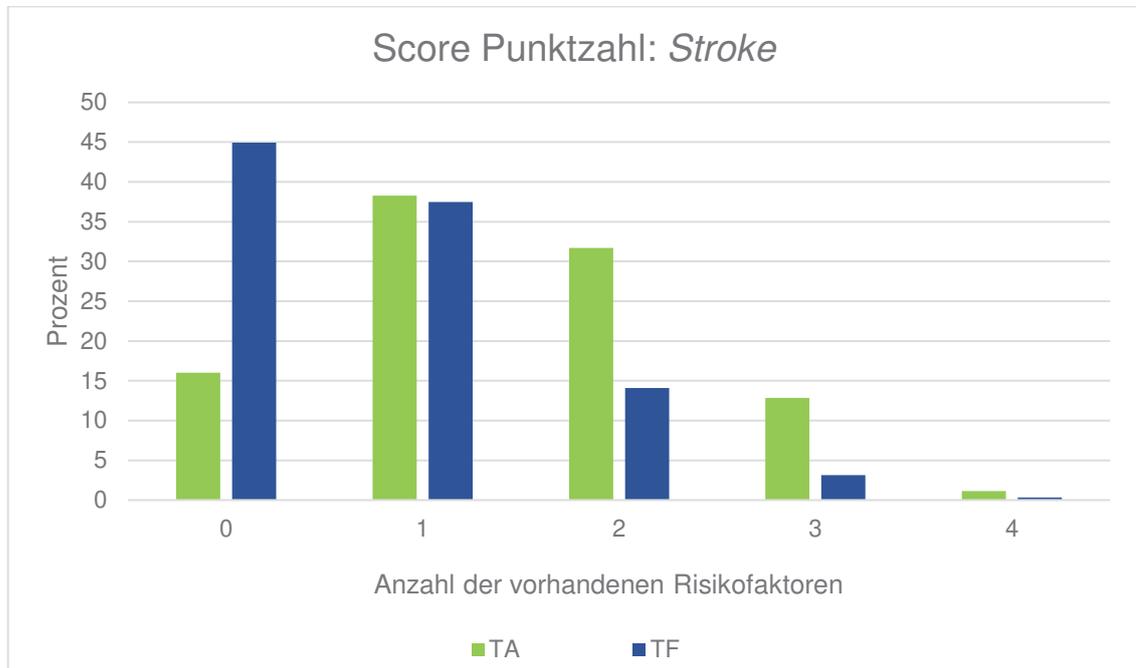


Abbildung 8: Vergleich der Score-Punktzahl nach Zugangsweg, *Stroke*

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 1,45, Mittelwert im TF Kollektiv: 0,76; $p < 0,001$. Relevante Risikofaktoren waren: Zustand nach *Stroke*, Porzellan-Aorta, $GFR \leq 44,5$ mL/min, pAVK. pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit TA = Transapikal, TF = Transfemoral.

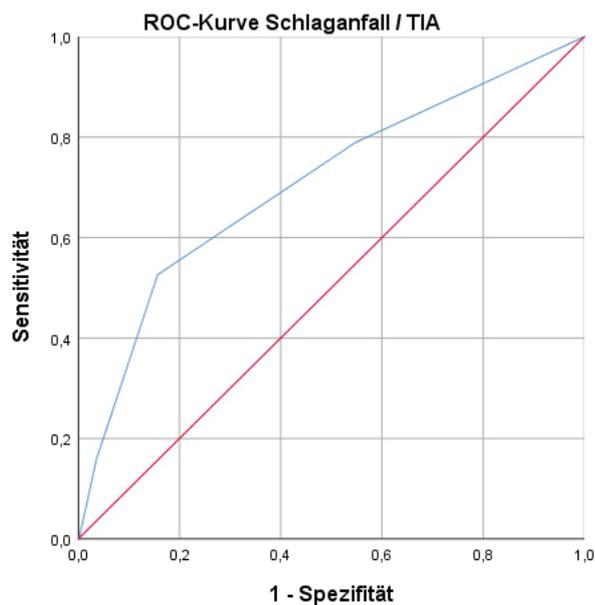


Abbildung 9: ROC Kurve, Grenzwert für *Stroke*

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 739$, davon Endpunkt erreicht: $n = 38$ (5,1 %). $AUC = 0,71$, 95% KI [0,61; 0,80], $p < 0,001$. $AUC = \text{Area under the curve}$, ROC = Receiver Operating Characteristic

Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Die dazugehörige Vierfeldertafel ist in Tabelle 17 dargestellt. Die Häufigkeit in der HR-Gruppe war mit 15,4 % im Vergleich zur NR-Gruppe gut fünffach erhöht, woraus sich ein $p < 0,001$ ergab. Die Anhand des Scores durchgeführte Aufteilung in eine HR- und NR-Gruppe führte zu einer guten Schätzung des tatsächlichen Risikos einen *Stroke* zu erleiden.

<i>Stroke</i> erlitten?	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	18 (3,0)	20 (15,4)	38 (5,1)
Nein, n (%)	591 (97,0)	110 (84,6)	701 (94,9)
Gesamt, n (%)	609 (100)	130 (100)	739 (100)

Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$

Tabelle 17: Vierfeldertafel, *Stroke*, Gesamte Kohorte

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens einer schweren Blutung im gesamten Patientenkollektiv. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

3.3.3 Blutung

Die univariate Analyse identifizierte pHT und Porzellan Aorta als Risikofaktoren, die mit einem OR von 3,65 (95% KI [1,08; 12,33], $p = 0,037$), respektive 3,54 (95% KI [1,36; 9,23], $p = 0,010$) eine deutliche Risikosteigerung anzeigten. Die Kombination aus NOAK + TAH als Entlass-Medikation ging ebenfalls mit einem deutlich erhöhten Risiko für schwere Blutungen einher (OR = 5,43, 95% KI [1,90; 15,49], $p = 0,002$). Die Erhöhung des Blutungsrisikos bei Patienten mit *Triple*-Therapie kann als statistischer Trend angesehen werden (OR 2,60, 95% KI [0,86; 7,90], $p = 0,092$).

<i>Prädiktoren für Blutung</i>	OR	95 % KI		p-Wert
NOAK + TAH	5,43	1,90	15,49	0,002
Triple - Therapie	2,60	0,86	7,90	0,092
Pulmonale Hypertonie	3,65	1,08	12,33	0,037
Porzellan Aorta	3,54	1,36	9,23	0,010

Tabelle 18: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Blutung

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. KI: Konfidenzintervall, NOAK + TAH: Neue orale Antikoagulation + antithrombozytäre Therapie, Triple – Therapie: Duale Plättchenhemmung + orale Antikoagulation

In der darauffolgenden multivariaten Regression blieben die als signifikant erachteten Risikofaktoren gleich, wobei sich die ORs und deren KIs geringgradig änderten. Die

Triple-Therapie verfehlte knapp das Signifikanzniveau (OR 3,14, 95 % KI [0,99; 9,97], $p = 0,052$). Die exakten Werte sind in der nachstehenden Tabelle aufgelistet.

Prädiktoren für Blutung	OR	95 % KI		p-Wert
NOAK + TAH	5,84	1,94	17,61	0,002
Triple - Therapie	3,14	0,99	9,97	0,052
Pulmonale Hypertonie	3,63	1,06	12,41	0,040
Porzellan Aorta	2,98	1,10	8,05	0,031

Tabelle 19: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Blutung

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. KI: Konfidenzintervall, NOAK + TAH: Neue orale Antikoagulation + antithrombozytäre Therapie, Triple – Therapie: Duale Plättchenhemmung + orale Antikoagulation

In den Score gingen die drei signifikanten Parameter und die *Triple*-Therapie ein. Da es aufgrund von pathophysiologischer und klinischer Perspektive her sinnvoll erschien, dass ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer *Triple*-Therapie bestand und das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde, wurde diese in den Score aufgenommen. Dadurch gingen vier Variablen in den Score ein. Der maximale Punktwert war jedoch 3, da nicht beide relevanten Entlass-Medikationen gleichzeitig vorliegen konnten. Die Punkteverteilung ist in Abbildung 10 aufgeführt. Der Anteil an TF Patienten mit 0 oder 1 Punkt war höher als unter TA Patienten. Diese haben häufiger Werte von 2 oder 3, als die TF Kohorte. Die Mittelwerte lagen bei 1,04 bei TA und 0,84 bei TF Patienten. Dieser Mittelwertunterschied war mit $p < 0,001$ signifikant. Da von den insgesamt 25 erfassten Blutungen nur drei bei TA Patienten auftraten, wird hier auf eine separate Darstellung der Daten, aufgeteilt nach Zugangsweg verzichtet. Die Einteilung in ein HR- und NR-Kollektiv sowie deren Vergleich fand also für die gesamte Kohorte statt. Die dazu gehörige ROC Kurve findet sich in Abbildung 11. Die AUC wurde mit 0,71, 95 % KI [0,60; 0,83] und $p < 0,001$ berechnet. Der maximale Youden-Index betrug 0,394 und bedeutete einen Grenzwert von ≥ 2 Punkten zur Diskriminierung der Patienten bezüglich ihres Risikos.

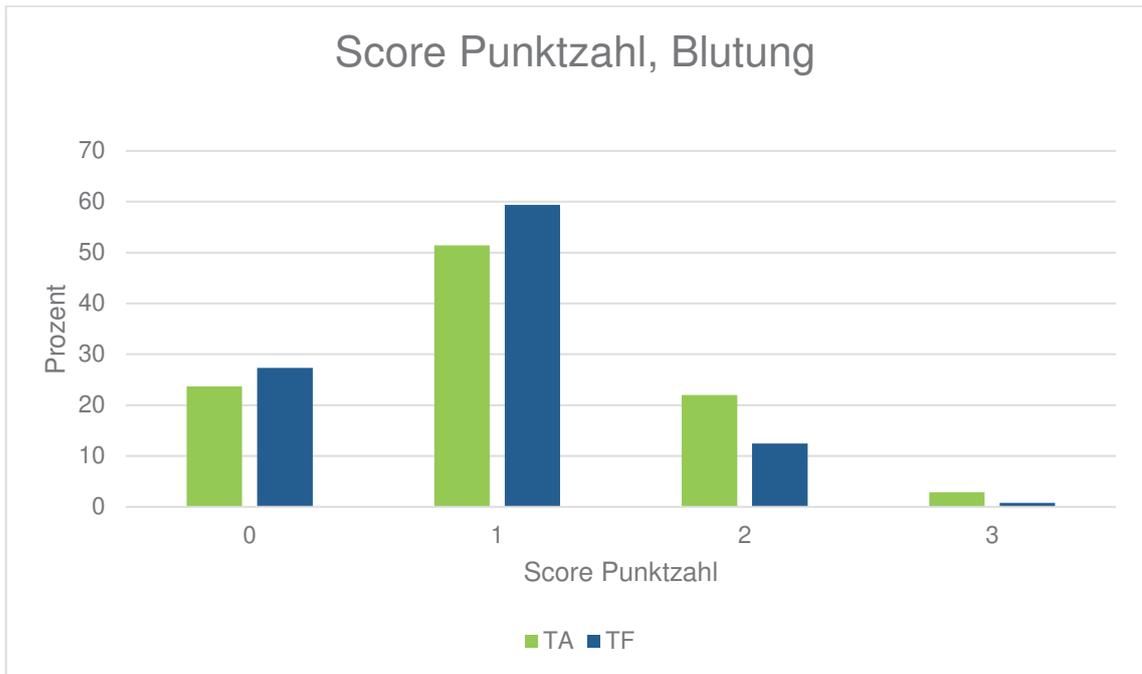


Abbildung 10: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Blutung

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 1,04, Mittelwert im TF Kollektiv: 0,84; $p < 0,001$. Relevante Risikofaktoren waren: Pulmonale Hypertonie, Porzellan Aorta, NOAK + TAH, Tripletherapie. NOAK + TAH = Neue orale Antikoagulation + Thrombozytenhemmung, TA = Transapikal, TF = Transfemoral, Tripletherapie = Duale Plättchenhemmung + jegliche orale Antikoagulation

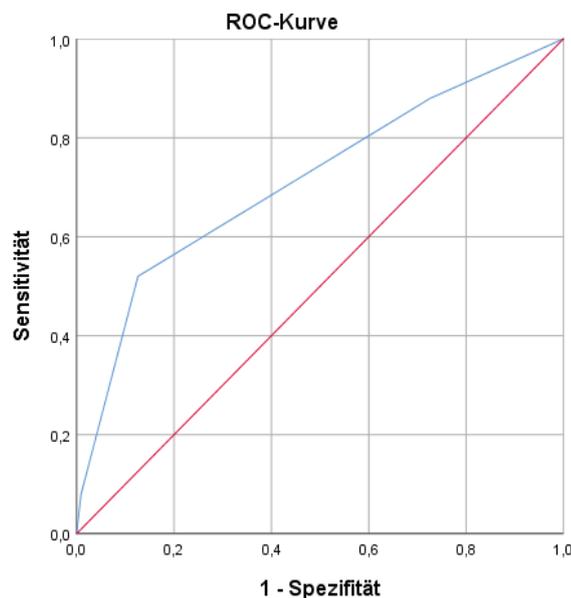


Abbildung 11: ROC Kurve, Grenzwert für Blutung, Gesamte Kohorte

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 684$, davon Blutung erlitten: $n = 25$ (3,7 %). $AUC = 0,71$, 95 % KI [0,60; 0,83], $p < 0,001$. $AUC = \text{Area under the curve}$, $ROC = \text{Receiver Operating Characteristic}$

Anschließend daran wurde die Inzidenz von schweren Blutungen in Bezug auf die Einschätzung als Hoch- oder Niedrigrisikopatient analysiert. Dafür wurde eine Vierfeldertafel verwendet, die sich in Tabelle 20 wiederfindet. Während in der Niedrigrisikogruppe nur 2,0 % eine schwere Blutung erlitten, waren in der Hochrisikogruppe 13,5 % der Patienten betroffen. Daraus ergab sich im exakten Test nach Fisher ein $p < 0,001$. Dieser wurde statt des Chi-Quadrat Tests verwendet, da eine Zelle eine statistisch erwartete Häufigkeit < 5 hatte. Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Risikoverteilung gut mittels des Scores und dessen Grenzwert modelliert werden konnte.

Blutung erlitten?	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	12 (2,0)	13 (13,5)	25 (3,7)
Nein, n (%)	576 (98,0)	83 (86,5)	659 (96,3)
Gesamt, n (%)	588 (100)	96 (100)	684 (100)

Exakter Test nach Fisher: $p < 0,001$

Tabelle 20: Vierfeldertafel, Blutung, Gesamte Kohorte

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens einer schweren Blutung im gesamten Patientenkollektiv. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

3.3.4 Neue Dialyse

Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 21 dargestellt. Protektive Faktoren waren DAPT (OR 0,45, 95 % KI [0,23; 0,90], $p = 0,024$), weibliches Geschlecht (OR 0,43, 95 % KI [0,21; 0,88], $p = 0,021$) und als statistischer Trend eine höhere GFR (OR 0,99, 95 % KI [0,99; 1,00], $p = 0,071$). Zu einem erhöhten Risiko kam es bei Vorliegen von Vorhofflimmern (OR 2,54, 95 % KI [1,27; 2,07], $p = 0,008$) und einer Monotherapie mit NOAK (OR 3,06, 95 % KI [1,34; 6,98], $p = 0,008$).

<i>Prädiktoren für Dialyse</i>	OR	95 % KI		p-Wert
DAPT	0,45	0,23	0,90	0,024
NOAK Mono	3,06	1,34	6,98	0,008
Weibliches Geschlecht	0,43	0,21	0,88	0,021
Vorhofflimmern	2,54	1,27	5,07	0,008
GFR (mL/min)	0,99	0,97	1,00	0,071

Tabelle 21: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Dialyse

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. DAPT: Duale antithrombozytäre Therapie, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall, NOAK: Neue orale Antikoagulation

Für die multivariate wurde Männliches Geschlecht als Variable verwendet, da Weibliches Geschlecht protektiv war. Für die GFR wurde auch hier ein Grenzwert berechnet, in diesem Fall lag er bei 51,5 mL/min. Danach blieben in der multivariaten Analyse noch drei signifikante Risikofaktoren übrig: Männliches Geschlecht (OR 2,60, 95 % KI [1,25; 5,40], p = 0,011), Vorhofflimmern (OR 2,34, 95 % KI [2,34; 1,16], p = 0,017) und eine GFR \leq 51,5 mL/min (OR 2,74, 95 % KI [1,37; 5,49], p = 0,004). Die Resultate der multivariaten Analyse sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

<i>Prädiktoren für Neue Dialyse</i>	OR	95 % KI		p-Wert
Männliches Geschlecht	2,60	1,25	5,40	0,011
Vorhofflimmern	2,34	1,16	4,71	0,017
GFR \leq 51,5 mL/min	2,74	1,37	5,49	0,004

Tabelle 22: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt neue Dialyse

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem p < 0,1 und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall

Die drei unabhängigen Risikofaktoren für eine neue Dialyse gingen in einen Score ein, sodass zwischen 0 und 3 Punkten erreicht werden konnten. Die Verteilung der Risikofaktoren geht aus Abbildung 12 hervor. In der TF Kohorte wurde der Wert 1 am häufigsten ermittelt, in der TA Gruppe der Wert 2. Die Mittelwerte unterschieden sich signifikant. In der TA Gruppe lag er bei 1,56, in der TF Gruppe bei 1,36. Wie auch für die vorherigen Endpunkte wurde im Folgenden auf eine Aufteilung nach Zugangsweg verzichtet. Der mittels ROC-Kurve und Youden-Index ermittelte Grenzwert zur Differenzierung zwischen HR und NR lag bei \geq 2 Punkten. Die ROC Kurve findet sich in Abbildung 13. Mit einer AUC von 0,71, 95 % KI [0,62 ;0,80] zeigte diese eine signifikante Vorhersagequalität des Score-Wertes in Bezug auf die Notwendigkeit einer neuen Dialyse.

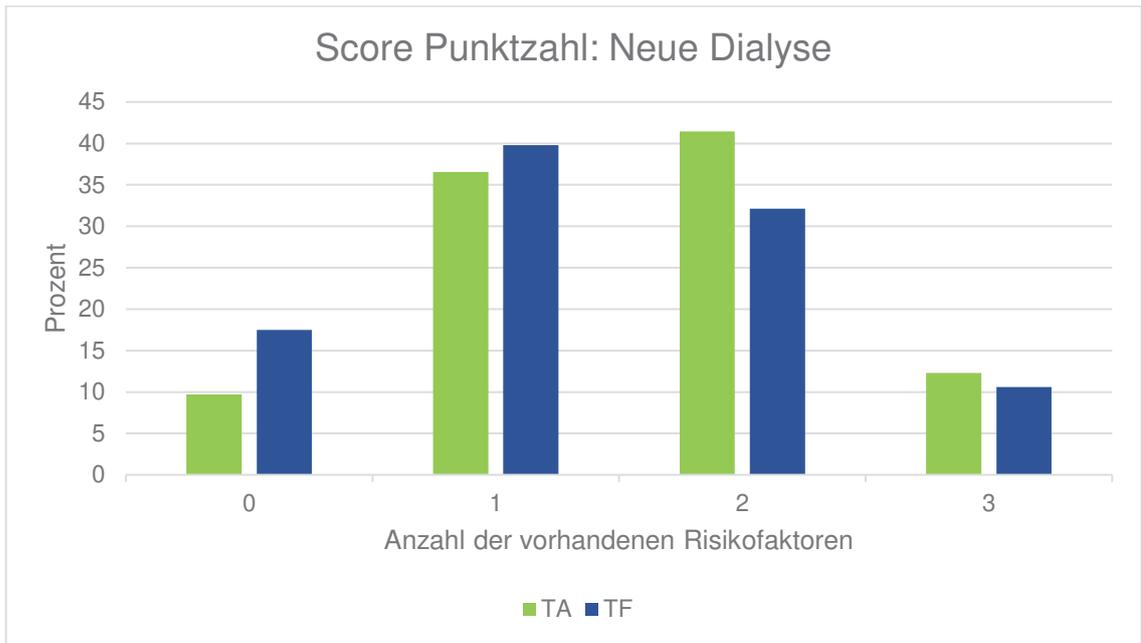


Abbildung 12: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Neue Dialyse

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 1,56, Mittelwert im TF Kollektiv: 1,36; $p < 0,001$. Relevante Risikofaktoren waren: Männliches Geschlecht, Vorhofflimmern, $GFR \leq 51,5$ ml. $GFR =$ Glomeruläre Filtrationsrate, TA = Transapikal, TF = Transfemorale

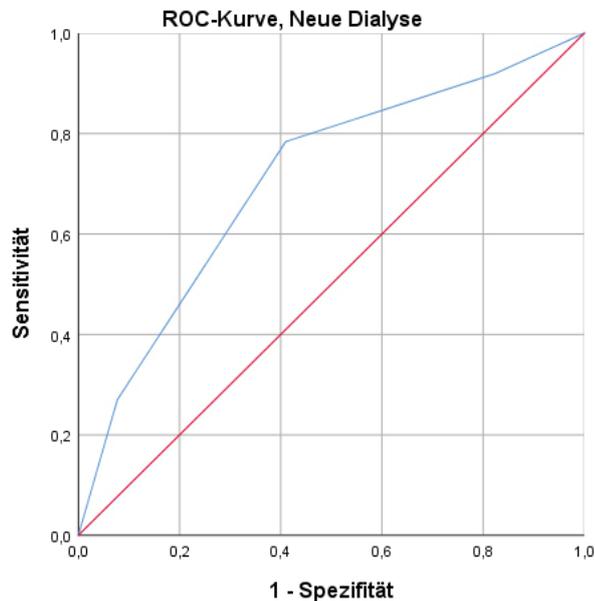


Abbildung 13: ROC Kurve, Grenzwert für neue Dialyse

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 762$, davon Endpunkt erreicht: $n = 37$ (4,9 %). $AUC = 0,71$, 95% KI [0,62; 0,80], $p < 0,001$. $AUC =$ Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

Auch hier wurde zum Vergleich der Häufigkeit einer neuen Dialyse zwischen den beiden Gruppen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Vierfeldertafel ist in Tabelle 23

abgebildet. Von den Patienten mit mindestens 2 Punkten brauchten 8,9 % eine neue Dialyse, in der Gruppe mit maximal einem Punkt nur 1,8 %. Dieser Unterschied wurde mit $p < 0,001$ als signifikant bewertet. Auch für diesen Endpunkt wurde das tatsächliche Risiko gut durch den vorher erstellten Score dargestellt.

Neue Dialyse?	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	8 (1,8)	29 (8,9)	37 (4,9)
Nein, n (%)	428 (98,2)	297 (91,1)	725 (95,1)
Gesamt, n (%)	436 (100)	326 (100)	762 (100)

Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$

Tabelle 23: Vierfeldertafel, Neue Dialyse, Gesamte Kohorte

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens einer schweren Blutung im gesamten Patientenkollektiv. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

3.3.5 Kombinerter Endpunkt I

Der kombinierte Endpunkt I setzte sich zusammen aus Blutung, *Stroke* und Dialyse. Die Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 24 dargestellt. Protektive Faktoren waren DAPT (OR 0,54, 95 % KI [0,35; 0,84], $p = 0,006$) und eine höhere GFR (OR 0,98, 95 % KI [0,97; 0,99], $p < 0,001$). Mit einem erhöhten Risiko gingen pHT (OR 2,15, 95 % KI [1,25; 3,68], $p = 0,005$), Porzellan Aorta (OR 2,73, 95 % KI [1,52; 4,90], $p = 0,001$), pAVK (OR 1,78, 95 % KI [1,14; 2,79], $p = 0,011$) sowie Vorhofflimmern einher (OR 1,83, 95 % KI [1,18; 2,83], $p = 0,007$).

Prädiktoren für Kombinerter Endpunkt I	OR	95 % KI		p-Wert
DAPT	0,54	0,35	0,84	0,006
Pulmonale Hypertonie	2,15	1,25	3,68	0,005
Porzellan Aorta	2,73	1,52	4,90	0,001
pAVK	1,78	1,14	2,79	0,011
Vorhofflimmern	1,83	1,18	2,83	0,007
GFR (mL/min)	0,98	0,97	0,99	<0,001

Tabelle 24: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Kombinerter Endpunkt I

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. DAPT: Duale antithrombozytäre Therapie, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Für die multivariate Analyse wurde der protektive Faktor DAPT umkodiert, sodass nun die Referenzkategorie Keine DAPT lautete. Diese ging mit einem erhöhten Risiko einher (OR 1,65, 95 % KI [1,05; 2,59], $p = 0,031$). Der Grenzwert für die GFR wurde auf $\leq 42,5$ mL/min berechnet. Patienten, deren GFR darunter lag, hatten ein 2,65-fach erhöhtes Risiko für den kombinierten Endpunkt I (95% KI [1,67; 4,21], $p < 0,001$). Weiterhin als signifikant wurden pHT (OR 1,89, 95 % KI [1,09; 3,28], $p = 0,023$) und Porzellan Aorta bewertet (OR 2,57, 95 % KI [1,40; 4,72], $p = 0,002$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 25 aufgelistet.

<i>Prädiktoren für Kombiniertes Endpunkt I</i>	OR	95 % KI		p-Wert
Keine DAPT	1,65	1,05	2,59	0,031
Pulmonale Hypertonie	1,89	1,09	3,28	0,023
Porzellan Aorta	2,57	1,40	4,72	0,002
GFR $\leq 42,5$ mL/ min	2,65	1,67	4,21	<0,001

Tabelle 25: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt I

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. DAPT: Duale antithrombozytäre Therapie, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall

Für den kombinierten Endpunkt I waren vier Risikofaktoren relevant, sodass ein Score von 0 bis 4 Punkten erreicht werden konnte. Die Verteilung der Punktwerte geht aus Abbildung 14 hervor. Dabei ist zu erkennen, dass aus der TF Kohorte prozentual mehr Patienten einen Score-Wert bis zu 2 Punkten hatten, während bei ≥ 3 Punkten die TA Patienten überwogen. Daraus ergab sich ein signifikanter Unterschied im Mittelwert (1,67 vs. 1,51, $p = 0,009$).

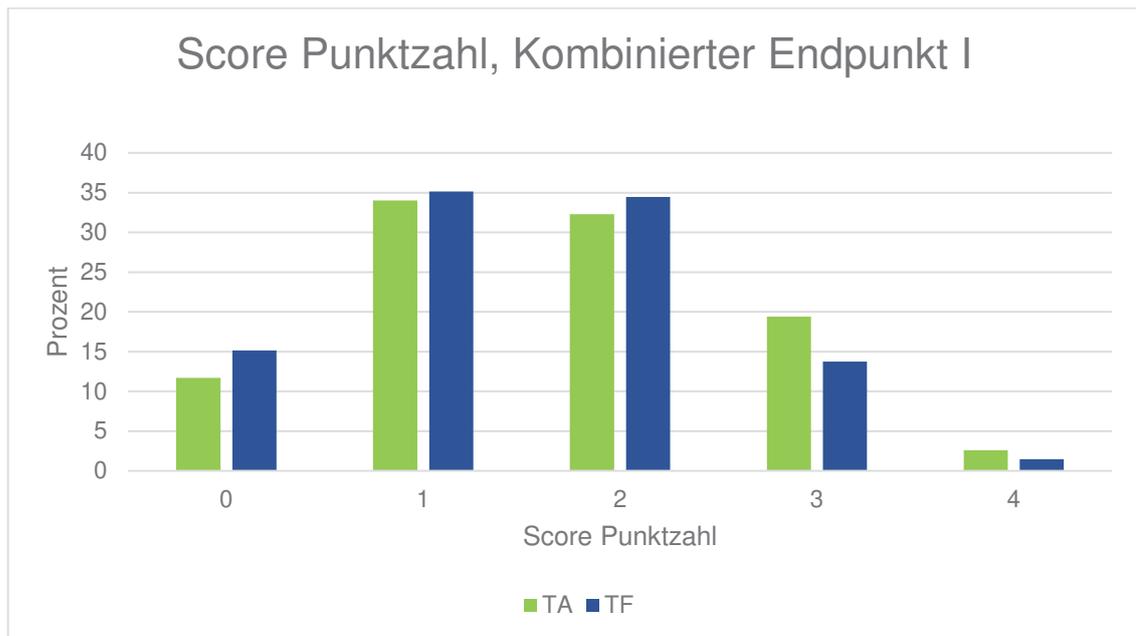


Abbildung 14: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Kombinerter Endpunkt I

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 1,67, Mittelwert im TF Kollektiv: 1,51; $p = 0,009$. Relevante Risikofaktoren waren: Pulmonale Hypertonie, Porzellan Aorta, $GFR \leq 42,5 \text{ mL/min}$, Fehlen einer DAPT. DAPT = Duale Plättchenhemmung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, TA = Transapikal, TF = Transfemoral

Die darauffolgende Analyse mittels ROC Kurve für den TA Zugang findet sich in Abbildung 15. Es resultierte eine AUC von 0,77 mit einem Konfidenzintervall von 0,67 – 0,88 und $p < 0,001$. Der maximale Youden-Index lag bei 0,478, was einen *Cut-off*-Wert von ≥ 2 Punkten ergab, anhand dessen wir zwischen Hoch- und Niedrigrisiko unterschieden. Die Ergebnisse in Bezug auf den TF Zugang waren ähnlich. Die AUC ist hier mit 0,66 [95% KI 0,59; 0,73] etwas geringer, erreichte aber auch das Signifikanzniveau $p < 0,001$. Der maximale Youden Index betrug 0,266 und bedeutete ebenfalls einen *Cut-off*-Wert von ≥ 2 Punkten. Die ROC Kurve findet sich in Abbildung 16

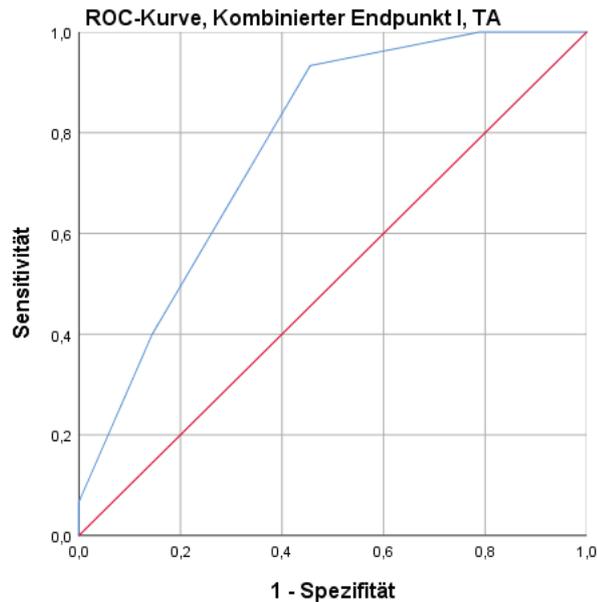


Abbildung 15: ROC Kurve, Grenzwert für Kombiniertes Endpunkt I, TA

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 105$, davon Endpunkt erreicht: $n = 15$ (14,3%). $AUC = 0,77$, 95% KI [0,67; 0,88], $p < 0,001$. AUC = Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

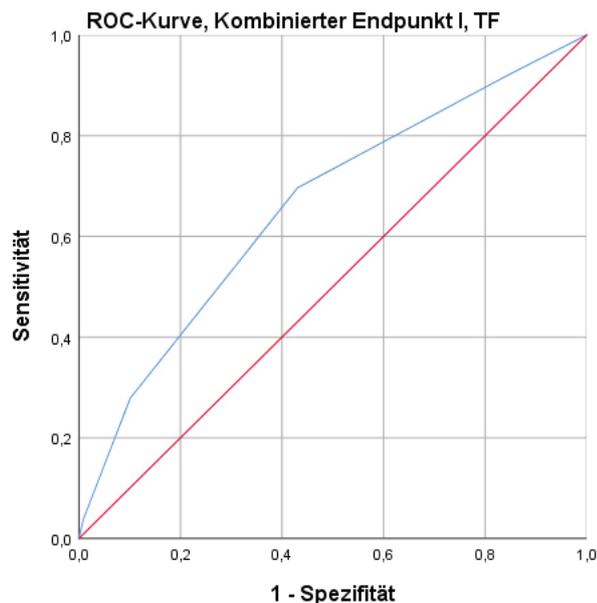


Abbildung 16: ROC Kurve, Grenzwert für Kombiniertes Endpunkt I, TF

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 653$, davon Endpunkt erreicht: $n = 79$ (12,1 %). $AUC = 0,66$, 95% KI [0,59; 0,73], $p < 0,001$. AUC = Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

Der Vergleich zwischen der HR- und NR-Gruppe im TA Kollektiv erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Dieser ergab eine höchst signifikante Differenz im Auftreten des kombinierten Endpunkts I. In der Niedrigrisikogruppe wurde er nur in 2,0 % der Fälle erreicht, in der Hochrisikogruppe in 25,5 % der Fälle.

Kombinierter Endpunkt I erreicht?	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	1 (2,0)	14 (25,5)	15 (14,3)
Nein, n (%)	49 (98,0)	41 (74,5)	90 (85,7)
Gesamt, n (%)	50 (100)	55 (100)	105 (100)

Chi-Quadrat-Test: p < 0,001

Tabelle 26: Vierfeldertafel, Kombinerter Endpunkt I, TA

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens des Kombinierten Endpunkts I bei Patienten nach TA TAVI. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im TF Kollektiv. Insgesamt waren die Inzidenzen dort etwas geringer (Gesamt-Inzidenz 12,1 % vs. 14,3% in der TA Kohorte), aber auch innerhalb des TF Kollektivs zeigte sich ein höchst signifikanter Unterschied zwischen der Hoch- und Niedrigrisikogruppe (vgl. Tabelle 27).

Kombinierter Endpunkt I erreicht?	< 2 Punkte	≥ 2 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	24 (6,8)	55 (18,2)	79 (12,1)
Nein, n (%)	327 (93,2)	247 (81,8)	574 (87,9)
Gesamt, n (%)	351 (100)	302 (100)	653 (100)

Chi-Quadrat-Test: p < 0,001

Tabelle 27 Vierfeldertafel, Kombinerter Endpunkt I, TF

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens des Kombinierten Endpunkts I bei Patienten nach TF TAVI. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

Mittels der oben genannten Verfahren, konnte gezeigt werden, dass unabhängig vom Zugangsweg die Patienten ab zwei vorliegenden Risikofaktoren zu einem HR-Kollektiv gehörten. Diese Einteilung stellte das tatsächliche Risiko gut dar.

3.3.6 Kombinerter Endpunkt II

Der kombinierte Endpunkt II umfasste alle einzeln gemessenen Endpunkte, also auch die Mortalität. Die in der univariaten Regression als signifikant berechneten Risikofaktoren sind in Tabelle 28 dargestellt. Alle Risikofaktoren, die in der univariaten Analyse in Bezug auf die Mortalität berechnet wurden (vgl. Tabelle 11), finden sich auch hier wieder, mit geringgradig differierenden ORs. Daher sei an dieser Stelle nochmal darauf hingewiesen, dass Mortalität den größten Anteil an diesem kombinierten Endpunkt

ausmacht (vgl. Kapitel 3.2, Inzidenz der Studienendpunkte). Zusätzlich wurde Z.n. *Stroke* mit einem OR von 1,42 (95% KI [0,96; 2,10], p = 0,076) als statistischer Trend angesehen.

<i>Prädiktoren für Kombiniertes Endpunkt II</i>	OR	95 % KI		p-Wert
TA	1,57	1,07	2,29	0,020
DAPT	0,51	0,38	0,68	<0,001
VKA + TAH	1,91	1,34	2,75	<0,001
Triple-Therapie	1,90	1,17	3,08	0,009
Pulmonale Hypertonie	1,89	1,35	2,66	<0,001
Porzellan Aorta	2,44	1,58	3,76	<0,001
pAVK	1,90	1,41	2,57	<0,001
Kinking der AFC	1,55	1,11	2,17	<0,001
COPD	1,41	1,04	1,93	0,011
Diabetes mellitus	1,31	0,97	1,77	0,028
Z.n. Stroke	1,42	0,96	2,10	0,076
Vorhofflimmern	2,41	1,79	3,24	0,080
GFR (mL/min)	0,98	0,97	0,98	<0,001

Tabelle 28 Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt II

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem p < 0,1 und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. AFC: A. femoralis communis, COPD: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, DAPT: Duale antithrombozytäre Therapie, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, TA: Transapikaler Zugangsweg, VKA + TAH: Vitamin-K-Antagonist + Antithrombozytäre Therapie, Z.n. Zustand nach

Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 29 dargestellt. Der Grenzwert für die GFR lag bei $\leq 51,5$ mL/min. Die dazugehörige OR lag bei 2,36 (95% KI [1,73; 3,22], p < 0,001). Ansonsten waren es dieselben Risikofaktoren wie bei der Mortalität, mit geringen Unterschieden in den ORs und deren KIs (vgl. Tabelle 12). Konkret waren es: Pulmonale Hypertonie (OR 1,56, 95 % KI [1,09; 2,23], p = 0,016), Porzellan Aorta (OR 2,22, 95 % KI [1,39; 3,53], p = 0,001), pAVK (OR 1,63, 95 % KI [1,18; 2,25], p = 0,003), Vorhofflimmern (OR 2,12, 95 % KI [1,56; 2,90], p < 0,001), *Kinking* der AFC (OR 1,67, 95 % KI [1,16; 2,41], p = 0,005).

<i>Prädiktoren für Kombiniertes Endpunkt II</i>	OR	95 % KI		p-Wert
Pulmonale Hypertonie	1,56	1,09	2,23	0,016
Porzellan Aorta	2,22	1,39	3,53	0,001
pAVK	1,63	1,18	2,25	0,003
Vorhofflimmern	2,12	1,56	2,90	<0,001
Kinking der AFC	1,67	1,16	2,41	0,005
GFR \leq 51,5 mL/ min	2,36	1,73	3,22	<0,001

Tabelle 29: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt II

Aufgeführt sind die untersuchten Risikofaktoren mit einem $p < 0,1$ und deren Odds Ratio inklusive 95% KI. AFC: Arteria femoralis communis, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, KI: Konfidenzintervall, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Für jeden der sechs gefundenen Risikofaktoren wurde ein Punkt im Risikoscore vergeben. Die Verteilung der Punktzahlen ist in Abbildung 17 dargestellt. Im Bereich bis zu 2 Punkten sind prozentual mehr TF Patienten zu finden, im Bereich ab 3 Punkten mehr TA Patienten. Das Maximum von 6 Punkten erreichten nur sehr wenige Patienten in beiden Kohorten. Der Unterschied im arithmetischen Mittel war signifikant (TA 2,93 vs. TF 2,01, $p < 0,001$). Erneut erfolgte die Ermittlung des Grenzwerts zur Einteilung in Hoch- und Niedrigrisikokohorten mittels ROC Kurven und Youden-Index. Für TA ergab sich eine AUC von 0,74 mit einem 95 % Konfidenzintervall von 0,65 – 0,82 und $p < 0,001$. Der Youden-Index betrug maximal 0,413 und führte zu einem Grenzwert von ≥ 3 Punkten. Die ROC Kurve ist in Abbildung 18 zu finden.

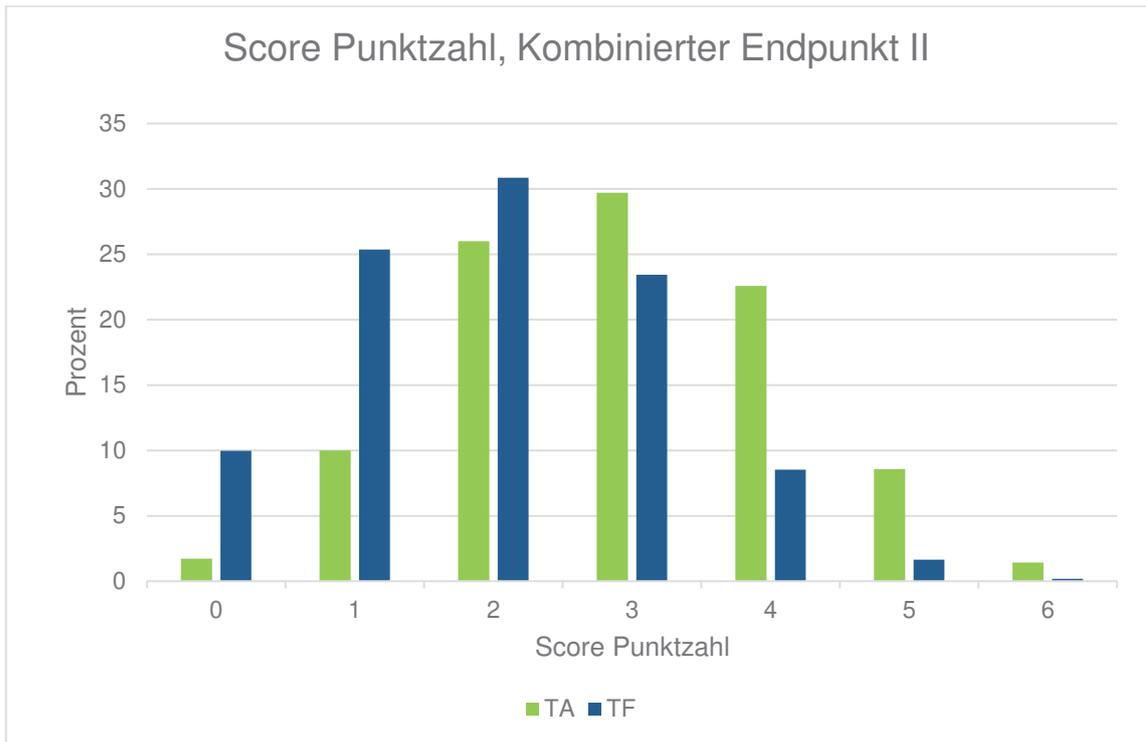


Abbildung 17: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Kombinerter Endpunkt II

Dargestellt ist die relative Häufigkeit der verschiedenen Score Punktzahlen bei TA und TF Patienten. Mittelwert im TA Kollektiv: 2,93, Mittelwert im TF Kollektiv: 2,01; $p < 0,001$. Relevante Risikofaktoren waren: Pulmonale Hypertonie, Porzellan Aorta, $GFR \leq 51,5$ mL/min, pAVK, Kinking der AFC, Vorhofflimmern. AFC = Arteria femoralis communis, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TA = Transapikal, TF = Transfemoral

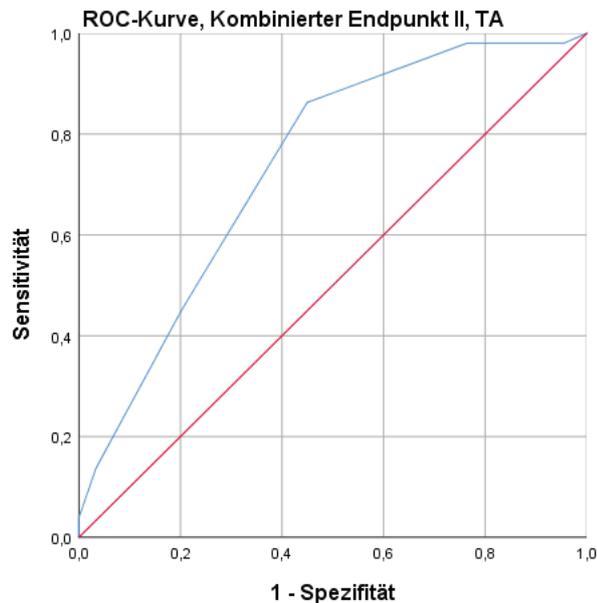


Abbildung 18: Grenzwert Kombinerter Endpunkt II, TA

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1- Spezifität. $n = 140$, davon Endpunkt erreicht: $n = 51$ (36,4 %). $AUC = 0,74$, 95% KI [0,65; 0,82], $p < 0,001$. AUC = Area under the curve, ROC = Receiver Operating Characteristic

Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Analyse der TF Patienten. Die AUC betrug 0,69, 95 % KI [0,65; 0,73] und $p < 0,001$, der Grenzwert lag ebenfalls bei ≥ 3 Punkten, basierend auf einem Youden-Index von 0,311. Die ROC-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

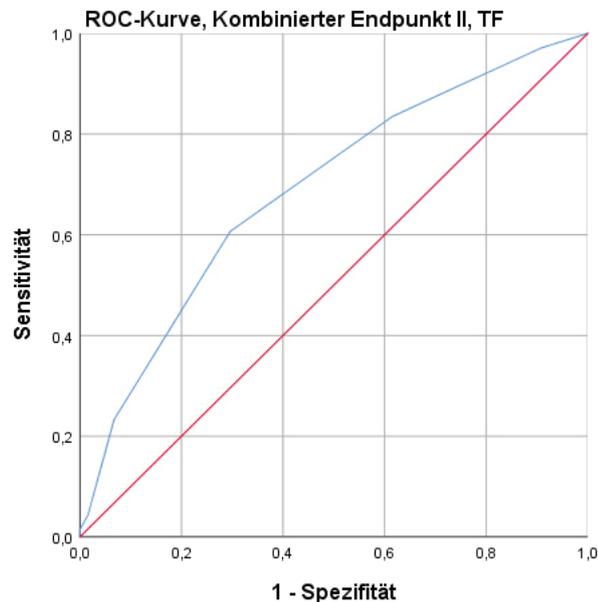


Abbildung 19: Grenzwert Kombinerter Endpunkt II, TF

Die Kurve zeigt das Verhältnis von Sensitivität und 1 - Spezifität. $n = 770$, davon Endpunkt erreicht: $n = 206$ (26,8 %). $AUC = 0,69$, 95 % KI [0,65; 0,73], $p < 0,001$. $AUC = \text{Area under the curve}$, $ROC = \text{Receiver Operating Characteristic}$

Nun wurden wieder die beiden soeben ermittelten Gruppen mittels Vierfeldertafel und Chi-Quadrat-Test verglichen. Für TA zeigt das die Tabelle 30. Der kombinierte Endpunkt trat hier bei 52,4% der Patienten in der HR-Kohorte ein, in der Kohorte mit < 3 vorhandenen Risikofaktoren nur in 12,5 % der Fälle. Der Chi-Quadrat-Test bewertete diesen Unterschied als signifikant.

Kombinerter Endpunkt II erreicht?	< 3 Punkte	≥ 3 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	7 (12,5)	44 (52,4)	51 (36,4)
Nein, n (%)	49 (87,5)	40 (47,6)	89 (63,6)
Gesamt, n (%)	56 (100)	84 (100)	140 (100)

Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$

Tabelle 30: Vierfeldertafel, Kombinerter Endpunkt II, TA

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens des Kombinierten Endpunkts II bei Patienten nach TA TAVI. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

Die Daten für TF sind in Tabelle 31 aufgelistet. Auch hier zeigt sich eine deutliche Differenz in der Häufigkeit dieses kombinierten Endpunktes. 42,8 % der als HR klassifizierten TF Patienten erreichte diesen, woraus sich eine Differenz von knapp 30 Prozentpunkten im Vergleich zur NR-Gruppe ergab. Auch hier zeigte der Chi-Quadrat-Test mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied an.

Kombinierter Endpunkt II erreicht?	< 3 Punkte	≥ 3 Punkte	Gesamt
Ja, n (%)	81 (16,9)	125 (42,8)	206 (26,8)
Nein, n (%)	397 (83,1)	167 (57,2)	564 (73,2)
Gesamt, n (%)	478 (100)	292 (100)	770 (100)

Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$

Tabelle 31: Vierfeldertafel, Kombinerter Endpunkt II, TF

Dargestellt ist die absolute und relative Häufigkeit des Eintretens des Kombinierten Endpunkts I bei Patienten nach TF TAVI. Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Häufigkeit innerhalb der Hoch- bzw. Niedrigrisikogruppe.

Für den kombinierten Endpunkt II gelang eine Darstellung des tatsächlichen Risikos diesen zu erleiden anhand der berechneten Risikofaktoren. Dies war unabhängig vom Zugangsweg. Sowohl für TF als auch für TA war der *Cut-off*-Wert, der zwischen HR und NR differenzierte, gleich.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektive

4.1.1 *Baseline* Parameter

Die Patienten, die in diese Untersuchung eingeschlossen wurden, waren im Mittel 80,7 Jahre alt, und damit vergleichbar mit denen aus den PARTNER Studien IA, IB und II (84,0 / 83,2 / 82,0 Jahre) (37-39). Eine ähnliche Altersstruktur mit einem Durchschnitt von 82,5 Jahren haben die Patienten aus der GARY-Analyse von Patienten mit intermediärem Risiko (36). Ein deutlich jüngeres Patientenkollektiv (im Durchschnitt etwa 73 Jahre) liegt in der PARTNER III Studie und der Evolut-low-risk Studie vor, die sich mit Patienten mit niedrigem präinterventionellem Risiko beschäftigen (23, 24). Die TA Patienten waren in unserer Studie etwa drei Jahre jünger als die TF Patienten (78,5 Jahre vs. 81, 1 Jahre). Diese Differenz beträgt in den genannten Studien, wenn eine Differenzierung nach Zugangsweg vorlag, nur etwa ein Jahr.

In der Gesamtkohorte ist in dieser Studie das Geschlechterverhältnis ausgeglichen, in der TA Kohorte sind 60 % der Patienten männlich, unter den TF Patienten 48 %. In den oben genannten Studien sind meist Männer häufiger vertreten. Nur in der PARTNER IB Studie und der GARY Analyse der Patienten mit intermediärem Risiko liegt der Anteil männlicher Patienten bei 45 %, respektive 37 % (36, 37). Ansonsten sind zwischen 55 % und 65 % der Patienten Männer.

Mit einem durchschnittlichen STS Score von 6,3 % (TF 6,1 %, TA 7,2 %) weist das vorliegende Kollektiv ein intermediäres Risikoprofil auf und ist damit am ehesten vergleichbar mit der PARTNER II Studie und der GARY Analyse von intermediär-Risiko-Patienten (STS Score 5,8 %, respektive 5,2 %) (36, 38). In den PARTNER IA und IB Studien liegt der STS Score bei etwa 11 % (37, 39), in der PARTNER III und Evolut-low-risk Studie bei jeweils 1,9 % (23, 24), in der GARY Analyse der NR-Patienten beträgt er im Durchschnitt 2,9 % (91).

4.1.2 Prozedurdaten

Auch wenn der Beobachtungszeitraum ab 30 Tagen nach der Intervention so gewählt wurde, um prozedurbedingte Einflüsse zu minimieren, soll an dieser Stelle eine Diskussion der Unterschiede der Implantationswege erfolgen. Die Prozedurdauer unterschied sich nicht signifikant in unserer Kohorte. Das antegrade Positionieren der

Klappenprothese beim TA Zugang gilt als einfacher und schneller durchführbar (46, 92). Dadurch sinkt die Durchleuchtungszeit, nicht aber die Gesamtprozedurdauer. Die Kontrastmittelmenge war vergleichbar zwischen den beiden Zugangswegen. Zwar ist die rein für das Implantieren benötigte Kontrastmittelmenge beim TA Zugangsweg geringer (46), die Rate an Valvuloplastien ist aber deutlich höher bei den TA TAVIs, sodass der Vorteil des geringeren Bedarfs an Kontrastmittel in unserer Kohorte nicht mehr besteht. Das Implantieren der Prothesen ohne Prädilatation sorgt für eine geringere Menge an verwendetem Kontrastmittel (93, 94). Während anfangs eine Valvuloplastie bei TF TAVI typischerweise durchgeführt wurde, konnte gezeigt werden, dass dies sowohl bei ballon-, als auch selbstexpandierenden Klappen die Implantation auch ohne diese zu guten Ergebnissen führt (93, 94). Die Anzahl an Postdilatationen korreliert invers mit der Anzahl an Prädilatationen, was sich darin widerspiegelt, dass diese bei TA Patienten seltener nötig waren. Der Krankenhausaufenthalt war bei TA Patienten länger, was der höheren präinterventionellen Morbidität sowie der höheren Invasivität des Prozederes zugeschrieben werden kann.

4.1.3 Medikation bei Entlassung

Für einen Großteil der Patienten galt noch die alte Empfehlung einer DAPT als Standardtherapie (62). Daher macht diese den größten Anteil an den sieben verschiedenen Medikamentenregimen aus (vgl. Tabelle 7), während eine SAPT nur in Ausnahmefällen verordnet wurde. Eine *Triple* Therapie wurde signifikant häufiger bei TA Patienten verordnet, was am Ehesten der erhöhten Rate an KHK (vgl. Tabelle 5) zuzuordnen ist. Bei der Verteilung der restlichen Regime mit OAK dürfte der zeitliche Faktor eine Rolle spielen: Die Regime, die NOAK enthalten, wurden insgesamt bei TF Patienten häufiger verordnet. Die Gesamtanzahl der TAVIs pro Jahr und der Anteil von TF Patienten stieg über die Zeit. Betrachtet man die Patienten ab 2017, was etwa die Hälfte der Patienten dieser Kohorte darstellt, fällt auf, dass der Anteil an Patienten, die NOAK erhalten, gestiegen ist, während VKA weniger verwendet wurde (vgl. Tabelle 8). Das könnte mit der allgemeinen Verbreitung von NOAK gegenüber VKA zusammenhängen, sodass mehr Patienten schon vor der TAVI ein NOAK erhielten und bei neu aufgetretenem VHF eher NOAK verordnet wurde. Gründe für die bevorzugte Wahl von NOAKs sind ein besseres Risiko-Nutzen-Verhältnis (75) sowie die inzwischen nachgewiesene Sicherheit auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (95). Eine Empfehlung bezüglich der optimalen OAK wurde bisher nicht in die Leitlinien aufgenommen (14). Studien, die

untersuchen, ob bei verschiedenen Zugangswegen verschiedene Medikamentenregime angewandt werden sollen, sind nicht bekannt. Aus unserer Studie kann nicht abgeleitet werden, ob für TA und TF unterschiedliche Medikationen besser geeignet wären, die Verteilung der Medikamentenregime scheint von alten Empfehlungen bezüglich der TAH und veränderten Ansichten bezüglich der OAK beeinflusst zu sein.

4.2 Mortalität

4.2.1 1-Jahres *Outcome*

Die genannten Studien präsentieren die Häufigkeit der Komplikationen in zwei Zeiträumen: Nach 30 Tagen und nach einem Jahr. Dabei umfasst der Zeitraum von einem Jahr in der Regel auch die ersten 30 Tage. Um die Ergebnisse mit der vorliegenden Studie vergleichen zu können, wurde die Differenz aus einem Jahr und den ersten 30 Tagen gebildet. Das gilt nicht nur für die Mortalität, sondern auch für alle anderen Endpunkte.

Wie in Tabelle 10 dargestellt, liegt die Mortalität im TA Kollektiv bei 16,0 %, im TF Kollektiv bei 10,1 %, $p = 0,009$. Für die Gesamtkohorte ergibt sich daraus eine Mortalitätsrate von 11,0 %. Dass die Mortalität im TA Kollektiv erhöht ist, deckt sich mit den Ergebnissen einer Registerstudie aus Frankreich (96) und einer Metaanalyse von Guo et al. (40). Vergleichbare Mortalitätsraten finden sich in den Patientenkollektiven mit intermediärem Risiko aus PARTNER II und GARY. In diesen Studien sind im gleichen Zeitraum 8,4 % (PARTNER II; TF 7,0 %, TA 13,1 %) bzw. 13 % der Patienten verstorben (GARY, ohne Auswertung nach Zugangsweg) (36, 38). Die Mortalität ist dabei stark abhängig von der Risikokonstellation der Patienten. In HR-Kollektiven lag die Sterblichkeit bei 20 – 25 % (37, 39). In den NR-Kollektiven von PARTNER 3 und Evolut low-risk verstarben 0,6 bzw 1,9 % (23, 24).

4.2.2 Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich

Wie oben beschrieben ist die Mortalität im TA Kollektiv erhöht. In der univariaten Analyse wurde TA als Risikofaktor für Mortalität benannt (HR 1,57), in der multivariaten Cox-Regression zeigte sich kein signifikantes Ergebnis mehr. Weiterhin signifikant waren auch in der multivariaten Analyse Vorerkrankungen, deren Vorliegen zu einem TA Zugang führen können: Porzellanaorta, pAVK und *Kinking* der AFC. Das weist darauf hin, dass die Grunderkrankungen von TA Patienten zur erhöhten Mortalität beitragen und nicht die Intervention selbst. Dem gegenüber steht eine Studie von Nijenhuis et al, in der der TA- mit dem TF- und dem direkt aortalen Zugang (DA) verglichen wird (97). Dabei

zeigte sich eine erhöhte Mortalitätsrate von DA und TA nach 30 Tagen im Vergleich zu TF. Die Mortalität nach 5 Jahren im Vergleich zu TF war nur bei TA, nicht aber bei DA erhöht. Daraus leiten sie ab, dass das schlechtere *Outcome* bei TA Patienten nicht nur auf die präprozeduralen Patientencharakteristika zurückzuführen ist, sondern auch auf die Intervention selbst, da DA ebenfalls nur bei Patienten eine Option ist, die nicht für TF geeignet sind und DA, mit Ausnahme der fehlenden Punktion des *Apex*, ein ähnliches interventionelles Risiko darstellt wie der TA Zugangsweg (97). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass bei TA Patienten im Vergleich zu TF Patienten die kardiale Mortalität erhöht und die Verbesserung der LVEF geringer ist, wenn bereits präprozedural eine eingeschränkte Pumpfunktion vorliegt (43). Dazu ist anzumerken, dass in der Studie von Nijenhuis et al. bei allen drei Zugangswegen die Mortalität bei niedrigerer LVEF in vergleichbarem Maß anstieg (97).

In Bezug auf die Entlassmedikation zeigten sich nur in der univariaten Regression signifikante Ergebnisse: Dort ging eine DAPT mit verringertem Mortalitätsrisiko einher (HR 0,56). Sowohl die Kombination aus VKA + TAH (HR 1,73) als auch eine *Triple-Therapie* (HR 1,99) verdoppelten das Mortalitätsrisiko beinahe. In der multivariaten Analyse waren diese nicht mehr signifikant. Als möglicher Einflussfaktor ist dabei das VHF zu nennen, welches auch in der multivariaten Analyse mit einer Verdopplung des Mortalitätsrisikos einhergeht. Dieses ist ein etablierter Risikofaktor für Mortalität (98) und ist der wichtigste Grund für die Verwendung von OAK, die in beiden genannten Risiko-Kombinationen enthalten ist.

Als letztes zu nennen ist die pHT, die mit erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergeht. Dieses Ergebnis stimmt überein mit den Erkenntnissen einer Meta-Analyse (99).

Die in Kapitel 3.1.1 beschriebene höhere Morbidität von TA Patienten spiegelt sich in der Verteilung der Scorepunkte wider. Der Mittelwert liegt bei ihnen 0,9 Punkte über dem von TF Patienten. Die Vorhersage der Mortalität anhand der Risikofaktoren war bei beiden Zugangswegen gut und annähernd gleich. Ebenfalls gleich war die Grenze von ≥ 3 Punkten zur Unterscheidung zwischen HR- und NR-Kollektiv. Dies weist, zusammen mit den beschriebenen Ergebnissen der Regressionsanalysen, darauf hin, dass die Anzahl der Risikofaktoren, und nicht der Zugangsweg entscheidende Parameter für die Risikoeinschätzung sind.

In der Mortalitätsanalyse mittels Kaplan-Meier-Kurve zeigte sich dabei, dass bei beiden Zugangswegen ein signifikanter Unterschied zwischen HR- und NR-Gruppen vorlag und,

dass sich das mittlere Überleben zwischen dem TA und dem TF NR-Kollektiv kaum unterscheidet (350 vs. 351 Tage).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Ergebnisse zeigen, dass das Überleben unabhängig vom Zugangsweg ist und die erhöhte Mortalität im TA Kollektiv auf die höhere Morbidität zurückzuführen ist. Bei beiden Zugangswegen führt die Akkumulation von Risikofaktoren zu einer ähnlichen Verteilung der Mortalität. Diese Ergebnisse decken sich mit denen einer Metaanalyse von Panchal et al. mit Patienten aus dem Hochrisikokollektiv (44). Dem gegenüber stehen Studien und eine Metaanalyse, die im mittel- und langfristigen Vergleich der Zugangswege zum größten Teil von einer erhöhten Mortalität nach TA TAVI berichten, auch nach Risikoadjustierung durch PSM (40, 96, 97, 100).

4.3 *Stroke*

4.3.1 1-Jahres *Outcome*

In unserer Studie erlitten 4,7 % der TF Patienten und 7,6 % der TA Patienten einen *Stroke*. In der Gesamtkohorte ergibt sich daraus eine relative Häufigkeit von 5,1 %. Diese numerische Differenz zwischen den Zugangswegen stellt jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied dar ($p=0,215$). Auch in anderen Untersuchungen findet sich kein Unterschied in der Häufigkeit von *Strokes* in Abhängigkeit vom Zugangsweg. (40, 44). Auch in Bezug auf die gesamte Häufigkeit von *Strokes* sind die Ergebnisse vergleichbar mit anderen Studien: In der CoreValve Pivotal Studie, einer RCT im Hochrisikokollektiv erlitten im besagten Zeitraum 4,7% eine solche Komplikation (101). In den Patientenkollektiven mit intermediärem Risiko aus der PARTNER II und der SURTAVI Studie lagen die Raten an *Strokes* bei jeweils 3,7 % (38, 102). Nur in den Niedrigrisiko Kollektiven aus PARTNER III und *Evolut low risk* lagen die Inzidenzen mit 0,6 % und 1,8% tiefer (23, 24).

4.3.2 Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich

In dieser Studie stellte keiner der beiden Zugangswege einen Risikofaktor für einen *Stroke* dar. Dies ist im Einklang mit verschiedenen Studien und Meta-Analysen zu Unterschieden zwischen TF und TA TAVI (40, 44).

Im Hinblick auf die medikamentöse Therapie fand sich in der univariaten Analyse eine Risikoerhöhung durch eine Monotherapie mit VKA (OR 2,49), in der multivariaten

Regression allerdings nicht. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Auswahl der Medikation eine geringere Rolle spielt als Begleiterkrankungen, in diesem Fall Porzellan Aorta oder pAVK. Ein vorheriger *Stroke* ging mit einer Verdopplung des Risikos für einen erneuten *Stroke* einher. Atherosklerotische Gefäßveränderungen sowie Z.n. *Stroke* sind etablierte Risikofaktoren (103).

Ein ebenfalls bekannter Risikofaktor, der in unserer Studie statistisch signifikant ist, ist eine geringe GFR (104). Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz weisen verschiedene Pathomechanismen auf, die zur Entstehung von *Strokes* beitragen. Dazu zählen unter anderem verstärkte Inflammation, oxidativer Stress sowie Gefäßkalzifikation (104).

In dieser Untersuchung ist VHF kein Risikofaktor für einen *Stroke*. Auch in einer weiteren Analyse, in der VHF trotz der fehlenden Signifikanz in der ersten Regression in die multivariate Analyse eingeschlossen wurde, wird es nicht als statistisch signifikant angesehen (vgl. Tabelle 16). Das steht in deutlichem Kontrast zu der im Allgemeinen gültigen Einstufung von VHF als Risikofaktor für einen *Stroke* (105). Im TAVI-Kollektiv ist die Bedeutung weniger klar. Zwei Meta-Analysen kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: In einer Meta-Analyse wurden vorbestehendes und neu aufgetretenes VHF als Risikofaktoren bezeichnet (98). Das Ergebnis der anderen war, dass langfristig keine Art des Vorhofflimmerns das Risiko für *Strokes* erhöht (106). Der Einfluss des Vorhofflimmerns in der post-akuten Phase ist also noch nicht abschließend geklärt.

Die Anzahl an vorliegenden Risikofaktoren war bei TA Patienten im Mittel signifikant höher als bei TF Patienten, was darin begründet liegt, dass mit Porzellan Aorta und pAVK zwei der vier Risikofaktoren bei TA Patienten signifikant häufiger vorlagen. Aufgrund der geringen Inzidenz konnte keine nach Zugangsweg getrennte Analyse stattfinden. Es zeigte sich eine gute Vorhersagequalität des Scores, sowohl anhand der AUC als auch daran, dass das Risiko in der HR-Gruppe ca. fünffach erhöht war gegenüber den Patienten aus der NR-Gruppe.

4.4 Blutung

4.4.1 1-Jahres *Outcome*

Schwere Blutungen traten in beiden Kollektiven selten, und mit 3,7 % (TF) sowie 3,6 % (TA) beinahe gleich häufig auf. In den PARTNER Studien wurde die Häufigkeit solcher Blutungen mit 4,1 – 5,5 % angegeben (23, 37-39). Eine Unterscheidung nach

Zugangsweg erfolgte dabei nur in den Studien PARTNER IA und II. In IA waren Blutungen im TA Kollektiv seltener (2,3 vs. 6,7 %), in II im TF Kollektiv (4,4 vs. 6,5 %) (38, 39).

4.4.2 Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich

In dieser Studie traten bei TA Patienten nicht mehr Blutungen auf als bei TF Patienten. Das steht im Kontrast zu bisherigen Erkenntnissen, in denen TA als Risikofaktor für schwere Blutungen identifiziert wurde (40). Dabei gilt es zu beachten, dass die Anzahl an Blutungen in beiden Gruppen insgesamt gering war und es entsprechend schwierig ist, einen Unterschied darzustellen. In dieser Studie war bei beiden Gruppen der HAS-BLED Score vergleichbar, ebenso der präinterventionelle Hb-Wert, der ein Prädiktor für Blutungen ist (107).

Die medikamentösen Therapien, die als unabhängige Risikofaktoren identifiziert wurden waren NOAK + TAH und *Triple*-Therapie. Dass OAK + TAH mit erhöhtem Blutungsrisiko einhergeht ist auch das Ergebnis der POPular TAVI B Studie von Nijenhuis et al (73). In dieser wird allerdings nicht zwischen VKA und NOAK unterschieden. In einem direkten Vergleich von Edoxaban und VKA traten unter Edoxaban mehr Blutungen auf (72). Die Ergebnisse unserer Studie weisen in die gleiche Richtung wie diese zwei Studien.

Eine *Triple*-Therapie wird als Risikofaktor für Blutungen angesehen und daher nur in Ausnahmefällen empfohlen (61), was mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie übereinstimmt.

Die zwei weiteren unabhängigen Risikofaktoren waren pHT und Porzellan Aorta. Beide sind keine klassischen Risikofaktoren für Blutungen und können eher als Marker für erhöhte Morbidität angesehen werden.

Auch in Bezug auf Blutungen war der Scorewert im Mittel bei TA Patienten höher als bei TF Patienten. Während pHT zwar bei TF Patienten häufiger vorkam, lag die Rate an Patienten mit Porzellan Aorta und *Triple*-Therapie bei TA Patienten höher. Eine weitere Auswertung getrennt nach Zugangsweg war aufgrund der geringen Fallzahlen nicht sinnvoll. Die AUC zeigte eine gute Vorhersagequalität des Scores an und der direkte Vergleich der HR- und NR-Gruppe bestätigte, dass die Einteilung anhand der berechneten Risikofaktoren eine gute Darstellung des Risikos für eine schwere Blutung darstellt.

4.5 Neue Dialyse

4.5.1 1-Jahres *Outcome*

In unserer Studie benötigten 4,7 % der TF und 5,5 % der TA Patienten eine neue Dialyse, was keinem statistisch signifikanten Unterschied entspricht. Dies ist in Einklang zu bringen mit der Untersuchung von Thongprayoon et al., in der das Risiko einer AKI in den ersten 30 Tagen nach der Intervention bei TA Patienten erhöht ist, nach 6 Monaten allerdings kein Unterschied mehr in der GFR besteht (48). In einer Auswertung des US-amerikanischen Registers von STS/ American College of Cardiology (ACC)/ Transcatheter Valve Therapy (TVT) von Hansen et al. wird die Häufigkeit von neuer Dialyse in Abhängigkeit von der präprozeduralen GFR untersucht. Die Gruppe mit einer GFR zwischen 30 und 59 ml/min entspricht am ehesten unseren Patienten (mittlere GFR 55,9 ml/min). Dort lag die Rate an neuer Dialyse mit 3,5 % in einem vergleichbaren Bereich (108).

4.5.2 Prädiktoren, Score und Gruppenvergleich

Die Nierenfunktion ist nach einer TA TAVI kurzfristig häufiger eingeschränkt als nach TF TAVI und die Notwendigkeit einer Dialyse ist höher, aber nach 6 Monaten liegt kein Unterschied mehr vor (48). Auch in unserer Studie fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen.

In der univariaten Analyse war DAPT ein protektiver Faktor, NOAK Mono ein Risikofaktor. Dass diese nicht signifikant waren in der multivariaten Analyse könnte am VHF liegen. Dieses ist im Allgemeinen ein Risikofaktor für eine Progression chronischer Niereninsuffizienz bis zur Dialyse (109). Beide Therapieregime sind mit VHF assoziiert: Liegt es vor, benötigen Patienten eine OAK, worunter auch NOAK Mono fällt. DAPT hingegen wird nur bei Patienten ohne VHF verwendet. Die Medikamente sind in diesem Fall nur Reaktion auf das VHF, welches der eigentliche Risikofaktor für den Endpunkt ist.

Weitere Risikofaktoren waren eine GFR von $\leq 51,5$ ml und männliches Geschlecht. Dass die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer Dialyse mit fallender GFR steigt, ist bekannt (108), ebenso wie die Tatsache, dass bei Männern eine chronische Niereninsuffizienz schneller progredient ist und häufiger eine Dialyse benötigt wird (110).

Auch in diesem Fall war der durchschnittliche Scorewert von TA Patienten signifikant höher als der von TF Patienten, was vor allem im höheren Anteil an Männern bei TA Patienten begründet war. Mittels des Scores konnte eine gute Vorhersage getroffen werden, wer eine neue Dialyse brauchen wird. Das spiegelte sich in einer hohen AUC und einer knapp fünffach erhöhten Inzidenz einer neuen Dialyse in der HR-Gruppe wider.

4.6 Kombiniertes Endpunkt I

4.6.1 1-Jahres-Outcome

Da in den Endpunkten Blutung, *Stroke* und neue Dialyse kein Unterschied zwischen den Zugangswegen besteht, ist es nicht überraschend, dass auch beim kombinierten Endpunkt I kein Unterschied zwischen TA und TF vorliegt.

4.6.2 Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich

Auch in der Kombination von Blutung, *Stroke* und neuer Dialyse lag kein Unterschied zwischen TF und TA vor, obwohl rein numerisch unter TA alle Komplikationen geringgradig häufiger vorkamen.

Bezogen auf die medikamentöse Therapie zeigte sich DAPT als protektiver Faktor bzw. keine DAPT als Risikofaktor. Dies steht im Kontrast zu den aktuellen Studien und Empfehlungen der Leitlinien (58, 61), mag aber darin begründet sein, dass dies für den Großteil der Patienten zur Zeit der Intervention die gängige Praxis war (62). Ein abweichendes Therapieregime, wie SAPT (wie es heute empfohlen wird), war eher die Ausnahme und wurde zum Beispiel bei hohen Blutungsrisiken verwendet, sodass ein sogenannter *bias by indication* nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem umfassen, außer SAPT, alle anderen Therapieregime OAK, welche typischerweise als Therapie bei VHF verabreicht wird, sodass auch darauf ein gewisser Anteil des protektiven Effekts von DAPT auf die Abwesenheit von VHF entfallen könnte.

Die anderen Risikofaktoren ergeben sich aus denen der einzelnen Endpunkte: pHT, Porzellan Aorta und eine geringe GFR gehen mit einem gut 2-fach erhöhten Risiko für den kombinierten Endpunkt einher.

Wie in bisher allen Endpunkten lag auch hier der Scorewert von TA Patienten signifikant über dem von TF Patienten. Die Grenze zur Diskriminierung zwischen HR- und NR-Kollektiv lag aber bei beiden Zugangswegen bei ≥ 2 Punkten und für beide Zugangswege war der Score eine gute Möglichkeit das Risiko zu modellieren. In absoluten Zahlen traten

in der NR Gruppe des TA Kollektivs weniger Komplikationen dieses Endpunktes auf als in der NR Gruppe des TF Kollektivs. Entsprechend zeigen die Ergebnisse, dass sich das Risiko den kombinierten Endpunkt I zu erreichen durch die vom Zugangsweg unabhängigen Risikofaktoren gut modellieren lässt.

4.7 Kombiniertes Endpunkt II

4.7.1 1-Jahres *Outcome*

Der kombinierte Endpunkt II tritt unter TA Patienten häufiger ein, was vor Allem an der erhöhten Mortalität liegt. Diese macht über 80 % der Ereignisse des kombinierten Endpunktes II aus. Dazu könnte auch beitragen, dass die Sterblichkeit am einfachsten messbar ist und zum Teil durch Abfragen aus dem Sterberegister komplettiert werden konnte, auch wenn die Patienten nicht mehr zum *follow-up* erschienen sind.

4.7.2 Prädiktoren, Scores und Gruppenvergleich

Trotz des signifikant häufigeren Auftretens des zweiten kombinierten Endpunktes in der TA Kohorte zeigte sich der TA Zugangsweg nur in der univariaten Analyse signifikant, in der multivariaten aber nicht mehr. Das zeigt erneut, dass die Komorbiditäten, die bei TA Patienten vermehrt vorliegen für ein häufigeres Eintreten dieses Endpunktes sorgen und nicht der Zugangsweg an und für sich. Dabei ist zu beachten, dass die Mortalität den größten Anteil an diesem kombinierten Endpunkt hat, und genau die gleichen Risikofaktoren als signifikant betrachtet werden wie in Bezug auf die Mortalität, sowohl in der uni- als auch der multivariaten Regressionsanalyse. Dazu zählen auch die Medikamentenregime DAPT (OR 0,51), VKA + TAH (OR 1,91) und *Triple* (OR 1,90), die aber nur in der univariaten Analyse signifikant waren. Für die anderen Komorbiditäten sei auf den Anfang dieses Kapitels und den Endpunkt Mortalität verwiesen.

In Bezug auf die Scorewerte war auch hier der Mittelwert bei TA Patienten höher als bei TF Patienten. Die Grenze zur Unterscheidung zwischen HR und NR war allerdings bei beiden Gruppen gleich. Die AUC war für beide Zugangswege gut, und die Patienten der NR Gruppen litten signifikant seltener unter den Komplikationen dieses kombinierten Endpunktes als die der HR-Gruppen. Die Inzidenz in der TA NR-Gruppe ist sogar in absoluten Zahlen geringer als die der TF NR-Gruppe. Mittels des Scores ließ sich das Risiko für beide Zugangswege gut modellieren. Dabei gab es keinen Unterschied zwischen den Zugangswegen, was in Kombination mit der Tatsache, dass TA in der

Regressionsanalyse nicht als Risikofaktor bezeichnet wurde, dafür spricht, dass die begleitenden Komorbiditäten und nicht der Zugangsweg selbst entscheidend sind für die Vorhersage der Komplikationen dieses Endpunktes.

4.8 Schlussfolgerungen

Aus der vorliegenden Studie können im Wesentlichen folgende Schlüsse gezogen werden:

Präprozedural weist das TA Kollektiv eine höhere Morbidität auf, sowohl bei atherosklerotisch bedingten Krankheiten als auch bei COPD und chronischer Dialyse. Das schlägt sich auch in den klassischen Risikoscores nieder.

Das *Outcome* im Zeitraum zwischen 30 Tagen und einem Jahr nach der Intervention ist bei beiden Zugangswegen vergleichbar. Auch ohne Risikoadjustierung treten die Komplikationen Blutung, *Stroke*, neue Dialyse oder dem kombinierten Endpunkt aus diesen nach TA TAVI nicht häufiger auf als nach TF TAVI. Die Mortalität ist in absoluten Zahlen nach TA TAVI erhöht. Gleiches gilt für den kombinierten Endpunkt II. Jedoch ist in der Regressionsanalyse der TA Zugangsweg kein unabhängiger Risikofaktor.

Das Risiko eine der Komplikationen zu erleiden lässt sich gut modellieren. Das zeigen die ROC Kurven mit den dazu gehörigen AUCs, die auf den jeweiligen unabhängigen Risikofaktoren der Regressionsanalysen basieren. Der Vergleich zwischen den HR- und NR-Gruppen zeigte bei allen Endpunkten, dass in der HR-Gruppe mehr Komplikationen auftraten.

Für die Mortalität sowie die beiden kombinierten Endpunkte war der Grenzwert zur Einteilung in HR und NR Kollektiv gleich. Die mittlere Überlebenszeit der NR-Gruppen unterscheidet sich kaum, die beiden kombinierten Endpunkten traten in der TA NR-Gruppe sogar seltener auf als in der TF NR-Gruppe. Die Risikoverteilung anhand der Risikofaktoren ist für beide Zugangswege gleich.

In Bezug auf die Entlassmedikation lässt sich festhalten: Blutungen treten gehäuft auf unter NOAK + TAH sowie einer *Triple* Therapie. DAPT ist ein protektiver Faktor, bzw. das Fehlen einer DAPT ist ein Risikofaktor in Bezug auf den kombinierten Endpunkt I. Bei den anderen Endpunkten stellten die verschiedenen Medikamentenregime keine unabhängigen Risikofaktoren dar.

4.9 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Zuerst ist dabei das Design der Studie zu nennen. Eine retrospektive, monozentrische Erfassung der Daten schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Der Einfluss der Medikation und des Zugangsweges wurde hier durch Regressionsmodelle dargestellt. Dabei ist aber nur eine Adjustierung nach bekannten Risikofaktoren möglich.

Die Vorhersage anhand des Scores aus den unabhängigen Risikofaktoren erreichte gute Werte in der Analyse der ROC-Kurven, wurde jedoch nicht an einer anderen Kohorte validiert.

Den Einfluss der Medikation auf die Endpunkte korrekt darzustellen ist aufgrund des Studiendesigns aus mehreren Gründen schwierig.

1. Da sieben Medikamentenregime in die Analyse gingen, wurde auf eine weitere Differenzierung nach beeinflussenden Faktoren wie vorherige PCI oder Z.n. Blutung verzichtet.
2. Im VHF Kollektiv fand keine gesonderte Analyse statt, da dies zu einer weiteren Verkleinerung der Kohorte geführt hätte. So ist es schwierig den wahren Effekt der Medikation darzustellen, da unterschiedliche Patientenkollektive miteinander verglichen wurden.
3. Zusätzlich fand keine Unterscheidung zwischen VHF und anderen Indikationen für eine OAK statt.
4. Für die meisten Patienten galt noch die Standardempfehlung einer DAPT, die heute nicht mehr gilt. In einer retrospektiven Studie ergibt sich daraus die Gefahr des *bias by indication*. Das bedeutet, dass ein Abweichen davon, z.B eine SAPT, in beispielsweise einer vorbestehenden Blutungsneigung bedingt sein könnte, was den wahren Effekt einer SAPT verschleiern kann.

Der Untersuchungszeitraum umfasst elf Jahre und damit verschiedene Klappengenerationen. In dieser Zeit expandierten die Indikationen für TAVI und die Interventionalisten wurden besser. Das sorgt für eine recht heterogene Kohorte und macht den Vergleich mit RCTs schwieriger.

Die geringe Rate an postprozeduralen Komplikationen ist zwar erfreulich, machte eine statistische Analyse jedoch schwierig. Dazu trug auch das *loss to follow-up* bei. Durch

die Aufteilung in zwei Zugangswege wurden die Gruppen zusätzlich kleiner, weswegen eine getrennte Auswertung nicht für alle Endpunkte sinnvoll war.

Literatur und Quellenverzeichnis

1. Aumüller G, Aust G, Doll A, Engele J, Kirsch J, Mense S, et al. *Duale Reihe Anatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010.
2. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Eigenverlag; 2017.
3. Ramos J, Monteagudo JM, González-Alujas T, Fuentes ME, Sitges M, Peña ML, et al. Large-scale assessment of aortic stenosis: facing the next cardiac epidemic? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(10):1142-8.
4. 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.
5. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
6. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
7. Iung B, Delgado V, Rosenhek R, Price S, Prendergast B, Wendler O, et al. Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease. *Circulation*. 2019;140(14):1156-69.
8. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.
9. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013;99(6):396-400.
10. Thaden JJ, Nkomo VT, Enriquez-Sarano M. The global burden of aortic stenosis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(6):565-71.
11. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, Adebayo OM, Adedoyin RA, Afarideh M, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017. *Circulation*. 2020;141(21):1670-80.
12. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-66.
13. Lester SJ, Heilbron B, Gin K, Dodek A, Jue J. The natural history and rate of progression of aortic stenosis. *Chest*. 1998;113(4):1109-14.
14. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021.
15. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-92.

16. Bakaeen FG, Rosengart TK, Carabello BA. Aortic Stenosis. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):Itc1-itc16.
17. Siewert JR, Stein HJ. *Chirurgie.* Berlin und Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
18. Dvir D, Webb JG, Bleiziffer S, Pasic M, Waksman R, Kodali S, et al. Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves. *JAMA.* 2014;312(2):162-70.
19. El-Mawardy M, Abdel-Wahab M, Richardt G. Transcatheter aortic valve implantation: technique, complications and perspectives. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(8):1005-24.
20. Carroll JD, Mack MJ, Vemulapalli S, Herrmann HC, Gleason TG, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(21):2492-516.
21. Kindzelski B, Mick SL, Krishnaswamy A, Kapadia SR, Attia T, Hodges K, et al. Evolution of Alternative-access Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(6):1877-85.
22. Bapat V, Thomas M, Hancock J, Wilson K. First successful trans-catheter aortic valve implantation through ascending aorta using Edwards SAPIEN THV system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(6):811-3.
23. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1695-705.
24. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15.
25. Giannini C, De Carlo M, Tamburino C, Etti F, Latib AM, Bedogni F, et al. Transcatheter aortic valve implantation with the new repositionable self-expandable Evolut R versus CoreValve system: A case-matched comparison. *Int J Cardiol.* 2017;243:126-31.
26. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(2):160-8.
27. Sündermann SH, Grünenfelder J, Corti R, Rastan AJ, Linke A, Lange R, et al. Outcome of patients treated with Engager transapical aortic valve implantation: one-year results of the feasibility study. *Innovations (Phila).* 2013;8(5):332-6.
28. Webb JG, Doshi D, Mack MJ, Makkar R, Smith CR, Pichard AD, et al. A Randomized Evaluation of the SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve System in Patients With Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(14):1797-806.
29. Solomonica A, Choudhury T, Bagur R. Newer-generation of Edwards transcatheter aortic valve systems: SAPIEN 3, Centera, and SAPIEN 3 Ultra. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16(2):81-7.
30. Nazif TM, Cahill TJ, Daniels D, McCabe JM, Reisman M, Chakravarty T, et al. Real-World Experience With the SAPIEN 3 Ultra Transcatheter Heart Valve: A Propensity-Matched Analysis From the United States. *Circ Cardiovasc Interv.* 2021;14(9):e010543.
31. ACURATE neo Valve – Specifications [press release]. 2018.

32. Kappetein AP, Head SJ, Génereux 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†. *European Heart Journal*. 2012;33(19):2403-18.
33. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, al. e. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie*. 2015.
34. Hamm CW, Möllmann 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.
35. Vavuranakis M, Kolokathis AM, Vrachatis DA, Kalogeras K, Magkoutis NA, Fradi S, et al. Atrial Fibrillation During or After TAVI: Incidence, Implications and Therapeutical Considerations. *Curr Pharm Des*. 2016;22(13):1896-903.
36. Werner N, Zahn R, Beckmann A, Bauer T, Bleiziffer S, Hamm CW, et al. Patients at Intermediate Surgical Risk Undergoing Isolated Interventional or Surgical Aortic Valve Implantation for Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis. *Circulation*. 2018;138(23):2611-23.
37. 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. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(17):1597-607.
38. 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.
39. 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.
40. Guo R, Xie M, Yim WY, Wu W, Jiang W, Wang Y, et al. Dose approach matter? A meta-analysis of outcomes following transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve replacement. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):358.
41. Ehret C, Rossaint R, Foldenauer AC, Stoppe C, Stevanovic A, Dohms K, et al. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016321.
42. Koifman E, Magalhaes M, Kiramijyan S, Escarcega RO, Didier R, Torguson R, et al. Impact of transfemoral versus transapical access on mortality among patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016;17(5):318-21.
43. Elmariah S, Fearon WF, Inglessis I, Vlahakes GJ, Lindman BR, Alu MC, et al. Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement Is Associated With Increased Cardiac Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction: Insights From the PARTNER I Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(23):2414-22.
44. Panchal HB, Ladia V, Amin P, Patel P, Veeranki SP, Albalbissi K, et al. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(12):1882-90.

45. Veulemans V, Hellhammer K, Borhan Azad A, Goh S, Drake C, Maier O, et al. Short- and Mid-Term Outcomes in Patients Deemed Inoperable Undergoing Transapical and Transfemoral TAVR with an STS-PROM below Four Percent. *J Clin Med.* 2021;10(13).
46. Murdock JE, Jensen HA, Thourani VH. Nontransfemoral Approaches to Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Interv Cardiol Clin.* 2015;4(1):95-105.
47. Merchant AM, Neyra JA, Minhajuddin A, Wehrmann LE, Mills RA, Gualano SK, et al. Packed red blood cell transfusion associates with acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):99.
48. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, Harrison AM, Kittanamongkolchai W, Greason KL, et al. Transapical versus transfemoral approach and risk of acute kidney injury following transcatheter aortic valve replacement: a propensity-adjusted analysis. *Ren Fail.* 2017;39(1):13-8.
49. Siontis GCM, Overtchouk P, Cahill TJ, Modine T, Prendergast B, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis. *European Heart Journal.* 2019;40(38):3143-53.
50. Greco A, Capodanno D. Anticoagulation after Transcatheter Aortic Valve Implantation: Current Status. *Interv Cardiol.* 2020;15:e02.
51. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation.* 2012;126(25):3041-53.
52. Van Mieghem NM, Schipper ME, Ladich E, Faqiri E, van der Boon R, Randjgari A, et al. Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2013;127(22):2194-201.
53. Van Belle E, Hengstenberg C, Lefevre T, Kupatt C, Debry N, Husser O, et al. Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement: The BRAVO-3 MRI Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(6):589-99.
54. Haussig S, Mangner N, Dwyer MG, Lehmkuhl L, Lücke C, Woitek F, et al. Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(6):592-601.
55. Stortecky S, Windecker S. Stroke: an infrequent but devastating complication in cardiovascular interventions. *Circulation.* 2012;126(25):2921-4.
56. De Backer O, Butt JH, Wong YH, Torp-Pedersen C, Terkelsen CJ, Nissen H, et al. Early and late risk of ischemic stroke after TAVR as compared to a nationwide background population. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(7):791-801.
57. Noble S, Asgar A, Cartier R, Virmani R, Bonan R. Anatomic-pathological analysis after CoreValve Revalving system implantation. *EuroIntervention.* 2009;5(1):78-85.
58. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1447-57.

59. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(14):1436-46.
60. Redfors B, Watson BM, McAndrew T, Palisaitis E, Francese DP, Razavi M, et al. Mortality, Length of Stay, and Cost Implications of Procedural Bleeding After Percutaneous Interventions Using Large-Bore Catheters. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):798-802.
61. Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2021;42(23):2265-9.
62. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91.
63. Maes F, Stabile E, Ussia GP, Tamburino C, Pucciarelli A, Masson JB, et al. Meta-Analysis Comparing Single Versus Dual Antiplatelet Therapy Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122(2):310-5.
64. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal.* 2017;39(3):213-60.
65. Dangas GD, Tijssen JGP, Wöhrle J, Søndergaard L, Gilard M, Möllmann H, et al. A Controlled Trial of Rivaroxaban after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(2):120-9.
66. Collet JP, Van Belle E, Thiele H, Berti S, Lhermusier T, Manigold T, et al. Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial. *Eur Heart J.* 2022;43(29):2783-97.
67. Andreotti F, Massetti M, Ten Berg J. Defining optimal antithrombotic therapy post-TAVI: the contribution of ATLANTIS. *Eur Heart J.* 2022;43(29):2798-800.
68. Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, De Backer O, Berman D, Kofoed KF, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. *Lancet.* 2017;389(10087):2383-92.
69. Woldendorp K, Doyle MP, Black D, Ng M, Keech A, Grieve SM, et al. Subclinical valve thrombosis in transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;162(5):1491-9.e2.
70. Graefe K-H. *Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage* ed. Stuttgart: Thieme; 2016.
71. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving Treatments for Arterial and Venous Thrombosis: Role of the Direct Oral Anticoagulants. *Circ Res.* 2016;118(9):1409-24.
72. Van Mieghem NM, Unverdorben M, Hengstenberg C, Möllmann H, Mehran R, López-Otero D, et al. Edoxaban versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation after TAVR. *N Engl J Med.* 2021;385(23):2150-60.

73. Nijenhuis VJ, Brouwer J, Delewi R, Hermanides RS, Holvoet W, Dubois CLF, et al. Anticoagulation with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med*. 2020.
74. Webb J, Rodés-Cabau J, Fremes S, Pibarot P, Ruel M, Ibrahim R, et al. Transcatheter aortic valve implantation: a Canadian Cardiovascular Society position statement. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):520-8.
75. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
76. Butt JH, De Backer O, Olesen JB, Gerds TA, Havers-Borgersen E, Gislason GH, et al. Vitamin K antagonists vs. direct oral anticoagulants after transcatheter aortic valve implantation in atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(1):11-9.
77. Jochheim D, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zadrozny M, et al. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(16):1566-76.
78. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263-72.
79. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
80. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
81. Dolgin MNYHACC. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown; 1994.
82. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.
83. 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.
84. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *European Heart Journal*. 2003;24(9):882-3.
85. 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.
86. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S23-42.

87. Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, Schnabel R, Schön G, Blankenberg S, et al. Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(6):472-8.
88. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Der Kardiologe.* 2020;14(3):182-204.
89. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation.* 2011;123(23):2736-47.
90. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care.* 2007;11(2):R31.
91. Bekeredjian R, Szabo G, Balaban Ü, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J.* 2019;40(17):1323-30.
92. Thomas W, Mani A, Won K, Jörg K. TAVI: transapical - what else? *EuroIntervention.* 2013;9:S19-S24.
93. Conradi L, Schaefer A, Seiffert M, Schirmer J, Schaefer U, Schön G, et al. Transfemoral TAVI without pre-dilatation using balloon-expandable devices: a case-matched analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(9):735-42.
94. Bandali A, Parry-Williams G, Kassam A, Palmer S, Williams PD, de Belder MA, et al. Direct transfemoral transcatheter aortic valve implantation without balloon pre-dilatation using the Edwards Sapien XT valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016;88(6):978-85.
95. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(17):287-94.
96. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1705-15.
97. Nijenhuis VJ, Meyer A, Brouwer J, Mahmoodi BK, Unbehaun A, Spaziano M, et al. The effect of transcatheter aortic valve implantation approaches on mortality. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7):1462-9.
98. Mojoli M, Gersh BJ, Barioli A, Masiero G, Tellaroli P, D'Amico G, et al. Impact of atrial fibrillation on outcomes of patients treated by transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2017;192:64-75.
99. Tang M, Liu X, Lin C, He Y, Cai X, Xu Q, et al. Meta-Analysis of Outcomes and Evolution of Pulmonary Hypertension Before and After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017;119(1):91-9.
100. Ando T, Takagi H, Grines CL. Transfemoral, transapical and transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement: a meta-analysis of direct and adjusted indirect comparisons of early and mid-term deaths. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(3):484-92.

101. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(19):1790-8.
102. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(14):1321-31.
103. Patel PA, Patel S, Feinman JW, Gutsche JT, Vallabhajosyula P, Shah R, et al. Stroke After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Definitions, Etiologies and Management Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(2):968-81.
104. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):1893-905.
105. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
106. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, Perrino C, Stabile E, Losi MA, et al. A meta-analysis of the impact of pre-existing and new-onset atrial fibrillation on clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;12(8):e1047-e56.
107. Czerwińska-Jelonkiewicz K, Witkowski A, Dąbrowski M, Banaszewski M, Księżycka-Majczyńska E, Chmielak Z, et al. Antithrombotic therapy - predictor of early and long-term bleeding complications after transcatheter aortic valve implantation. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(6):1062-70.
108. Hansen JW, Foy A, Yadav P, Gilchrist IC, Kozak M, Stebbins A, et al. Death and Dialysis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: An Analysis of the STS/ACC TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(20):2064-75.
109. Suwanwongse K, Shabarek N. Does Atrial Fibrillation Increase the Risk of Developing End-stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease? *Cureus*. 2020;12(2):e6908.
110. Cobo G, Hecking M, Port FK, Exner I, Lindholm B, Stenvinkel P, et al. Sex and gender differences in chronic kidney disease: progression to end-stage renal disease and haemodialysis. *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(14):1147-63.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der medikamentösen Therapie vor, während und nach TAVI	12
Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurve, TF vs. TA.....	33
Abbildung 3: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Mortalität	36
Abbildung 4: ROC Kurve, Grenzwert für Mortalität, TA	37
Abbildung 5: ROC Kurve, Grenzwert für Mortalität, TF.....	37
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, TA.....	38
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Überlebenskurve, TF	39
Abbildung 8: Vergleich der Score-Punktzahl nach Zugangsweg, <i>Stroke</i>	42
Abbildung 9: ROC Kurve, Grenzwert für <i>Stroke</i>	42
Abbildung 10: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Blutung	45
Abbildung 11: ROC Kurve, Grenzwert für Blutung, Gesamte Kohorte	45
Abbildung 12: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Neue Dialyse	48
Abbildung 13: ROC Kurve, Grenzwert für neue Dialyse.....	48
Abbildung 14: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Kombiniertes Endpunkt I.....	51
Abbildung 15: ROC Kurve, Grenzwert für Kombiniertes Endpunkt I, TA.....	52
Abbildung 16: ROC Kurve, Grenzwert für Kombiniertes Endpunkt I, TF	52
Abbildung 17: Vergleich der Score Punktzahl nach Zugangsweg; Kombiniertes Endpunkt II.....	56
Abbildung 18: Grenzwert Kombiniertes Endpunkt II, TA	56
Abbildung 19: Grenzwert Kombiniertes Endpunkt II, TF	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose	3
Tabelle 2: Klassifizierung der Aortenklappenstenose	3
Tabelle 3: VARC-2 Kriterien	23
Tabelle 4: Implantierte Klappenprothesen.....	25
Tabelle 5: Vergleich der präprozeduralen Patientencharakteristika, aufgeteilt nach Zugangsweg	29
Tabelle 6: Prozedurbezogene Parameter, aufgeteilt nach Zugangsweg	30
Tabelle 7: Medikation zur Thrombozytenhemmung und/oder Antikoagulation bei Entlassung, aufgeteilt nach Zugangsweg.....	31
Tabelle 8: Medikation zur Thrombozytenhemmung und/oder Antikoagulation bei Entlassung, aufgeteilt nach Zugangsweg, ab 2017	32
Tabelle 9: Inzidenzen der Endpunkte im 1-Jahres-Follow-up.....	33
Tabelle 10: Überlebensdaten, TF vs. TA.....	34
Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse der univariaten Cox-Regression	35
Tabelle 12: Signifikante Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression	35
Tabelle 13: Überlebensdaten, TA	39
Tabelle 14: Überlebensdaten, TF.....	40
Tabelle 15: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt <i>Stroke</i>	40
Tabelle 16: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt <i>Stroke</i>	41
Tabelle 17: Vierfeldertafel, <i>Stroke</i> , Gesamte Kohorte	43
Tabelle 18: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Blutung.....	43
Tabelle 19: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Blutung	44
Tabelle 20: Vierfeldertafel, Blutung, Gesamte Kohorte.....	46
Tabelle 21: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt Dialyse.....	46
Tabelle 22: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Endpunkt neue Dialyse	47
Tabelle 23: Vierfeldertafel, Neue Dialyse, Gesamte Kohorte	49

Tabelle 24: Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt I.....	49
Tabelle 25: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt I.....	50
Tabelle 26: Vierfeldertafel, Kombiniertes Endpunkt I, TA	53
Tabelle 27 Vierfeldertafel, Kombiniertes Endpunkt I, TF.....	53
Tabelle 28 Signifikante Ergebnisse der univariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt II.....	54
Tabelle 29: Signifikante Ergebnisse der multivariaten, binär logistischen Regression, Kombiniertes Endpunkt II.....	55
Tabelle 30: Vierfeldertafel, Kombiniertes Endpunkt II, TA.....	57
Tabelle 31: Vierfeldertafel, Kombiniertes Endpunkt II, TF	58

Danksagung

Zuerst möchte ich Frau PD Dr. med. Verena Veulemans und Herrn Prof. Dr. med. Alexander Albert dafür danken, dass sie mir die Durchführung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Matti Kuballa und Sophia Röhrich für die Einarbeitung und die gemeinsamen Stunden bei der Bearbeitung der Datenbank bedanken.

Dank gebührt ebenso den Menschen, die fleißig Korrektur gelesen haben: Ulrike Hauswald, Sophia Röhrich und Tim Appel.

Danke an Georg Bosbach, der mich für eine Dissertation in der Kardiologie in der Arbeitsgruppe von PD Dr. med. Verena Veulemans begeistert hat.

Und zu guter Letzt danke an meine FreundInnen, die mich immer unterstützt haben.