

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

**Einfluss des Diabetes mellitus auf periprozedurales Outcome und Ein-
Jahres-Mortalität bei unterschiedlichen Zugangswegen durch
verschiedene TAVI-Zeitalter**

Dissertation

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

vorgelegt von

Federica Artmann

2023

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Zusammenfassung (deutsch)

Der Einfluss des Diabetes mellitus auf das *Outcome* nach Transkatheter-Aortenklappenintervention (TAVI) wird kontrovers diskutiert. Manche Studien zeigten schlechtere Ergebnisse für Patienten mit Diabetes, vor allem bei Insulintherapie. Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit, die Zugangswege für TAVI bei Patienten mit Diabetes verglich, zeigte einen Überlebensvorteil für den transfemorale (TF-TAVI) im Vergleich zum transapikalen (TA-TAVI) Zugang, jedoch nur für Nicht-Diabetiker. Die vorliegende Studie hat das Ziel, Unterschiede im *Outcome* zwischen TA-TAVI und TF-TAVI bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern aufgeteilt nach Risikoprofil zu erforschen.

In einer retrospektiven, monozentrischen Studie wurden 2502 TAVI-Patienten anhand des ermittelten STS-Scores in Risikogruppen, sowie nach Diabetesstatus und verwendeter Prothesengeneration aufgeteilt. Überlebensraten nach 30 Tagen und einem Jahr wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank Test verglichen. Eine binär logistische Regression ermittelte unabhängige Prädiktoren der Ein-Jahres-Mortalität. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney U oder Kruskal Wallis Test, kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat oder Fishers exaktem Test untersucht. Der Alpha-Fehler wurde korrigiert.

Überlebensanalysen zeigten einen Vorteil für TF-TAVI im Vergleich zu TA-TAVI nach 30 Tagen und einem Jahr nur bei Nicht-Diabetikern, sowie nach 30 Tagen für insulinpflichtige Diabetiker der *high risk*-Gruppe. Der Zugangsweg war ein unabhängiger Prädiktor der Ein-Jahres-Mortalität. TA-TAVI war mit mehr postprozeduralen Komplikationen assoziiert als TF-TAVI, vor allem Gefäßkomplikationen, Blutungskomplikationen, benötigte Transfusionen und längere Krankenhaus-Aufenthaltsdauer. Diese Unterschiede wurden bei Diabetikern nicht immer signifikant. Bei der Verwendung neuer *Devices* zeigten sich nach TA-TAVI mehr Komplikationen, die Häufigkeit dieser nahm im Vergleich zur Verwendung alter *Devices* ab.

Diese Studie zeigte einen Überlebensvorteil für TF-TAVI für Nicht-Diabetiker, sowie für insulinpflichtige Diabetiker der *high risk*-Gruppe nach 30 Tagen, weshalb bei diesen Patienten der transfemorale Zugang empfohlen werden kann. Nach TA-TAVI kam es für Diabetiker und Nicht-Diabetiker zu mehr postprozeduralen Komplikationen. Weitere Studien sind nötig, um den optimalen Zugangsweg für Patienten mit Diabetes, vor allem insulinpflichtige Diabetiker, festzulegen.

Zusammenfassung (englisch)

The influence of diabetes mellitus on the outcome of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) remains controversial. Studies have shown a worsened outcome after TAVI for diabetic patients, especially in insulin-dependent diabetics. A recent study comparing access sites for patients with diabetes showed a survival benefit for transfemoral (TF-TAVI) vs. transapical (TA-TAVI) access only in non-diabetics. This study aimed to determine differences in outcome between TA-TAVI and TF-TAVI in the diabetic and non-diabetic patient population divided by risk profile.

In a retrospective, unicenter study 2502 patients were divided into risk groups according to STS score, diabetes status and device generation. Survival rates were compared using Kaplan-Meier curves and Log-Rank test for 30-day- and one-year-survival. Binary logistic regression showed independent predictors for one-year-mortality. Continuous variables were compared using Mann-Whitney U or Kruskal Wallis test, categorical variables were compared using Chi-square or Fisher's exact test, and the alpha level was adjusted.

Survival analyses showed a survival benefit for TF-TAVI compared to TA-TAVI at 30 days and one year only for non-diabetic patients, and at 30 days for insulin-dependent diabetics at *high risk*. Access route was identified as an independent predictor for one-year-mortality. TA-TAVI was associated with more adverse events than TF-TAVI, especially major vascular complications (Major VASC), bleeding, transfusions and hospital stay. These differences did not always reach significance level for diabetic patients. Diabetics and non-diabetics undergoing TAVI with new devices both showed more complications for TA- compared to TF-TAVI, the complication rates were reduced in new devices when compared to old devices.

This study revealed a survival benefit for TF-TAVI for non-diabetics at 30 days and one year and *high risk* insulin-dependent diabetics at 30 days, which recommends the transfemoral approach for these patients. There were more adverse events in TA-TAVI for patients with and without diabetes. More studies concerning the optimal access route for patients with diabetes, especially insulin-dependent diabetics, are needed.

Abkürzungsverzeichnis

ACT-Zeit	aktivierte Gerinnungszeit
AKIN	<i>acute kidney injury</i> , akutes Nierenversagen
ARI	<i>aortic regurgitation index</i> , Aorteninsuffizienzindex
AS	Aortenklappenstenose
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BAV	Ballonvalvuloplastie
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
cAVK	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CE	<i>Conformité Européenne</i> , Europäische Konformität
cm²	Quadratzentimeter
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DPP4	Dipeptidylpeptidase 4
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
EuroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICD-9	<i>International Classification of Diseases 9</i>
ID	Identifikationsnummer
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall

KÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
m/s	Meter pro Sekunde
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml/m²	Milliliter pro Quadratmeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mRS	modifizierte Rankin-Skala
MRT	Magnetresonanztomographie
MTA	medizinisch-technische/r Assistent/in
NOTION	<i>Nordic Aortic Valve Intervention Trial</i>
NY	New York
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
o. g.	oben genannt
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OP	Operation
OR	<i>odds ratio</i>
PARTNER	<i>Placement of Aortic Transcatheter Valve Trial</i>
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane koronare Intervention
P_{mean}	mittlerer Druckgradient
PPAR_γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren γ
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SAVR	<i>surgical aortic valve replacement</i> , operativer Aortenklappenersatz
SGLT2	Natrium-Glucose-Kotransporter 2
SM	Schrittmacher
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
TA	transapikal
TAVI	<i>Transkatheter Aortic Valve Implantation</i>
TEE	transösophageale Echokardiographie
TF	transfemoral

TIA	transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
TTE	transthorakale Echokardiographie
TV-TAVI	transvaskuläre TAVI
VARC-2	<i>Valve Academic Research Consortium 2</i>
VASC	<i>vascular access site complications</i> (nach VARC-2)
VHF	Vorhofflimmern
V_{max}	maximale Flussgeschwindigkeit
VT	ventrikuläre Tachykardie
Z. n.	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung (deutsch).....	I
Zusammenfassung (englisch)	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
1.1 Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1 Anatomie der Aortenklappe	1
1.1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose.....	1
1.1.3 Symptome und Diagnostik der Aortenklappenstenose	3
1.1.4 Einteilung der Aortenklappenstenose	3
1.1.5 Therapie und Prognose der Aortenklappenstenose.....	5
1.2 TAVI	6
1.2.1 Entwicklung des Verfahrens	6
1.2.2 Verwendete <i>Devices</i>	6
1.2.3 Zugangswege	7
1.2.4 <i>Outcome</i> von TAVI	8
1.2.5 Ausblick	9
1.3 Diabetes mellitus	9
1.3.1 Definition und Epidemiologie des Diabetes mellitus	9
1.3.2 Diagnostik des Diabetes mellitus	10
1.3.3 Einteilung und Therapie des Diabetes mellitus	10
1.3.4 Diabetes in der Entstehung von Aortenklappenstenosen	11
1.4 Stand der Wissenschaft	12
1.5 Ziele der Arbeit.....	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Studiendesign	14
2.1.1 Datenerhebung	14
2.1.2 <i>Follow-Up</i>	16
2.1.3 Angaben zu Patienten	17
2.1.4 Gruppenvergleiche	20
2.2 Aktenzeichen des Ethikvotums	21
2.3 Statistische Methoden	21

2.4	Literaturrecherche	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Basisdaten	23
3.2	Überleben.....	26
3.3	Postprozedurale Komplikationen.....	31
3.4	Devices	36
4	Diskussion.....	43
4.1	Basisdaten	43
4.1.1	Altersverteilung	43
4.1.2	Geschlechtsverteilung	44
4.1.3	Vorerkrankungen	44
4.1.4	Anteil an Diabetikern.....	45
4.2	Überleben.....	46
4.2.1	30-Tage-Mortalität	46
4.2.2	Ein-Jahres-Mortalität.....	48
4.3	Postprozedurale Komplikationen.....	51
4.4	Devices	55
4.5	Limitationen der Arbeit	56
4.6	Schlussfolgerung.....	57
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	59
6	Abbildungsverzeichnis	65
7	Tabellenverzeichnis	66
8	Danksagung.....	67

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung bei Erwachsenen, die eine Behandlung durch chirurgische oder interventionelle Verfahren nach sich führt [1, 2]. Im Jahr 2017 gab es weltweit 12,6 Millionen Fälle von kalzifizierter Aortenklappenstenose, wobei in Deutschland mehr als 350 Fälle pro 100.000 Einwohner registriert wurden. In den letzten 30 Jahren kam es zu einem weltweiten Anstieg der Prävalenz [3], die mit steigendem Alter zunimmt [4]. In einer Meta-Analyse von Osnabrugge et al. fand sich bei ≥ 75 -Jährigen eine gemittelte Prävalenz der Aortenklappenstenose von 12,4%, die schwere Aortenklappenstenose zeigte eine Prävalenz von 3,4 % [5]. In Europa waren im Jahr 2011 8,5 % der Bevölkerung älter als 75 Jahre und aufgrund des demographischen Wandels wird in den nächsten Jahrzehnten mit einem weiteren Anstieg des Anteils dieser Personengruppe gerechnet. Für das Jahr 2050 wird eine Zahl von ca. 2,1 Millionen Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose in Europa erwartet [5], weshalb der Behandlung der Aortenklappenstenose auch in Zukunft eine besondere Bedeutung zukommt.

1.1.1 Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe verbindet den linken Herzventrikel mit der Aorta. Sie gehört zu den Taschenklappen und besteht normalerweise aus drei Taschen (*Valvulae semilunaris dextra, sinistra* und *posterior*). Die Abgänge der Koronararterien befinden sich jeweils hinter der linken und rechten *Valvula* [6]. Bei einer Druckerhöhung im linken Ventrikel öffnen sich die Taschen und ermöglichen so den Ausstrom von Blut aus dem Ventrikel in die Aorta. Wenn der Druck in der Aorta den des linken Ventrikels übersteigt, dann legen sich die *Valvulae* passiv aneinander und verhindern so den Rückstrom von Blut in die Herzkammer [7].

1.1.2 Pathophysiologie der Aortenklappenstenose

Im Rahmen der Aortenklappenstenose kommt es zu einer Verengung des Ausflusses durch die Aortenklappe. Dafür gibt es verschiedene Ursachen:

1. Die Kalzifizierung der Aortenklappe, deren Pathomechanismus dem der Arteriosklerose ähnelt und im Alter eine häufige Ursache ist. Bei einem Auftreten bei jüngeren Patienten liegt häufig eine bikuspidale Aortenklappe vor.
2. Die angeborene Aortenklappenstenose, oftmals im Zusammenhang mit einer unikuspiden oder seltener auch bikuspiden Konfiguration der Aortenklappe.
3. Die Aortenklappenstenose durch rheumatisches Fieber mit einem Verkleben und anschließendem Verkalken der Aortenklappenkommissuren. Dies tritt fast immer zusammen mit einer Veränderung der Mitralklappe auf und kommt in Industrienationen sehr selten vor [8, 9].

Die Häufigkeitsverteilung dieser Ursachen ist in der folgenden Darstellung (Abb. 1) abgebildet:

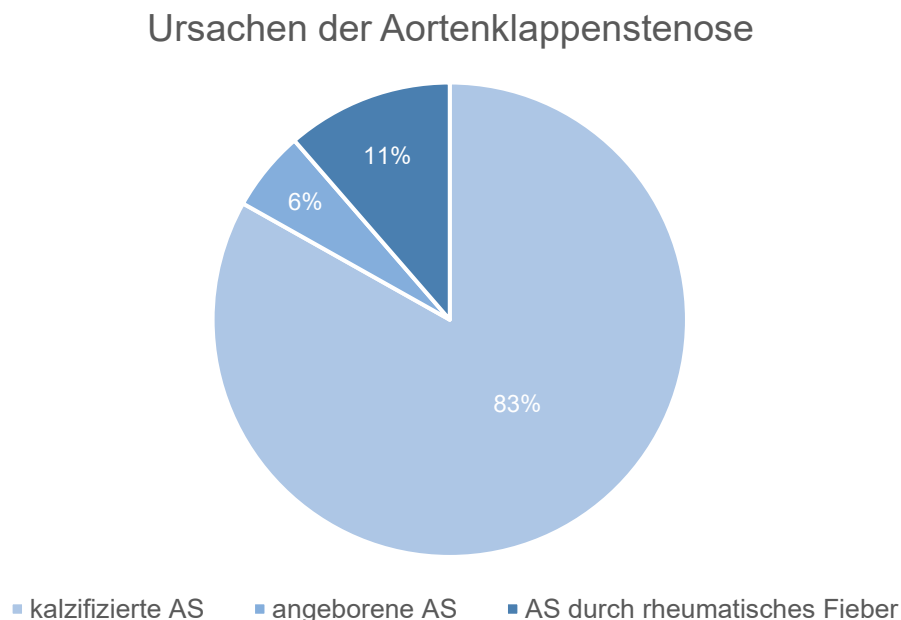


Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose. Eigene Darstellung nach [10]. AS = Aortenklappenstenose.

Die Risikofaktoren der kalzifizierten Aortenklappenstenose decken sich mit denen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen wie der Arteriosklerose. Dazu zählen arterielle Hypertension, Übergewicht, Hypercholesterinämie, Diabetes und Rauchen [11]. In ihrer Entstehung weicht die Aortenklappenstenose von der der Arteriosklerose ab, da hier zusätzlich diverse zelluläre Signalwege und genetische Polymorphismen eine Rolle spielen [11]. Durch mechanischen Stress und Endothelverletzungen kommt es zu einem chronischen Entzündungsprozess, welcher zu einer Ablagerung von Lipoproteinen und zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt. Durch die

osteoblastische Umwandlung der intestinalen Zellen der Klappe kommt es schließlich zu einer Verkalkung der Herzklappe [12]. Die Kalzifizierung führt zu einer Minderbeweglichkeit der *Valvulae* und somit zu einer Verkleinerung der Aortenklappenöffnungsfläche. Dies hat zur Folge, dass über der verkalkten Aortenklappe erhöhte Druckgradienten gemessen werden können [13].

1.1.3 Symptome und Diagnostik der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose bleibt während ihrer Entstehung lange Zeit asymptomatisch. Sobald sie hingegen symptomatisch wird, ist die Prognose mit einer jährlichen Mortalität von 25 % sehr schlecht [9]. Zu den typischen Symptomen gehören Zeichen der Herzinsuffizienz (z. B. Dyspnoe), *Angina pectoris* und Synkopen als Ausdruck der zerebralen Minderversorgung [13].

Klinisch lässt sich ein Systolikum mit *punctum maximum* im zweiten Interkostalraum parasternal rechts mit Fortleitung in die Carotiden feststellen. Allerdings kann dies vor allem bei älteren Patienten weniger stark ausgeprägt sein, insbesondere bei gleichzeitig vorliegender verschlechterter linksventrikulärer Funktion [14]. Zur apparativen Diagnostik können sowohl das EKG als auch das Röntgenbild des Thorax bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose Zeichen der Linksherzhypertrophie zeigen. Als Goldstandard wird jedoch die Doppler-Echokardiographie eingesetzt [15], um die Diagnose zu sichern und die Schwere einer Aortenklappenstenose zu bestimmen. Neben Informationen über die linksventrikuläre Funktion und Hypertrophie, sowie das Ausmaß der Verkalkung der Aortenklappe [14] werden zur Schweregradeinteilung echokardiographisch folgende drei Werte bestimmt:

- die Spitzenflussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe ($V_{\max}$),
- die Aortenklappenöffnungsfläche (KÖF) und
- der Druckgradient über der Klappe (P_{mean}) [15].

1.1.4 Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Einteilung der Aortenklappenstenose in Schweregrade erfolgt anhand der echokardiographisch erhobenen hämodynamischen Parameter der Spitzenflussgeschwindigkeit, der Klappenöffnungsfläche und des transvalvulären

Druckgradienten (s. Tabelle 1). Dabei reicht es zur Feststellung einer schweren Aortenklappenstenose aus, wenn sich einer der drei Parameter im entsprechenden Bereich befindet [15].

	Spitzenfluss- geschwindigkeit ($V_{\max}$) [m/s]	Aortenklappen- öffnungsfläche [cm²]	Transvalvulärer Druckgradient (P_{mean})[mmHg]
Leichte Aortenklappen- stenose	2,6 – 2,9	>1,5	<20
Moderate Aortenklappen- stenose	3,0 – 4,0	1,0 – 1,5	20 – 40
Schwere Aortenklappen- stenose	$\geq 4,0$	<1,0	≥ 40

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose. Eigene Darstellung nach [15].
m/s = Meter pro Sekunde, cm² = Quadratzentimeter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule.

In der 2021 von der *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) veröffentlichten Leitlinie zum Management von Herzklappenerkrankungen wird die Aortenstenose des Weiteren mithilfe zusätzlicher Parameter wie der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des Schlagvolumenindex (Schlagvolumen bezogen auf die Körperoberfläche) in vier verschiedene Kategorien eingeteilt:

<i>high-gradient</i> AS	- Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ - Druckgradient $> 40 \text{ mmHg}$ - $V_{\max} \geq 4,0 \text{ m/s}$
<i>low-flow, low-gradient</i> AS mit reduzierter Ejektionsfraktion	- Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ - Druckgradient $< 40 \text{ mmHg}$ - Schlagvolumenindex $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ - Ejektionsfraktion $< 50 \%$
<i>low-flow, low-gradient</i> AS mit erhaltener Ejektionsfraktion	- Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ - Druckgradient $< 40 \text{ mmHg}$ - Schlagvolumenindex $\leq 35 \text{ ml/m}^2$ - Ejektionsfraktion $\geq 50 \%$
<i>normal-flow, low-gradient</i> AS mit erhaltener Ejektionsfraktion.	- Klappenöffnungsfläche $\leq 1 \text{ cm}^2$ - Druckgradient $< 40 \text{ mmHg}$ - Schlagvolumenindex $> 35 \text{ ml/m}^2$ - Ejektionsfraktion $\geq 50 \%$

Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose nach [16]. cm² = Quadratzentimeter, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, $V_{\max}$ = Spitzenflusgeschwindigkeit, ml/m² = Milliliter pro Quadratmeter, Schlagvolumenindex = Schlagvolumen in ml / Körperoberfläche in m²; AS = Aortenklappenstenose.

Eine *high-gradient* Aortenklappenstenose wird unabhängig von den Flusgeschwindigkeiten zu den schweren Aortenklappenstenosen gezählt. Je nach

zugewiesenem Stadium und weiteren klinischen und apparativen Faktoren erfolgt anschließend die individuelle Therapieempfehlung [16].

1.1.5 Therapie und Prognose der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist eine Erkrankung, die, wenn sie einmal symptomatisch geworden ist, eine schlechte Prognose hat. Die jährliche Mortalität bei symptomatischer Aortenklappenstenose liegt bei 25 %. Da es therapeutisch keine kausale medikamentöse Therapie gibt, gilt der Ersatz der Aortenklappe als Goldstandard [9]. Folgende Therapiemöglichkeiten stehen dabei zurzeit zur Verfügung:

- der konventionell-chirurgische Ersatz der Aortenklappe (SAVR),
- der minimal-invasive Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVI),
- die Ballon-Valvuloplastie (BAV).

Letztere Option wird der Vollständigkeit halber aufgeführt, da sie nur eine überbrückende Therapieoption bei schwer kranken Patienten darstellt. Im Anschluss an eine Valvuloplastie wird eine der beiden erstgenannten Optionen durchgeführt. Alternativ wird sie als letzte Möglichkeit angewandt, wenn ein interventionelles oder chirurgisches Verfahren nicht möglich ist [16].

Die Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) nennt Therapieempfehlungen je nach Schweregrad und Einteilung der Erkrankung. Dabei wird auch auf die Art des Eingriffs – chirurgisch (SAVR) oder interventionell (TAVI) – eingegangen. SAVR wird bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko und einem Alter unter 75 Jahren empfohlen, oder wenn die Durchführung einer transfemorale TAVI nicht möglich ist. Bei Patienten mit einem Alter über 75 Jahren oder hohem operativem Risiko oder wenn sich der Patient nicht für eine SAVR eignet, wird zur Durchführung einer TAVI geraten. Bei allen anderen Patienten soll die Entscheidung für eines der beiden Verfahren aufgrund von anatomischen, klinischen, und zentrumsbezogenen Faktoren individuell getroffen werden [16].

1.2 TAVI

1.2.1 Entwicklung des Verfahrens

Die *Transcatheter Aortic Valve Implantation* (TAVI) wurde erstmalig 2002 von Cribier et al. bei einem nicht-operablen, schwer kranken Patienten mit Aortenklappenstenose durchgeführt [17]. Dabei wurde transseptal eine zuvor im Tierversuch getestete Klappe mittels eines ballonexpandierbaren Stents implantiert. Die Klappenfunktion war im weiteren Verlauf zufriedenstellend, allerdings verstarb der Patient wenig später an nicht-kardialen Ursachen [17]. Seit dieser ersten TAVI hat sich das Verfahren immer weiter etabliert, sodass seit der Einführung der TAVI in den klinischen Alltag 2006 bis zum Jahr 2018 bereits weltweit 300.000 Prozeduren durchgeführt wurden. Der Trend ist weiterhin steigend [18].

Die Anzahl der durchgeführten TAVIs steigt, während die Anzahl der operativen Aortenklappenersätze abnimmt. Ebenfalls sinkt die Zahl an transapikal durchgeführten TAVIs [19]. Aktuell ist die TAVI nicht nur für Patienten mit hohem oder intermediärem OP-Risiko, sondern auch für Niedrigrisiko-Patienten über 75 Jahre bei passender Anatomie die Therapie der Wahl [20].

1.2.2 Verwendete *Devices*

Bei den für die TAVI verwendeten Klappenprothesen handelt es sich hauptsächlich um zwei verschiedene Typen: die ballonexpandierbare Klappe und die selbstexpandierende Klappe. Seit der Entwicklung des Prototyps einer per Katheterverfahren einsetzbaren Herzklappe im Jahr 1999 und mit der europäischen Markteinführung 2007 wurden diese ersten Modelle weiterentwickelt und durch neue Modelle ergänzt [21]. Für diese Studie wurden die verwendeten Modelle in zwei Gruppen aufgeteilt, die Jahreszahlen geben den Zeitpunkt der CE-Marktzulassung an:

Alte Devices:

- Medtronic CoreValve (2007),
- Edwards SAPIEN (2007),
- Edwards SAPIEN XT (2011),
- Medtronic Engager (transapikal, 2013),
- JenaValve (transfemorale und transapikal, 2011).

Neue *Devices*:

- Edwards SAPIEN 3 (2014),
- Medtronic CoreValve Evolut R (2016),
- Medtronic CoreValve Evolut Pro (2017),
- Acurate neo (Boston Scientific/Symetis) (2014) [21].

Zu den ballonexpandierbaren Klappen gehören die Klappenprothesen der Firma Edwards (Sapien, Sapien XT und Sapien 3). Die Klappen der Firma Medtronic sind selbstexpandierend (CoreValve, Evolut R, Evolut Pro, Engager), ebenso die Acurate neo [21].

Im Ein-Jahres-*Follow-Up* einer randomisierten, kontrollierten Studie von 2014 konnten Abdel-Wahab et al. keinen statistisch signifikanten Unterschied im *Outcome* zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierbaren Klappen finden [22].

1.2.3 Zugangswege

Seit der Einführung der TAVI haben sich hauptsächlich zwei Zugangswege etabliert: der transfemorale Zugang und der transapikale Zugang [18]. Die erste transapikale TAVI wurde 2004 in Leipzig von Walther et al. durchgeführt [18]. Mit der Verbesserung der Prothesen und der Möglichkeit zur Verwendung kleinerer Zugangssysteme wurde der Weg geebnet für den transvaskulären Zugangsweg [23], der 2005 erstmalig Anwendung fand [24]. Die Verwendung des transfemoralen Zugangs hat in den letzten Jahren stark zugenommen, während die Zahl der transapikal durchgeführten TAVIs abgenommen hat [25].

Beim transfemoralen Zugang wird ein Katheter über die A. femoralis und Aorta retrograd bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Nach vorheriger Anlage eines transvenösen passageren Schrittmachers erfolgt bei Bedarf eine vorbereitende Ballonvalvuloplastie. Anschließend wird die Klappenprothese unter angiographischer Kontrolle positioniert und die Lage gegebenenfalls korrigiert. Unter schneller Stimulation durch den Schrittmacher erfolgt dann die vollständige Klappenfreisetzung, die bei den CoreValve-Klappen selbstexpandierend und bei den Edwards-Klappen mittels eines Ballons erreicht wird. Zum Schluss wird die Lage und Funktion der Klappe mittels Angiographie und

Echokardiographie kontrolliert. Der passagere Schrittmacher verbleibt zunächst, um auftretende Herzrhythmusstörungen früh therapieren zu können [1].

Beim transapikalen Zugang wird eine Mini-Thorakotomie auf Höhe der Herzspitze durchgeführt und diese anschließend inzidiert. Auch bei diesem Verfahren wird im Vorhinein ein venöser passagerer Schrittmacher sowie ein retrograder arterieller Katheter zur Aortographie gelegt. Über den durch den Herzapex eingeführten Katheter wird nach vorheriger Angiographie eine Ballonvalvuloplastie unter Schrittmacherstimulation durchgeführt. Anschließend erfolgt die Klappenpositionierung und Entfaltung mittels Ballonexpansion. Auch hier erfolgt eine abschließende intraprozedurale angiographische und echokardiographische Kontrolle, sowie der chirurgische Verschluss der Herzspitze und Thoraxwand [26].

Die Fünf-Jahres-Daten der PARTNER-2A-Studie zeigten bei transfemoraler TAVI keinen Unterschied im Endpunkt Mortalität und Schlaganfall im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz. In der Gruppe der transapikalen TAVIs fand sich hingegen eine erhöhte Mortalität und eine höhere Rate an schweren Schlaganfällen als beim chirurgischen Aortenklappenersatz [27].

Der transfemorale Weg ist das Verfahren der Wahl [16], allerdings eignen sich nicht alle Patienten für diesen Zugang. Bei starken Verkalkungen oder Gefäßwindungen im Zugangsgebiet, bei unzureichender Größe des zu punktierenden Gefäßes oder Aneurysmen oder Dissektionen der Aorta oder Femoralarterien wird auf einen alternativen Zugangsweg ausgewichen. Häufig ist das der transapikale Weg [28].

1.2.4 Outcome von TAVI

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TAVI wurde in mehreren RCTs und im Vergleich zum konventionellen SAVR untersucht [29-33], wobei sich eine Nicht-Unterlegenheit bzw. Überlegenheit der TAVI im Vergleich zur SAVR zeigte. In einer Meta-Analyse, die 4 RCTs untersuchte, zeigte sich nach zwei Jahren ein besseres Überleben nach TAVI als nach SAVR [34].

Laut der aktuellen Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* (EACTS) von 2021 sollte bei älteren Patienten ≥ 75 Jahren, oder bei hohem operativem Risiko eine TAVI durchgeführt werden [16]. In

verschiedenen Studien konnte eine Überlegenheit der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Verfahren bei höchst-Risiko-Patienten festgestellt werden [29], zudem ist TAVI bei Patienten mit hohem [30] und intermediärem [31, 35] operativen Risiko nicht schlechter als der chirurgische Herzklappenersatz. Auch konnten Studien mit Patienten mit niedrigem operativem Risiko zeigen, dass TAVI im Vergleich zu SAVR ähnliche Ergebnisse erzielte [32, 33]. Im Hinblick auf Komplikationen nach TAVI zeigte sich eine im Vergleich zur SAVR erhöhte Rate an paravalvulärer Leckage der implantierten Klappe, ein höherer Bedarf an Herzschrittmachern und mehr vaskuläre Komplikationen, wohingegen SAVR im Vergleich zu TAVI mehr Fälle von großen Blutungen, Nierenschäden und neuem Vorhofflimmern zeigte [34].

1.2.5 Ausblick

In neueren Studien haben sich gute *Outcomes* für TAVI bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko gezeigt [32, 33], sodass nun in einem Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) TAVI bei Patienten >75 Jahren mit niedrigem operativem Risiko nach vorheriger Besprechung im Herzteam empfohlen wird [20]. In Zukunft wird TAVI auch bei jüngeren Patienten und bei bikuspiden Aortenklappenkonfigurationen eine Rolle spielen. Da die Patienten, die in Zukunft eine TAVI erhalten werden, aufgrund ihres jüngeren Alters bei Intervention eine höhere Lebenserwartung haben, werden Daten zur Haltbarkeit der Prothesen wichtig. Auch werden Daten zum Langzeit-*Outcome* nach mehreren Jahren interessant, die zurzeit noch nicht in ausreichendem Maße verfügbar sind.

1.3 Diabetes mellitus

1.3.1 Definition und Epidemiologie des Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist ein Überbegriff für Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Hyperglykämie einhergehen. Dazu kommt es aufgrund einer verringerten Wirkung oder einer verringerten Produktion von Insulin [36]. Die Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus steigt weltweit an, in Deutschland betrug die Prävalenz des Diabetes mellitus 9,7 % im Jahr 2009 und 9,9 % im Jahr 2010 [37]. Der Großteil (7,3 %) entfällt dabei auf den Typ-2-Diabetes, bei 0,28 % der in Deutschland Versicherten lag ein Typ-1-Diabetes vor und 1,9 % hatten einen anderen Diabetestyp als

diese beiden. Im Jahr 2012 wurde bei 565.040 Menschen in der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland erstmalig die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt. Die Inzidenz wie auch die Prävalenz des Diabetes steigt mit dem Alter an und erreicht zwischen dem 75. und 79. Lebensjahr ihren Höhepunkt [38].

1.3.2 Diagnostik des Diabetes mellitus

Wird der klinische Verdacht eines Diabetes mellitus gestellt (z. B. bei Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust), kann diese Diagnose mittels verschiedener Testverfahren gesichert werden. Dazu gehören die Bestimmung des Glucosegehalts im Plasma, der HbA1c-Wert, welcher die Anzahl an glykiertem Hämoglobin angibt, der orale Glucosetoleranztest, und die Bestimmung des Glucosegehalts nach 8-12 Stunden Nahrungskarenz. Ersteres ist dabei der momentane Goldstandard [36]. Folgende Ergebnisse belegen dabei das Vorliegen eines Diabetes mellitus:

- spontan gemessener Glucosegehalt im Blutplasma ≥ 200 mg/dl,
- Plasmaglucoese nach 8-12 Stunden Nahrungskarenz ≥ 126 mg/dl,
- HbA1c $\geq 6,5$ %.

Wenn diese Schwellenwerte nicht erreicht werden, kann die Verdachtsdiagnose weiter durch den oralen Glucose-Toleranz-Test (oGTT) abgeklärt werden. Bei Werten über 200 mg/dl liegt ein Diabetes mellitus vor, bei Werten zwischen 140 und 199 mg/dl spricht man von einem sogenannten Prädiabetes und Werte unter 140 mg/dl sprechen gegen einen Diabetes mellitus [36].

1.3.3 Einteilung und Therapie des Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus lässt sich in mehrere Subtypen einteilen:

- Diabetes mellitus Typ 1 entsteht durch die Zerstörung der insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas,
- Diabetes mellitus Typ 2 ist bedingt durch eine Insulinresistenz im Gewebe,
- Diabetes mellitus Typ 3 umfasst verschiedene Ursachen z. B. Gendefekte, Medikamentennebenwirkungen und Infektionen,
- Gestationsdiabetes (Typ 4) [39].

Zur Therapie des Diabetes mellitus stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. In dieser Arbeit wird nur auf die ersten beiden Diabetestypen eingegangen, weil diese am häufigsten vorkommen. Da dem Typ-1-Diabetes eine autoimmune Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen des Pankreas zugrunde liegt, wird dieser Typ durch Substitution des fehlenden Insulins therapiert. Der Diabetes mellitus Typ 2 entsteht durch eine verminderte Insulinsekretion und -wirkung im Gewebe. Die Therapie erfolgt mittels Diät, Gabe von oralen Antidiabetika oder Insulin. Zu den oralen Antidiabetika zählen Biguanide, Sulfonylharnstoffe, α -Glucosidase-Inhibitoren, PPAR γ -Agonisten, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Analoga, Glinide und DPP4-Inhibitoren. Bei allen Formen des Diabetes mellitus sollte auf einen gesunden Lebensstil und eine ausgewogene Ernährung geachtet werden [39].

1.3.4 Diabetes in der Entstehung von Aortenklappenstenosen

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [40] [41]. Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung infolge des demographischen Wandels steigt auch die Prävalenz von Diabetes [40].

Im Mausmodel konnte die Arbeitsgruppe von Le Quang et al. zeigen, dass Diabetes mellitus und der Erhalt einer diabetogenen Diät bei Mäusen zu einer Kalzifizierung der Aortenklappe führten [42]. Auch beim Menschen konnte Diabetes mellitus durch eine vermehrt induzierte Entzündungsreaktion und Lipidablagerung als Risikofaktor für die Entwicklung der degenerativen Aortenklappenstenose festgestellt werden [43]. Dabei ist das Risiko für die Neuentstehung einer Aortenklappensklerose bei Vorliegen eines Diabetes mellitus laut einer Studie von Katz et al. signifikant erhöht, wohingegen keine Assoziation des Diabetes mit einer Krankheitsprogression der Aortensklerose festgestellt werden konnte [44].

Eine große prospektive Kohortenstudie von Yan et al. zeigte, dass Diabetes (neben arterieller Hypertonie und Dyslipidämie) mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappenstenose bei älteren Patienten über 65 Jahren einhergeht. Zusammen waren diese drei Erkrankungen für 34,4% der neu aufgetretenen Aortenklappenstenosen verantwortlich [45]. Dabei konnte außerdem gezeigt werden, dass die Hazard Ratio bei einer Insulinpflichtigkeit höher war als bei einem oral therapierten Diabetes. Bei Vorliegen mehrerer der drei Faktoren des metabolischen

Syndroms stieg auch das Risiko der Entwicklung einer Aortenklappenstenose. Bei einem länger bestehenden Diabetes war das Risiko ebenfalls höher als bei einer kurzen Krankheitsdauer [45].

1.4 Stand der Wissenschaft

Der Einfluss des Diabetes mellitus auf das *Outcome* nach TAVI war Gegenstand einiger Studien. Diese kamen allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen, was die Einordnung der Auswirkungen des Diabetes bei TAVI schwierig macht.

Manche Studien zeigten keinen Unterschied in den Mortalitätsraten zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern [46] [47] [48] [49]. Berkovitch et al. nannten zwar numerisch erhöhte Mortalitätsraten bei Diabetikern, diese wurden allerdings nicht statistisch signifikant [46]. In einer Meta-Analyse von 2017 wurde kein signifikanter Unterschied der kurz- und mittelfristigen Mortalität zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern sichtbar [50]. Andere Studien hingegen zeigten sehr wohl eine erhöhte Mortalität bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern [51]. Vor allem wurde bei Diabetikern eine signifikant erhöhte Rate an akutem Nierenversagen gefunden [52]. Dabei zeigte sich teilweise nur ein Einfluss des Diabetes auf spätere Mortalitätsraten, das 30-Tage-Überleben war oft nicht betroffen [53]. Zwei Meta-Analysen mit 38.686 bzw. 28.440 Patienten zeigten eine erhöhte mittelfristige Mortalität für Diabetiker nach TAVI, aber keinen Einfluss auf frühe Mortalität und ähnliche perioperative Komplikationen [52] [54]. Unter den Diabetikern zeigten vor allem insulinpflichtige Patienten nach TAVI eine erhöhte Mortalität, während bei nicht-insulinpflichtigen Diabetikern solche Effekte nicht nachgewiesen werden konnten [53].

Bei der Durchführung der TAVI sind hauptsächlich zwei Zugangswege gebräuchlich: der transfemorale (TF) Zugang und der transapikale (TA) Zugang. Beim transapikalen Zugang zeigten sich häufiger Komplikationen als beim transfemoralem Zugangsweg [55] [56]. Zwei Metaanalysen kamen bezüglich der Mortalität nach TF- bzw. TA-TAVI zu unterschiedlichen Ergebnissen. So zeigten Ando et al. keinen signifikanten Unterschied in der frühen Mortalität nach TAVI, wohl aber eine erhöhte mittelfristige Mortalität bei TA-TAVI [57]. Ghatak et al. hingegen zeigten auch bereits nach 30 Tagen eine erhöhte Mortalität bei TA-TAVI [58].

Es gibt noch nicht viele Studien, die den optimalen Zugangsweg für Diabetiker untersuchen. Elbadawi et al. fanden in ihrer Arbeit keine Unterschiede der frühen Mortalität bei Diabetikern zwischen TA- und TF-TAVI [59]. Sie zeigten erhöhte Komplikationsraten bei Diabetikern bei TF-TAVI.

1.5 Ziele der Arbeit

In dieser Arbeit wird die Hypothese aufgestellt, dass sich der Einfluss des Diabetes mellitus auf das *Outcome* und die Mortalität im Vergleich zwischen TF- und TA-TAVI mit der Weiterentwicklung des Verfahrens verringert hat. Zu den Endpunkten zählen das VARC-2-assoziierte 30d-*Outcome* und die Gesamtmortalität nach 30 Tagen und einem Jahr.

Ziel der Arbeit ist es, Unterschiede bezüglich der Mortalität und postprozeduraler Komplikation zwischen den Zugangswegen TF-TAVI und TA-TAVI bei Patienten mit und ohne Diabetes zu entdecken. Dabei werden die Patienten zudem nach ihrer Diabetestherapie aufgeteilt, um zu untersuchen, ob Unterschiede bei bestimmten Therapieregimen zu finden sind. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus keinen großen Einfluss auf die Wahl des Zugangswegs bei TAVI hat.

Für die klinische Anwendung besteht das Ziel, die Wahl des Zugangsweges bei TAVI noch besser auf die individuelle Situation der Patienten – in diesem Fall Patienten mit Diabetes – anpassen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Datenerhebung

Es wurde eine monozentrische, retrospektive klinische Studie durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte mittels der TAVI-Datenbank der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. In diese Datenbank werden nach vorherigem Einverständnis alle Patienten aufgenommen, die ein interventionelles Herzklappenersatzverfahren erhalten. Die Datenbank umfasst Prozeduren seit 2009 und es wurden Patienten bis Mai 2020 in diese Studie einbezogen.

Zu den in der Datenbank erfassten Parametern zählen die Patientenanamnese, präinterventionelle Untersuchungen, Details der Intervention, der postinterventionelle Verlauf sowie das *Follow-Up* zu festgesetzten Zeitpunkten.

Die Anamnese umfasst Grundparameter wie Größe und Gewicht, Vorerkrankungen, das NYHA-Stadium, den CCS-Score, Risikoscores (EuroSCORE, EuroSCORE II, STS-Score, HAS-BLED-Score, CHA2DS2-VASc) und die präoperative Medikation. Die präprozedurale Diagnostik umfasst Laborwerte, Befunde bildgebender Verfahren (TTE oder TEE, Herzkatheteruntersuchung, Angiographie, Kardio-CT, Doppleruntersuchung der peripheren Gefäße), EKG und Lungenfunktionsprüfung. Dabei erhielt nicht jeder Patient jede Bildgebung, mindestens jedoch war ein TTE vorhanden. Im Rahmen von weiteren klinischen Studien wurde bei manchen Patienten zusätzlich ein Kardio-MRT durchgeführt.

Jeder Patientenfall wurde in einer interdisziplinären Konferenz bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und MTAs besprochen und es wurde gemeinsam die Entscheidung zur TAVI gefällt.

Unter den intraprozeduralen Daten wurde die Art der Intervention dokumentiert, wobei für diese Arbeit nur transfemorale und transapikale TAVIs miteinbezogen wurden. Zudem wurden Informationen bezüglich Intubation, Prothesentyp und -generation, Prädilatation vor Implantation der Klappe, Zugangsgröße, Durchleuchtungsdauer, Kontrastmittelmenge und -dosis, Interventionsdauer, die Bestimmung des *Aortic Regurgitation Index* (ARI) jeweils präinterventionell und postinterventionell, der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) postinterventionell, die Menge an

verabreichtem Heparin und Protamin, die aktivierte Gerinnungszeit (ACT-Zeit), die Frequenzwahl zur Prothesenimplantation, Angaben zu möglichen Nachdilatationen, die Prothesentiefe und intraprozedurale Komplikationen erfasst.

Komplikationen, die während oder im Anschluss an die Prozedur auftraten, wurden mithilfe der Kriterien des *Valve Academic Research Consortium-2* (VARC-2) klassifiziert und in der Datenbank dokumentiert. Die VARC2-Kriterien (siehe Kappetein et al, 2012) umfassen Definitionen bezüglich klinischer Endpunkte nach TAVI, und dienen der Standardisierung und besseren Vergleichbarkeit dieser [60]. Alle Komplikationen vor Entlassung und innerhalb von 30 Tagen werden als Frühkomplikationen gewertet. Zu den in der Datenbank dokumentierten Komplikationen gehören:

Myokardinfarkt	peri-prozedural < 72h post-prozedural < 30d gesamt
TIA < 30d	
<i>Stroke</i>	Typ des Schlaganfalls: - ischämisch - hämorrhagisch - unbestimmt <i>Stroke Severity</i> nach mRS (modifizierte Rankin-Skala) - 0 = kein Defizit - 1 = nicht-relevantes Defizit (mRS < 2) - 2 = relevantes Defizit (mRS > 2) - 3 = unbekannt
<i>Life-Threatening Bleeding</i> nach [60]	- Blutung mit einem Abfall des Hämoglobins um ≥ 5 g/dl oder - Transfusion von ≥ 4 EKs und/oder - hämodynamische Instabilität
<i>Major Bleeding</i> nach [60]	- Blutung mit einem Hb-Verlust ≥ 3 g/dl oder - Transfusion von ≥ 2 EKs
<i>Minor Bleeding</i> nach [60]	- Jede andere Blutung, die nicht die o. g. Kriterien erfüllt
<i>Vascular access site complications</i> (VASC) nach [60]	<i>Major VASC</i> <i>Minor VASC</i>
Perkutanes Verschlusssystem-Versagen	
Akutes Nierenversagen nach [60]	Stadium 1 - Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,3$ mg/dl oder 150 – 199% Stadium 2 - Anstieg des Serum-Kreatinins um 200 – 299%

	Stadium 3 - Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 4,0$ mg/dl oder $> 300\%$ - Anurie ≥ 12 h
Neue Dialyse post-TAVI	
Neue therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen	VHF, SVT, VT
Neuer permanenter AV-Block	Grad I – III
Neuer Schenkelblock	
Neuer Schrittmacher/ICD	
Reintervention aufgrund von TAVI	BAV, <i>Valve in Valve</i> , Konversion zu SAVR, etc.
Andere Komplikationen wegen TAVI	Koronarobstruktion, Tamponade, Endokarditis etc.
Wundheilungsstörungen	
30-Tage-Mortalität	
Drei-Monats-Mortalität	
Sechs-Monats-Mortalität	
Ein-Jahres-Mortalität	

Tabelle 3: Komplikationen post-TAVI. Eigene Darstellung nach [60]. h = Stunden, d = Tage, TIA = transitorische ischämische Attacke, mRS = modifizierte Rankin-Skala, g/dl = Gramm pro Deziliter, EKs = Erythrozytenkonzentrate, mg/dl = Milligramm pro Deziliter, VHF = Vorhofflimmern, SVT = supraventrikuläre Tachykardie, VT = ventrikuläre Tachykardie, AV = Atrioventrikularknoten, ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, BAV = Ballonvalvuloplastie, etc. = et cetera.

2.1.2 Follow-Up

Im Verlauf wurde mithilfe von *Follow-Up*-Untersuchungen der Verlauf nach Entlassung aus der stationären Behandlung dokumentiert. Das *Follow-Up* erfolgte im Idealfall drei Monate, sechs Monate und ein Jahr nach Intervention. Dabei wurden folgende Parameter abgefragt oder erhoben:

- Status (verstorben/nicht verstorben) inkl. Todesursache und -datum
- NYHA-Stadium
- CCS-Klassifikation
- Angaben zu einer Rehospitalisierung
 - o inkl. Ursache (kardial, neurologisch, gastrointestinal, andere)
 - o Dringlichkeit (Notfall, elektiv)
- Neu aufgetretener Myokardinfarkt
- Neue Endokarditis
- Neuer Schrittmacher/ICD
- Aktueller Herzrhythmus
- Neuer *Stroke*/TIA

- Neue Dialyse
- Klappenfehlfunktionen (*Structural/ Non-Structural Valve Deterioration*)
- Reintervention an der Aortenklappe
- Medikation
- TTE-Befunde
- Laborwerte
- ggf. MRT

Vorhandene Befunde wurden in die Datenbank eingespeist und über die Jahre der Beobachtung ergänzt und korrigiert.

Alle Berechnungen wurden mit den Daten aus dieser Datenbank durchgeführt.

2.1.3 Angaben zu Patienten

Es wurden Patienten analysiert, die von August 2009 – Mai 2020 eine TAVI bekommen haben. Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten waren Angaben zum Diabetes-Status, Zugangsweg und der Risikogruppe vorhanden. Patienten, deren Angaben diesbezüglich fehlten, wurden ausgeschlossen. Letztlich verblieben 2502 Patientinnen und Patienten in der Studie. 49,8 % der Patienten waren männlich, 50,2 % weiblich. Ein Diabetes mellitus lag bei 31,5 % der Patienten vor. 17,3 % davon wurden rein diätetisch behandelt, 44 % mit oralen Antidiabetika und 38,7 % der Diabetiker bekamen Insulin (siehe Abb. 2). Im Mittel betrug das Alter der Patienten 80,63 Jahre, im Median 81 Jahre.

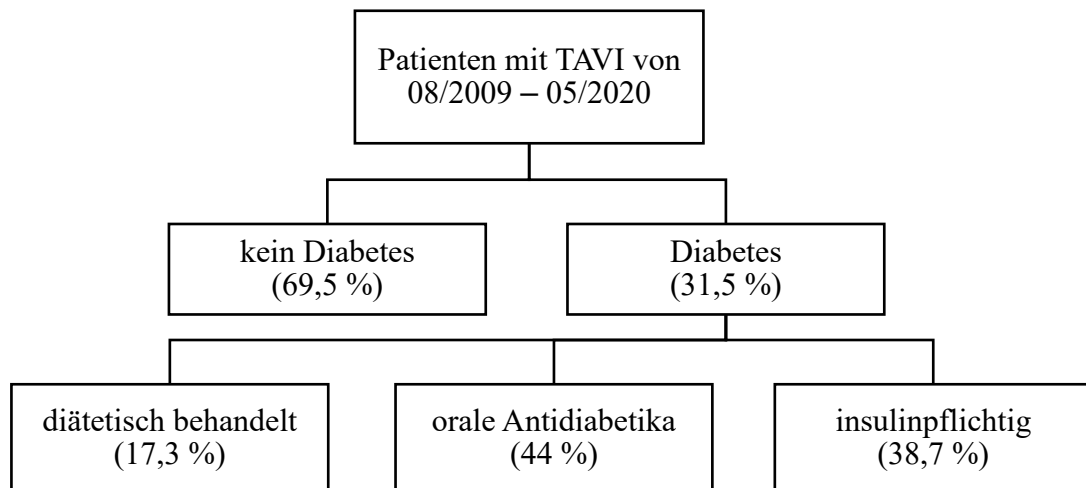


Abb. 2: Einteilung nach Diabetesgruppen.

Mithilfe des *STS-Short-Term Risk Calculator* (STS-Score) der *Society of Thoracic Surgeons* wurden die Patienten in drei Risikogruppen (*low risk*, *intermediate risk*, *high risk*) eingeteilt. Bei diesem Score wird durch die Angabe verschiedener klinischer Parameter das Mortalitätsrisiko für einen operativen Klappenersatz berechnet. Bei einem STS-Score $< 4\%$ erfolgte die Zuordnung in die *low risk*-Gruppe, zwischen 4% und 8% in die *intermediate risk*-Gruppe und bei einem STS-Wert $> 8\%$ in die *high risk*-Gruppe (siehe [61, 62]). In die *low risk*-Gruppe wurden $40,6\%$ der Patienten dieser Studie eingeschlossen, die *intermediate risk*-Gruppe umfasste $36,7\%$ und die *high risk*-Gruppe $22,5\%$ der Patienten (siehe Abb. 3).

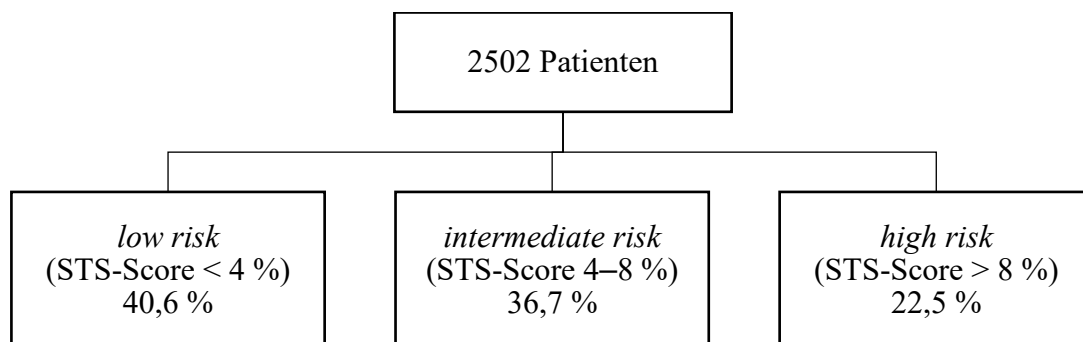


Abb. 3: Aufteilung nach Risikoscores. Bestimmt nach STS-Score [61, 62].

Zwei Zugangswege wurden in dieser Arbeit verglichen: der transfemorale Zugang und der transapikale Zugang. Abb. 4 zeigt die Häufigkeit der verwendeten Zugangswege.

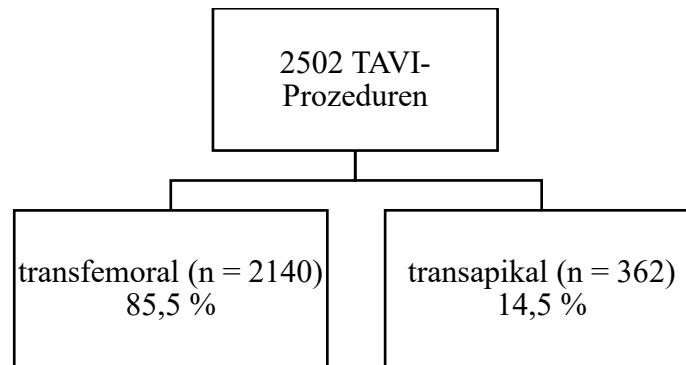


Abb. 4: Einteilung nach Zugangsweg. Eigene Darstellung.

Als letzter Analyseblock erfolgte zudem eine weitere Subgruppierung abhängig von der verwendeten Devicegeneration.

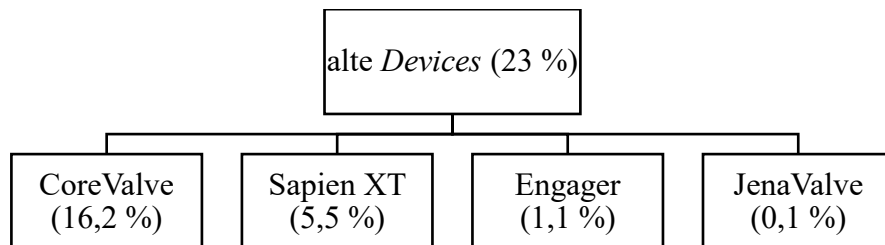


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Klappentypen. Eigene Darstellung.

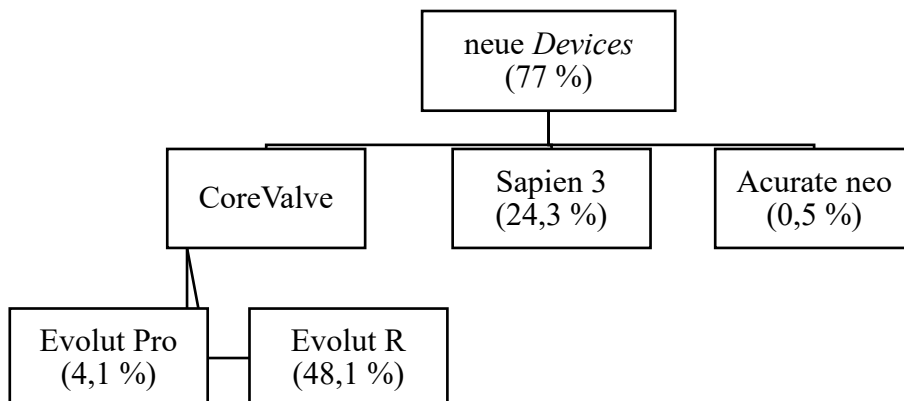


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Klappentypen. Eigene Darstellung.

Die häufigsten Prothesen kamen von der Firma Medtronic CoreValve (68,4 %), am zweithäufigsten wurden Herzklappenprothesen der Firma Edwards Sapien verwendet (29,9 %). Insgesamt wurde bei 23 % der eingeschlossenen Patienten eine alte Prothesengeneration verwendet, bei 77 % wurde eine Prothese eingebaut, die der neuen Generation angehört. Diese Unterscheidung erfolgte, um Unterschiede aufgrund neuerer Methoden und Prothesen zu minimieren.

2.1.4 Gruppenvergleiche

Die Analysen zum Outcome nach TAVI erfolgten zur besseren Vergleichbarkeit aufgeteilt in diese Subgruppen. Zu den verglichenen Gruppen gehören:

- Diabetes-Gruppen	→	Risiko	→	TF/TA	
- DM ja/nein	→	Risiko	→	TF/TA	
- Risiko	→	TF/TA	→	Diabetes-Gruppen	
- DM ja/nein	→	<i>Devices</i>	→	TF/TA	
- <i>Devices</i>	→	TF/TA	→	Diabetes-Gruppen	
- Risiko	→	TF/TA	→	DM ja/nein	
- DM ja/nein	→	TF/TA	→	<i>Devices</i>	
- <i>Devices</i>	→	TF/TA	→	DM ja/nein	
- Diabetesgruppen	→	TF/TA	→	<i>Device</i>	
- Diabetesgruppen	→	<i>Device</i>	→	TF/TA	
- <i>Devices</i>	→	Diabetes	→	Risiko	→ TF/TA
- <i>Devices</i>	→	DM ja/nein	→	Risiko	→ TF/TA
- <i>Devices</i>	→	Risiko	→	TF/TA	→ Diabetes
- <i>Devices</i>	→	Risiko	→	TF/TA	→ DM ja/nein

Somit wurde also nach Risikogruppe und Diabetesregime getrennt untersucht, ob es Unterschiede im *Outcome* der Patienten zwischen TA-TAVI und TF-TAVI gibt. Zudem wurde geschaut, ob diese Unterschiede in allen Diabetes-Gruppen vorkamen, oder ob es dort eine Häufung bei einer bestimmten Subgruppe gab. Auch wurde geschaut, ob die Wahl der *Devices* (neue Generation vs. frühere Generation) einen Einfluss auf das *Outcome* hatte.

Die untersuchten postprozeduralen Komplikationen waren:

- peri-prozeduraler Myokardinfarkt (< 72 h)
- post-prozeduraler Myokardinfarkt (< 30 d)
- Myokardinfarkt insgesamt
- TIA
- *Stroke*
- *Life-Threatening/Disabling Bleeding*
- *Major Bleeding*

- *Minor Bleeding*
- *VARC-2 Vascular access site complications*
- *Major VASC*
- *Minor VASC*
- Perkutanes Verschlusssystem-Versagen
- VARC-2 akutes Nierenversagen
- neue Dialyse post-TAVI
- Neue therapiebedürftige Herzrhythmusstörung
- Neuer permanenter AV-Block
- Neuer Schenkelblock
- Neuer Schrittmacher/ICD
- Reintervention aufgrund der TAVI
- Andere Komplikationen wegen TAVI (Koronarobstruktion, Tamponade, Endokarditis etc.)
- Wundheilungsstörung
- 30-Tage-Mortalität
- Drei-Monats-Mortalität
- Sechs-Monats-Mortalität
- Ein-Jahres-Mortalität

Zu den kontinuierlichen Variablen zählen die Aufenthaltsdauer in Tagen, der Verbrauch an Erythrozytenkonzentraten (EK) und an Thrombozytenkonzentraten (TK).

2.2 Aktenzeichen des Ethikvotums

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat der Studie ein positives Votum gegeben unter der Studiennummer 4080, Registrierungs-ID: NCT01805739 vom 12.12.2012, Titel: Register zur multimodalen kardialen Bildgebung vor interventioneller Therapie von Klappenerkrankungen.

2.3 Statistische Methoden

Alle Berechnungen wurden mit IBM® SPSS® Statistics 26 durchgeführt (IBM, Armonk, NY, USA). Für Gruppenvergleiche wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet, bei zu

geringer Stichprobengröße wurde der exakte Test nach Fisher benutzt. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test oder Kruskal-Wallis-Test verglichen. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Multivariate Analysen erfolgten mittels binärer logistischer Regression. Überlebensanalysen nach 30 Tagen und einem Jahr wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt und per Log-Rank-Test verglichen. Bei der Ein-Jahres-Mortalität wurden die Daten der 30-Tage-Mortalität herausgenommen, um keine Verfälschung des Ergebnisses zu bekommen. Alpha-Fehler wurden mittels Bonferroni-Korrektur korrigiert.

2.4 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte bis zur endgültigen Niederschrift dieser Arbeit im Februar 2022, aktuellere Literatur wurde in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten

Insgesamt wurden 2502 Patienten untersucht von denen 2140 eine TF-TAVI (85,5 %) erhielten und 362 eine TA-TAVI (14,5 %). Bei 788 der 2502 Patienten lag die Diagnose eines Diabetes mellitus vor (31,5 %). 1017 Patienten hatten anhand des STS-Scores ein niedriges präoperatives Risiko (40,6 %, *low risk*), 920 Patienten hatten ein mittleres Risiko (36,8 %, *intermediate risk*) und 565 Patienten waren in der Hochrisiko-Gruppe (22,6 %, *high risk*). Der Anteil der Diabetiker in den entsprechenden Gruppen stieg mit zunehmendem Risiko (s. Abb. 7): in der Niedrig-Risikogruppe hatten bei TF-TAVI 25,8 % (n = 232) bzw. bei TA-TAVI 25,6 % (n = 30) der Patienten einen Diabetes mellitus, in der Gruppe mit intermediärem Risiko 31,5 % (n = 246) bzw. 34,8 % (n = 48) und in der Hochrisikogruppe 40,2 % (n = 184) bzw. 44,9 % (n = 48).

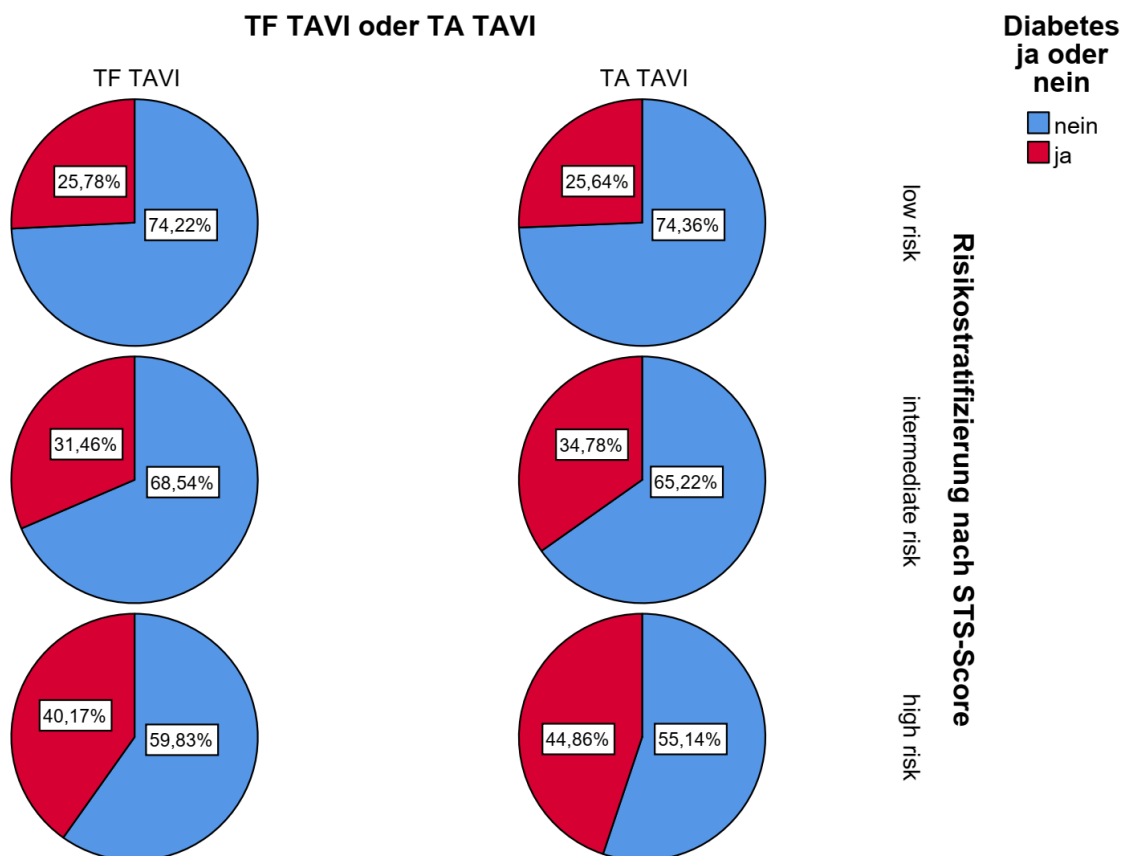


Abb. 7: Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus. Jeweils in die TF- und TA-TAVI-Kohorten und nach Risikogruppen aufgeteilt. TF = transfemoral, TA = transapikal

In Tabelle 4 sind die Basisdaten der zwei Gruppen zusammengefasst. In unserer Patientenpopulation zeigte sich, dass Patienten, die eine TA-TAVI erhielten, häufiger

männlich waren (60,2 %), im Schnitt jünger waren ($78,4 \pm 6,7$ Jahre vs. $81,0 \pm 6,2$ Jahre) und höhere Risikoscores hatten als Patienten, bei denen eine TF-TAVI durchgeführt wurde. Zudem lagen bei Patienten der TA-TAVI-Gruppe häufiger Vorerkrankungen vor, insbesondere war eine pAVK häufiger vorbekannt als bei Patienten der TF-TAVI Gruppe (69,1 % vs. 24,3 %; $p < 0,001$). Dafür hatten Patienten, die eine TF-TAVI erhielten, öfter in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt erlitten (47,8 % vs. 30,1 %; $p < 0,001$). Beim Anteil an Diabetes als Vorerkrankung in den jeweiligen Gruppen zeigte sich eine ähnliche Verteilung (30,9 % vs. 34,8 %; $p = 0,14$).

	TF-TAVI (n = 2140)	TA-TAVI (n = 362)	p-Wert	
<u>Epidemiologie</u>				
Geschlecht (männlich)	1027 (48 %)	218 (60,2 %)	< 0,001	**
Alter (Jahre)	81,0 ± 6,2	78,4 ± 6,7	< 0,001	**
BMI (kg/m²)	26,8 ± 5,0	26,2 ± 4,4	0,16	
NYHA	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,7	0,64	
STS	6,2 ± 5,8	7,3 ± 6,5	0,002	**
EuroSCORE II	7,4 ± 7,7	9,1 ± 8,5	< 0,001	**
<u>Vorerkrankungen</u>				
arterielle Hypertonie	1975 (92,3 %)	346 (95,6 %)	0,025	*
Diabetes	662 (30,9 %)	126 (34,8 %)	0,14	
cAVK	350 (16,4 %)	113 (31,2 %)	< 0,001	**
pAVK	521 (24,3 %)	250 (69,1 %)	< 0,001	**
COPD	621 (29 %)	132 (36,5 %)	0,004	**
Dialyse	90 (4,2 %)	26 (7,2 %)	0,013	*
Z. n. Stroke	289 (13,5 %)	56 (15,5 %)	0,32	
Z. n. Myokardinfarkt	1023 (47,8 %)	109 (30,1 %)	< 0,001	**
Z. n. PCI	829 (38,7 %)	155 (42,8 %)	0,14	
Z. n. Bypass	290 (13,6 %)	102 (28,2 %)	< 0,001	**
Z. n. Herzklappen-OP	83 (3,9 %)	11 (3,0 %)	0,44	
Z. n. Schrittmacher	315 (14,7 %)	52 (14,4 %)	0,86	

Tabelle 4: Vergleich von Basisdaten. Basisdaten und Vorerkrankungen bei Patienten mit TA-TAVI und TF-TAVI. Hellblau = signifikant häufiger ($p < 0,05$), dunkelblau = signifikant häufiger ($p < 0,01$). BMI = Body Mass Index, NYHA = New York Heart Association-Score, STS = Society of Thoracic Surgeons Risk Score, cAVK = cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, Stroke = Schlaganfall, PCI = perkutane koronare Intervention. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Bei der Unterteilung der Patienten mit Diabetes nach ihrem Therapieregime (s. Abb. 8) wurde deutlich, dass der Anteil der insulinpflichtigen Diabetiker mit zunehmender Risikogruppe steigt; waren es in der *low risk*-Gruppe 7,16 %, so stieg dieser Anteil bis auf 21,24 % in der *high risk*-Gruppe an.

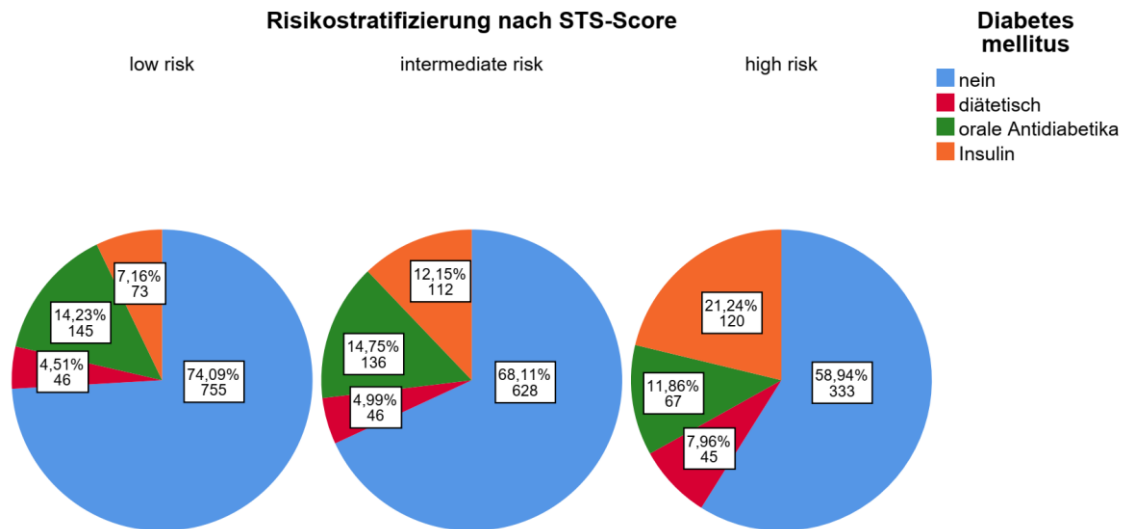


Abb. 8: Verteilung der Diabetesentitäten. Aufgeteilt nach Risikogruppen. Nein = kein Diabetes vorhanden, diätetische Diabetestherapie, orale Antidiabetika, Insulintherapie.

Mit zunehmender Risikogruppe stieg der Anteil an TA-TAVIs an der Gesamtzahl an durchgeführten TAVIs (s. Abb. 9). In der *low risk*-Gruppe erhielten 11,5 % der TAVI-Patienten eine transapikale TAVI, in der *high risk*-Gruppe lag dieser Anteil bei 17,7 % bzw. 20,7 % in der Gruppe der Diabetiker.

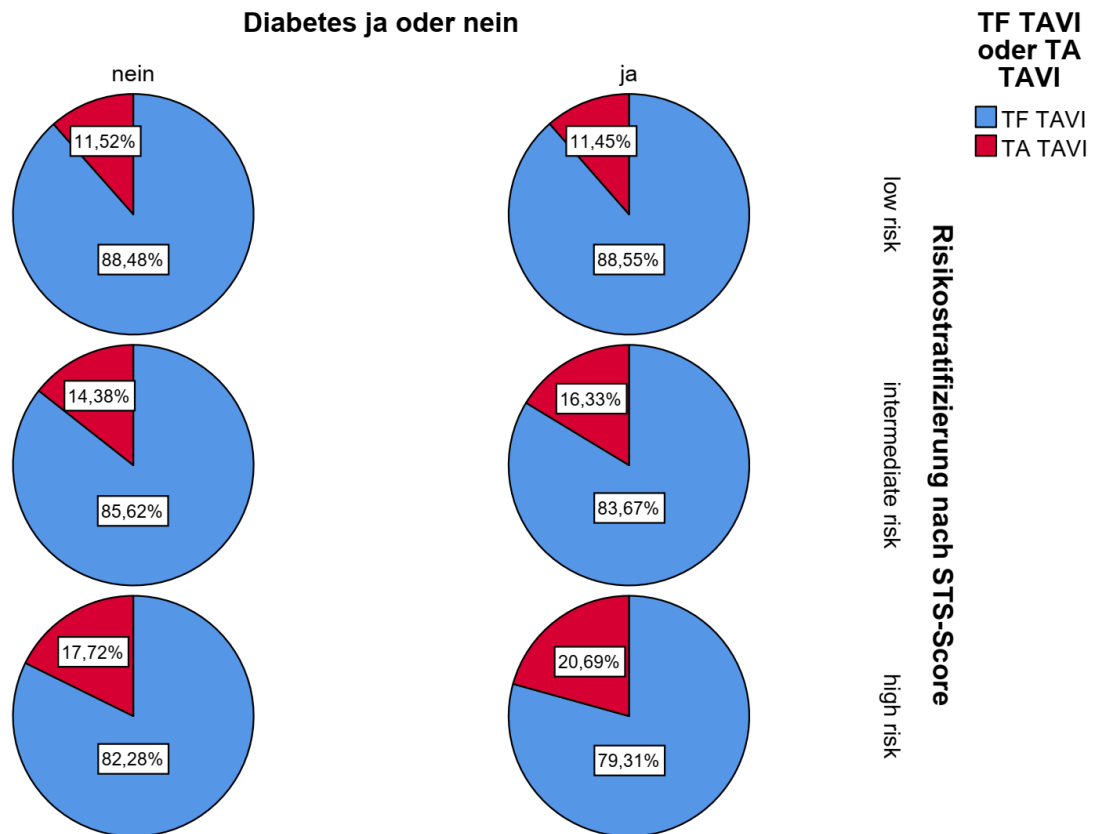


Abb. 9: Anteil an TA-TAVIs und TF-TAVIs. Anteil an durchgeführten TF- und TA-TAVIs bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach Risikogruppe.

3.2 Überleben

Mittels binär logistischer Regression wurden unabhängige Prädiktoren für die Ein-Jahres-Mortalität bestimmt. Dabei zeigte sich ein protektiver Effekt bei weiblichem Geschlecht (odds ratio = 0,7; $p = 0,028$) und mit ansteigendem BMI (OR = 0,97; $p = 0,041$). Ein negativer Effekt auf die Ein-Jahres-Mortalität ergab sich bei Vorliegen einer pAVK (OR = 1,63; $p = 0,004$), mit steigendem NYHA-Stadium (NYHA 3 vs. 1: OR = 2,25; $p = 0,037$; NYHA 4 vs. 1: OR = 2,417; $p = 0,044$), einem höheren Risikoscore nach STS-Klassifikation (*intermediate risk* vs. *low risk*: OR = 1,58; $p = 0,029$; *high risk* vs. *low risk*: OR = 2,15; $p = 0,006$) und bei der Wahl des transapikalen im Vergleich zum transfemorale Zugang (OR = 1,81; $p = 0,002$). Kein signifikanter Einfluss auf das Überleben nach einem Jahr fanden sich beim Alter bei Intervention ($p = 0,67$), beim Diabetesstatus ($p = 0,6$) inkl. Subgruppierung nach Therapieform ($p = 0,4$), bei Vorliegen einer cAVK ($p = 0,55$), COPD ($p = 0,24$) oder Dialyse ($p = 0,07$) beim Z. n. PCI ($p = 0,09$) oder Bypass ($p = 0,054$) und bei der verwendeten Devicegeneration ($p = 0,17$).

Aufgrund des erhöhten Mortalitätsrisikos nach Zugangsweg wurden die Überlebensdaten anschließend mittels Kaplan-Meier-Kurven und Log Rank-Test analysiert.

Beim 30-Tage-Überleben zeigte sich bei der Betrachtung der Patienten ohne Diabetes ein signifikanter Überlebensvorteil für TF-TAVI im Vergleich zu TA-TAVI (97,4 % vs. 91,1 %; Log Rank $p < 0,001$; s. Abb. 10). Bei den Diabetikern hingegen lag kein signifikanter Überlebensunterschied nach 30 Tagen vor (TF-TAVI 97,4 % vs. TA-TAVI 95,2 %; Log Rank $p = 0,18$; s. Abb. 11).

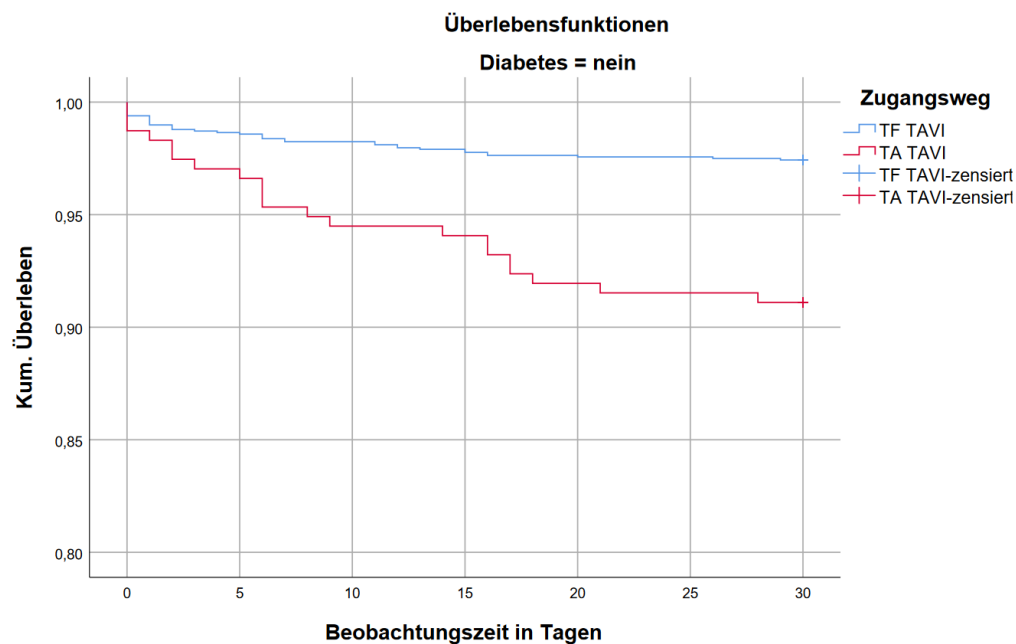


Abb. 10: 30-Tage-Überleben bei Patienten ohne Diabetes. Kaplan-Meier Kurven für das kumulative 30-Tage-Überleben bei Nicht-Diabetikern bei TF-TAVI und TA-TAVI (97,4 % vs. 91,1 %; Log Rank $p < 0,001$).

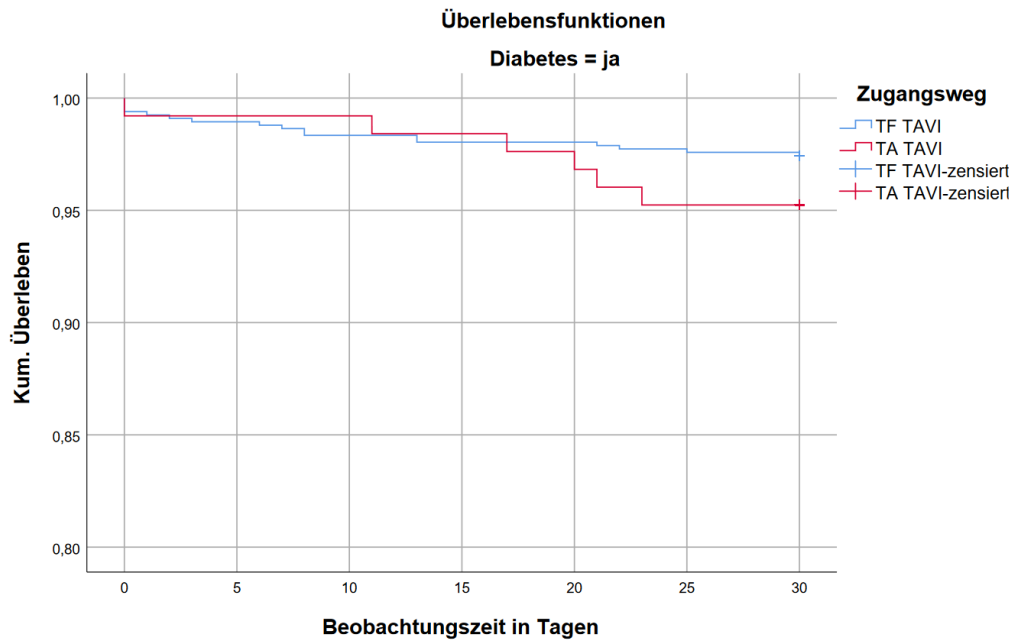


Abb. 11: 30-Tage-Überleben bei Patienten mit Diabetes. Kaplan-Meier Kurven für das kumulative 30-Tage-Überleben bei Diabetikern bei TF-TAVI und TA-TAVI (97,4 % vs. 95,2 %; Log Rank $p = 0,183$).

Es stellte sich die Frage, ob dieser fehlende Überlebensvorteil bei Diabetikern bei allen Diabetes-Untergruppen auftritt, oder nur auf einige von ihnen beschränkt ist. Dazu erfolgten Kaplan-Meier-Analysen für die 30-Tage-Mortalität aufgeteilt nach Diabetes-Subgruppen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den verschiedenen Diabetes-Subgruppen.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven für die 30-Tage-Mortalität zeigte sich nach Analyse anhand der Risikogruppen bei *low risk*-Patienten kein Unterschied im Überleben; sowohl bei TA- als auch bei TF-TAVI lag bei Diabetikern jeden Therapieregimes kein Ereignis vor. Bei den Patienten mit *intermediate risk* zeigten nur die Nicht-Diabetiker einen signifikanten Überlebensvorteil für TF-TAVI (97,6 % vs. 87,8 %; Log-Rank $p = 0,0004$). Bei den *high risk*-Patienten zeigte sich ein signifikant erhöhtes Überleben bei insulinpflichtigen Diabetikern bei TF-TAVI im Vergleich zu TA-TAVI (98,9 % vs. 84,0 %; Log Rank $p = 0,045$; s. Abb. 12).

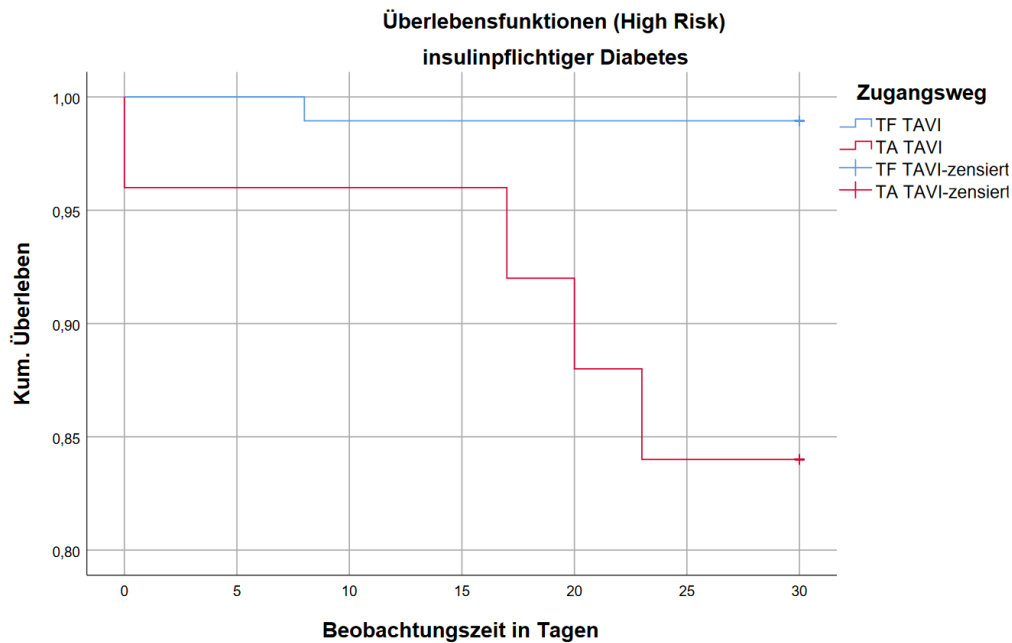


Abb. 12: 30-Tage-Überleben bei insulinpflichtigen Patienten der *high risk*-Kohorte (98,9 % vs. 84,0 %; Log Rank $p = 0,045$).

Für diätetisch und mit oralen Antidiabetika therapierte Diabetiker konnte in keiner der Risikogruppen ein signifikanter Überlebensvorteil für einen der Zugangswege gefunden werden, weder für die 30-Tage-Mortalität noch für die Ein-Jahres-Mortalität.

Weitere Vergleiche wurden für die Ein-Jahres-Mortalität durchgeführt. Dort zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für TF-TAVI im Vergleich zu TA-TAVI bei den Patienten ohne Diabetes (85,7 % vs. 72,9 %; Log Rank $p = 0,011$; s. Abb. 13), bei den Diabetikern lagen die Überlebenskurven dichter aneinander und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (81,4 % vs. 79,4 %; Log Rank $p = 0,98$; s. Abb. 14).

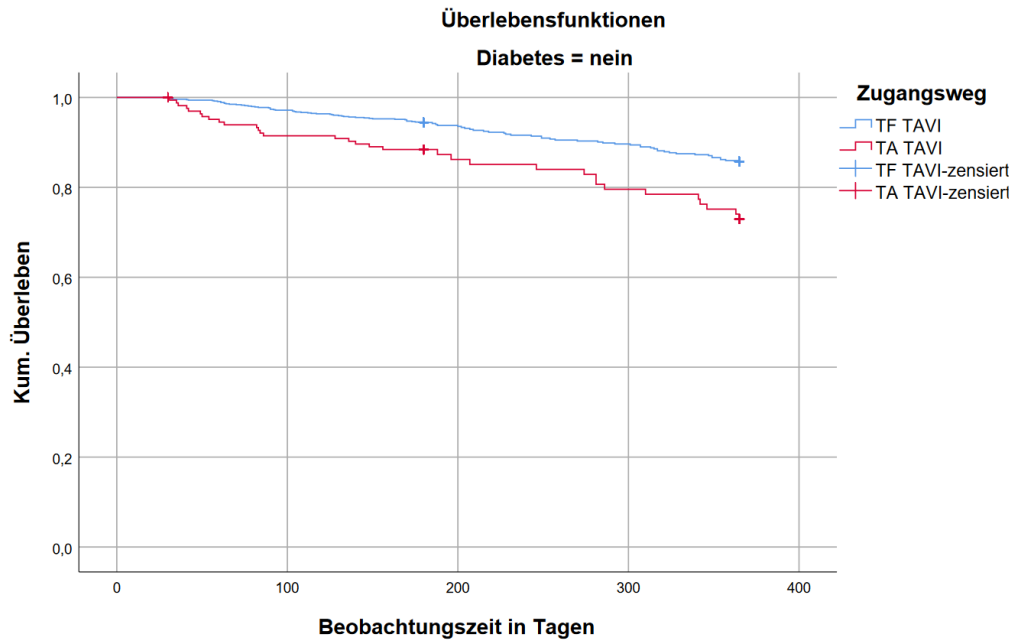


Abb. 13: Ein-Jahres-Überleben bei Nicht-Diabetikern. Für TF-TAVI und TA-TAVI im Vergleich (85,7 % vs. 72,9 %; Log Rank $p = 0,011$).

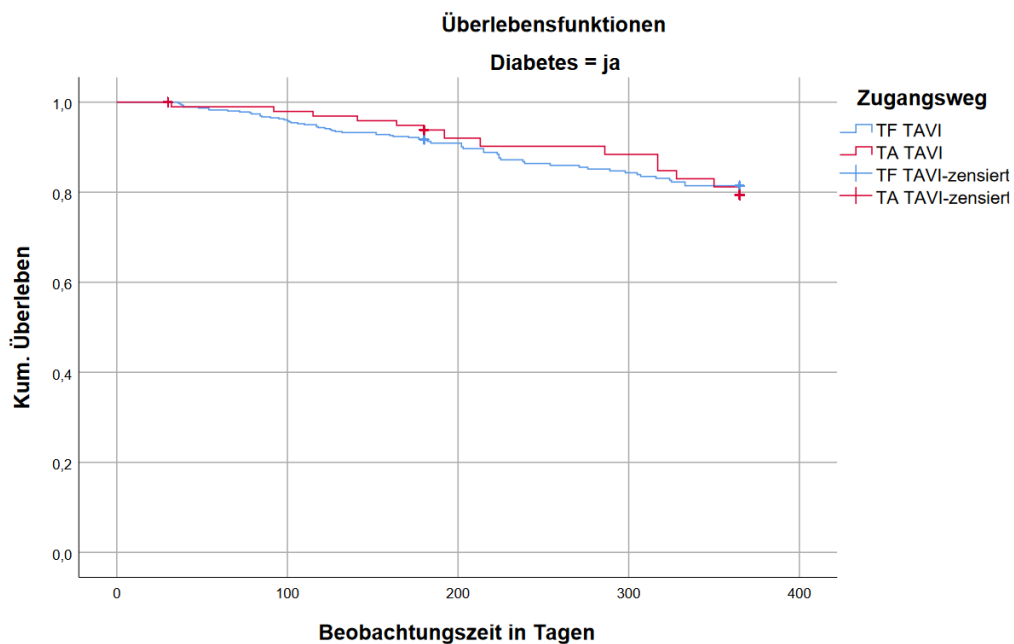


Abb. 14: Ein-Jahres-Überleben bei Diabetikern. Für TF-TAVI und TA-TAVI im Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (81,4 % vs. 79,4 %; Log Rank $p = 0,98$).

Auch die Subgruppenanalyse zeigte für Diabetiker, auch insulinpflichtige, keinen Überlebensunterschied nach einem Jahr zwischen den beiden Zugangswegen (Log Rank diätetische Therapie $p = 0,33$; orale Therapie $p = 0,49$; Insulintherapie $p = 0,92$).

3.3 Postprozedurale Komplikationen

Bei der Einteilung nach Risikogruppe, Zugangsweg und dem anschließenden Vergleich von postprozeduralen Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Diabetes. Auch die Vergleiche zwischen den Diabetesgruppen erreichten das Signifikanzniveau nicht.

Um Unterschiede bei den Komplikationen zwischen den Zugangswegen aufzuzeigen, wurden diese nach vorheriger Subgruppierung nach Risikostatus sowie Diabetesstatus verglichen. Dabei zeigten sich sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern mehr Komplikationen bei TA-TAVI im Vergleich zu TF-TAVI.

In allen Gruppen zeigte sich ein längerer Krankenhausaufenthalt nach TA-TAVI als nach TF-TAVI. Dies trat sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern auf und wird in Abbildung 15 dargestellt. In der *low risk*-Gruppe hatten Diabetiker nach TA-TAVI im Mittel einen Aufenthalt von 21,6 Tagen im Gegensatz zu 10,5 Tagen bei TF-TAVI ($U = 961,000$; $p < 0,001$) und Patienten ohne Diabetes von 20,3 Tagen (TA-TAVI) zu 10 Tagen (TF-TAVI) ($U = 24875$; $p < 0,001$). Patienten mit einem hohen präoperativen Risiko hatten eine längere Aufenthaltsdauer, die nach TA-TAVI signifikant höher lag als bei TF-TAVI (Diabetiker: 27,6 Tage vs. 18,6 Tage; $U = 2409,5$; $p = 0,002$; Nicht-Diabetiker: 27,9 Tage vs. 16,8 Tage; $U = 4324,5$; $p < 0,001$).

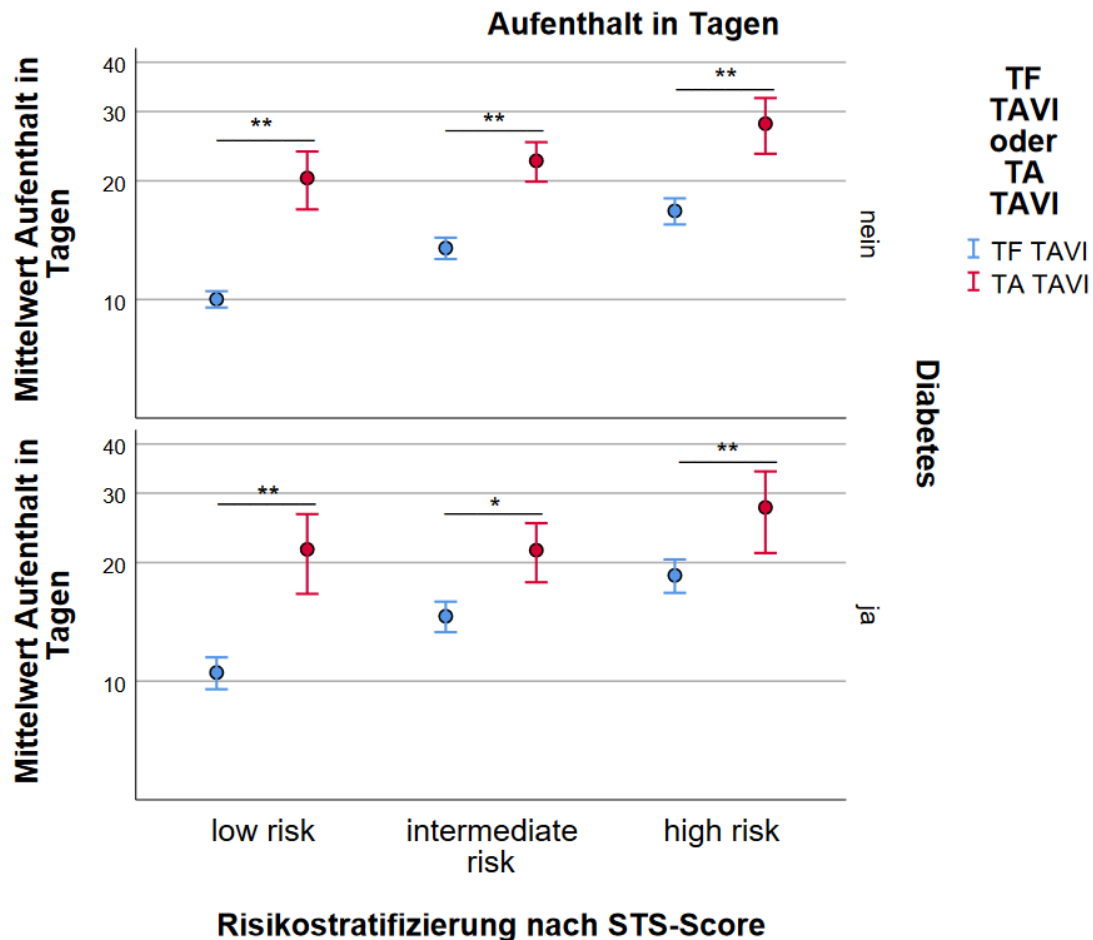


Abb. 15: Aufenthaltsdauer. Vergleich der Mittelwerte des Krankenhausaufenthalts in Tagen nach Risikogruppe und Diabetesstatus. Logarithmische Skala. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; Die Fehlerbalken geben das 95 %-Konfidenzintervall an.

Zudem wurde bei fast allen Gruppen ein signifikant höherer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nach TA-TAVI im Vergleich zu TF-TAVI sichtbar, siehe Abbildung 16. Dieser stieg mit zunehmender Risikogruppe an. Bei den Nicht-Diabetikern lag der Bedarf in der *low risk*-Gruppe bei 2,02 EKs vs. 0,48 EKs ($U = 20652,5$; $p < 0,001$), in der *intermediate risk*-Gruppe bei 2,77 EKs vs. 0,86 EKs ($U = 13307$; $p < 0,001$) und in der *high risk*-Gruppe bei 4,0 EKs vs. 1,51 EKs ($U = 4665,5$; $p < 0,001$). Bei den Diabetikern lag der Bedarf in der *low risk*-Gruppe bei 1,4 EKs vs. 0,26 EKs ($U = 3030$; $p = 0,1$), in der *intermediate risk*-Gruppe bei 3,56 EKs vs. 1,08 EKs ($U = 3484$; $p < 0,001$) und in der *high risk*-Gruppe bei 3,52 EKs vs. 1,08 EKs ($U = 2768,5$; $p = 0,023$).

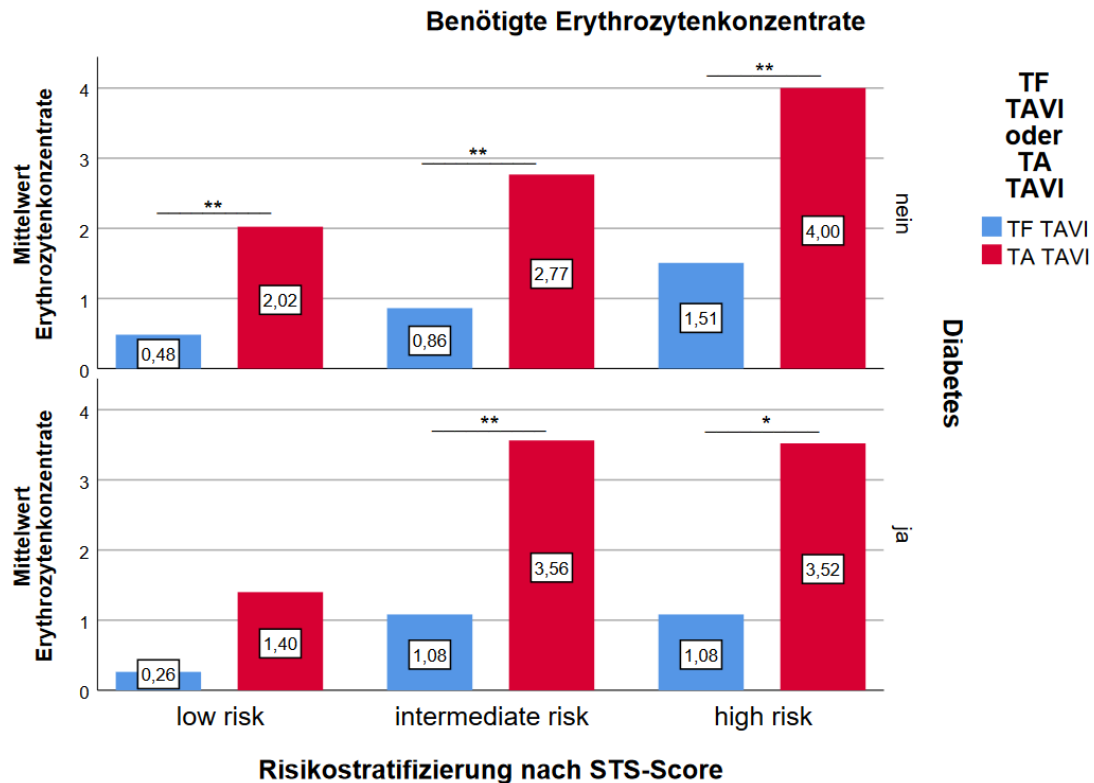


Abb. 16: Benötigte Erythrozytenkonzentrate. Vergleich der Mittelwerte an benötigten Erythrozytenkonzentraten, nach Risikogruppe, Diabetesstatus und Zugangsweg aufgeteilt (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Komplikationen, die nach der Intervention auftraten, waren häufig vaskuläre Komplikationen und Blutungskomplikationen. Die Rate an *Major VASC*-Komplikationen nach VARC-2-Definition nahm mit zunehmender Risikogruppe zu und trat häufiger bei TA-TAVI auf als bei TF-TAVI (s. Abb. 17). Dabei waren diese Unterschiede bei Nicht-Diabetikern in allen Risikogruppen signifikant, wohingegen bei Diabetikern nur bei den Patienten mit hohem operativem Risiko das Signifikanzniveau erreicht wurde.

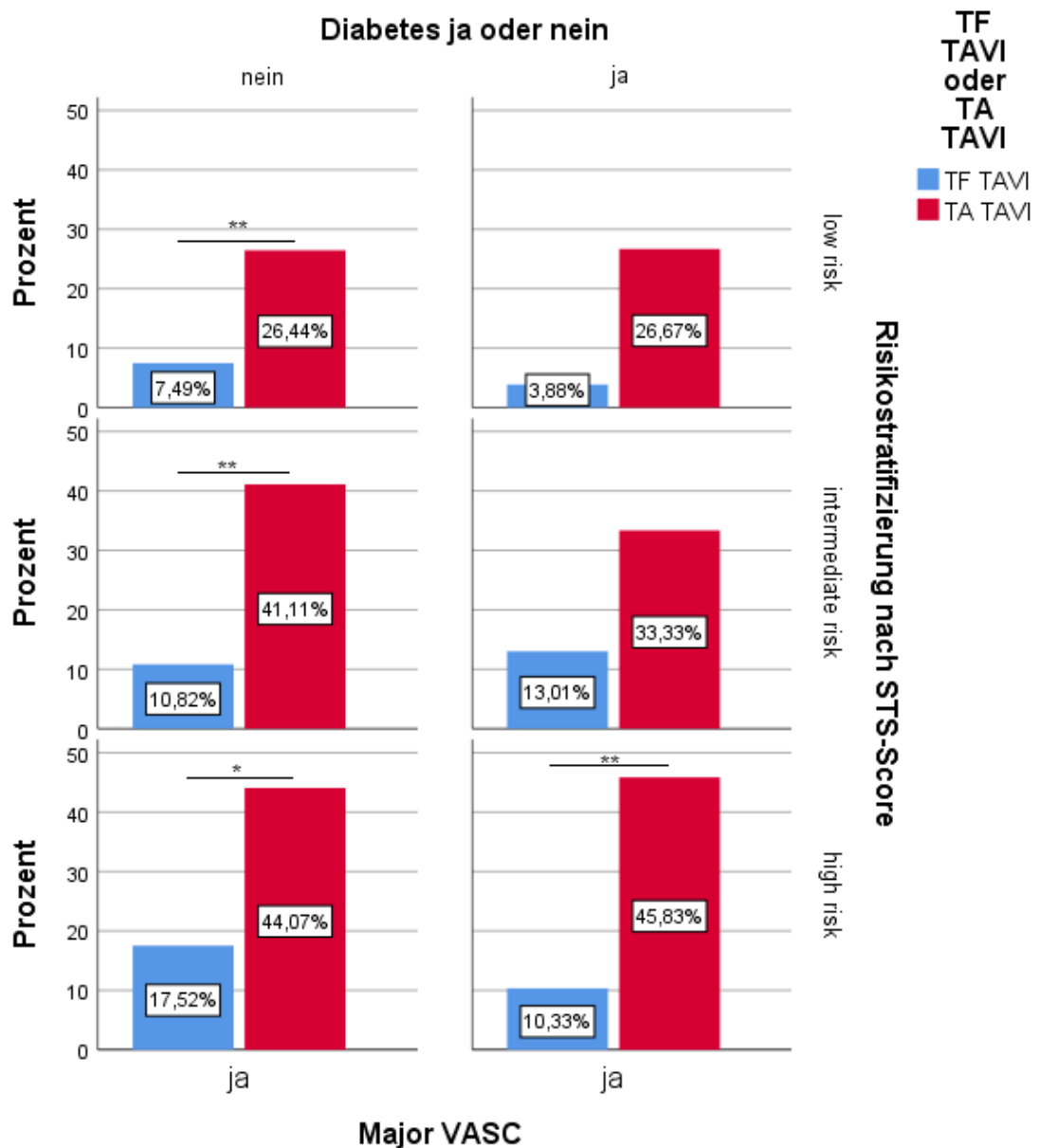


Abb. 17: Major VASC im Vergleich zwischen TF- und TA-TAVI. Bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern aufgeteilt nach Risikogruppen (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Hier beispielsweise ist zwar ein häufigeres Vorkommen von *Major VASC*-Komplikationen bei *low* und *intermediate risk*-Diabetikern vorhanden, allerdings wird das Signifikanzniveau erst im *high risk*-Bereich erreicht.

Auch Blutungskomplikationen (*Major Bleeding*) fanden sich numerisch häufiger nach Durchführung einer TA-TAVI (s. Abb. 18).

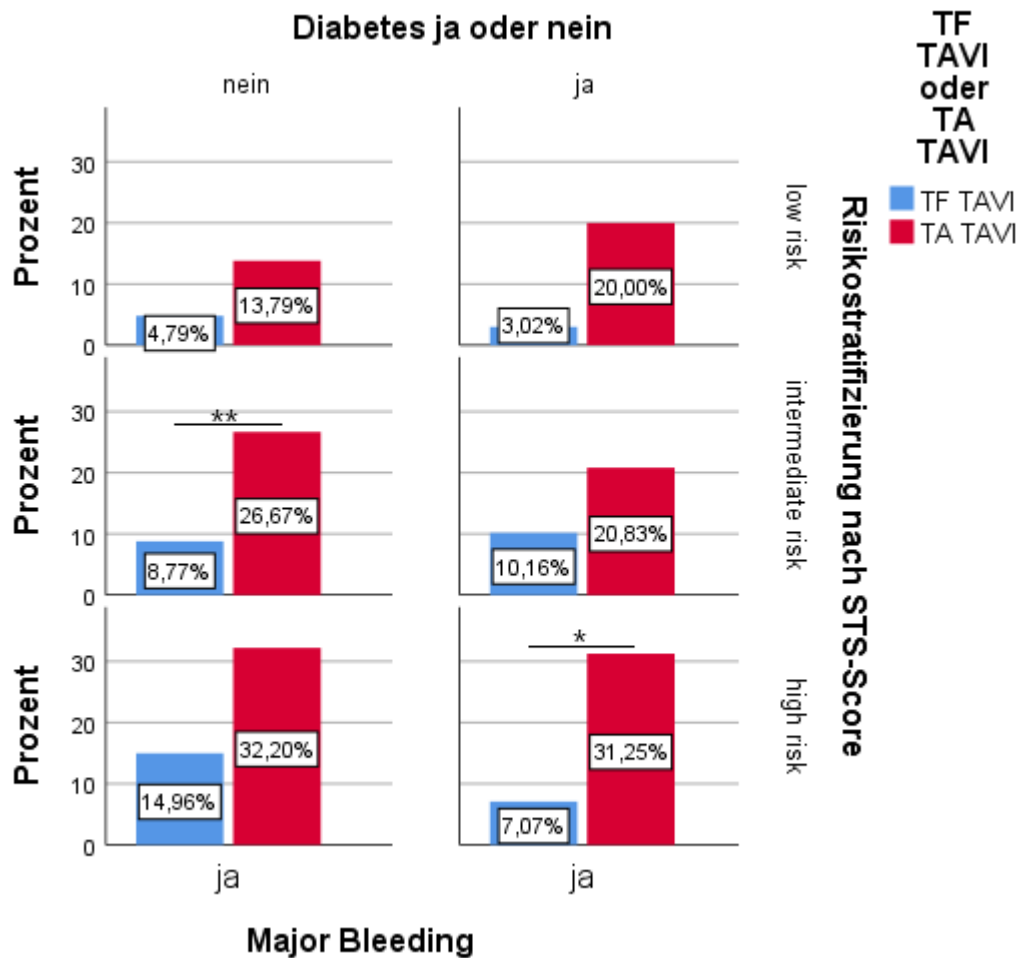


Abb. 18: Vergleich der Major Bleeding-Komplikationen. Bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern nach Risikogruppe zwischen TA-TAVI und TF-TAVI (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Zudem zeigten Patienten ohne Diabetes in der *low risk*-Gruppe häufiger ein akutes Nierenversagen (AKIN) Stadium 3 nach TA-TAVI als nach TF-TAVI (8,0 % vs. 0,7 %; $p = 0,001$). Außerdem wurden ihnen im Mittel nach TA-TAVI mehr Thrombozytenkonzentrate verabreicht (Mittelwert 0,56 TKs vs. 0,09 TKs; $p < 0,001$). Bei insulinpflichtigen Diabetikern im *low risk*-Bereich zeigte sich bei TA-TAVI außerdem häufiger ein AKIN Stadium 3 (40 % vs. 1,5 %; $p < 0,001$); bei oral therapierten Diabetikern zudem häufiger *Major Bleeding* bei TA-TAVI (29,4 % vs. 2,4 %; $p = 0,015$). Im *intermediate risk*-Bereich zeigten Nicht-Diabetiker bei TA-TAVI häufiger *Life-Threatening Bleeding* (17,8 % vs. 3,7 %; $p < 0,001$) sowie neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen (23,3 % vs. 8,0 %; $p = 0,028$).

Im Vergleich der verschiedenen Diabetesarten ließ sich feststellen, dass es bei allen Subgruppen numerisch, aber fast nie signifikant bei TA-TAVI häufiger zu Blutungskomplikationen kam als bei TF-TAVI (s. Abb. 19). Diese traten vermehrt bei Patienten in höheren Risikogruppen auf.

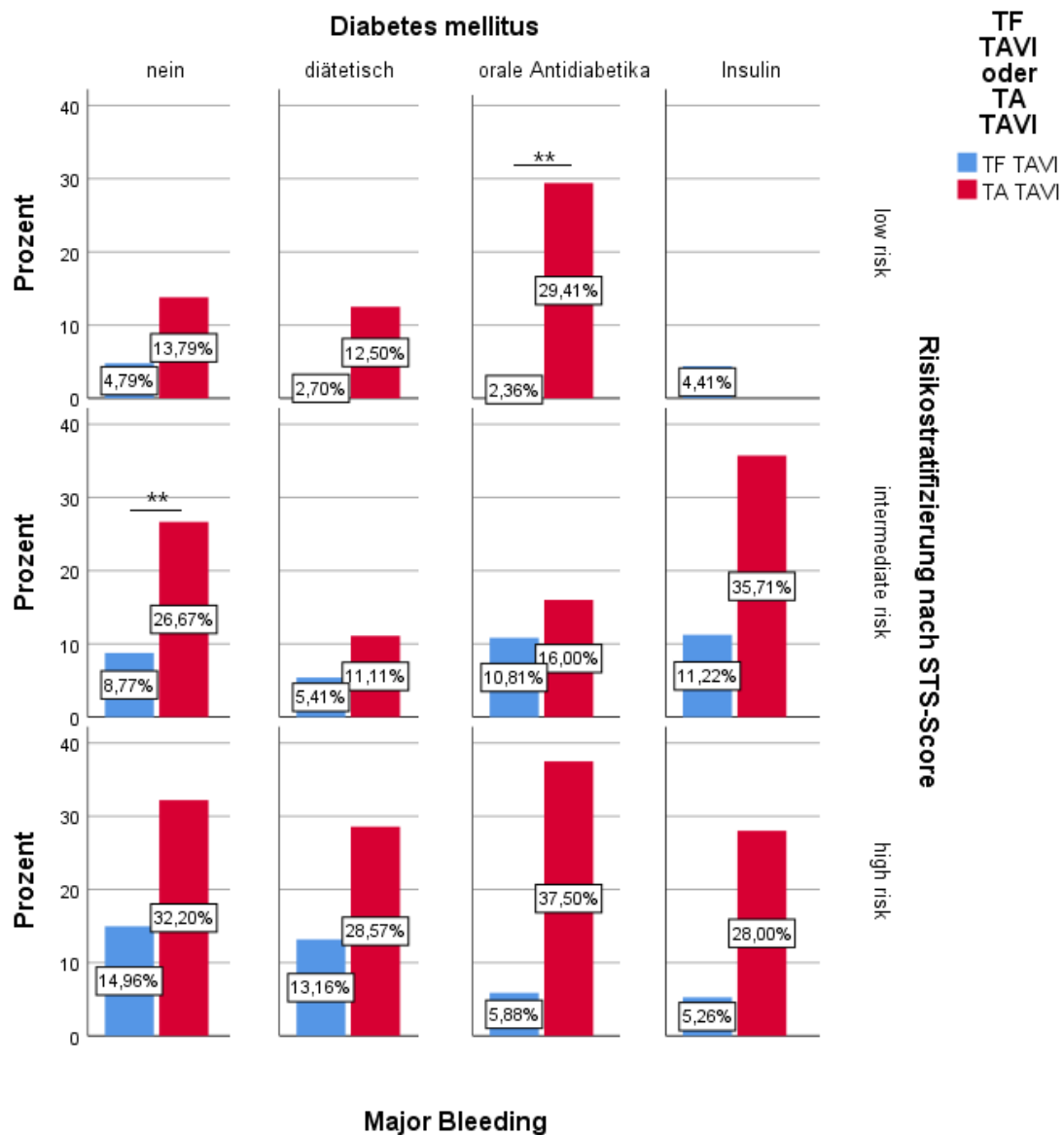


Abb. 19: Major Bleeding-Komplikationen in Diabetessubgruppen. Vergleich der Major Bleeding-Komplikationen zwischen TA-TAVI und TF-TAVI nach Risikogruppe und Diabetestherapie (** $p < 0,01$).

3.4 Devices

Um zu untersuchen, ob sich der Einfluss des Diabetes mellitus mit der Weiterentwicklung des TAVI-Verfahrens geändert hat, wurden Analysen anhand der Generation der verwendeten Herzklappen durchgeführt. Zu den alten *Devices* wurden CoreValve, Sapien, Sapien XT, Engager und JenaValve gezählt, neue *Devices* sind Sapien 3, Evolut R, Evolut Pro und Acurate neo. In diese zwei Gruppen aufgeteilt wurden erneut die oben

beschriebenen Komplikationen nach transfemoralem oder transapikalem Zugangsweg und aufgeteilt nach Diabetesstatus untersucht.

Bei der Analyse des Überlebens zeigten Patienten, bei denen eine neuere Generation an Aortenklappenprothesen verwendet wurden, einen Überlebensvorteil bei TF-TAVI statt TA-TAVI bei Nicht-Diabetikern nach 30 Tagen (98,0 % vs. 93,1 %, $p = 0,022$). Bei den anderen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse.

Bezüglich postprozeduraler Komplikationen zeigte sich, dass es sowohl bei alten als auch bei neuen *Devices* bei Nicht-Diabetikern und Diabetikern bei TA-TAVI häufiger zu *Major VASC*-Ereignissen kam als bei TF-TAVI (s. Abb. 20). Durch die Verwendung neuer *Devices* ist die Häufigkeit von *Major VASC*-Komplikationen bei Nicht-Diabetikern zwar signifikant gesunken (TF: 18,5 % vs. 8,6 %; $p = 0,009$; TA: 60,4 % vs. 21,4 %; $p < 0,001$), dennoch traten große vaskuläre Komplikationen auch dort noch häufiger bei TA-TAVI auf als bei TF-TAVI (**alte Devices**: Nicht-Diabetiker: 60,4 % vs. 18,5 %; $p < 0,001$; Diabetiker: 59,1 % vs. 16,2 %; $p < 0,001$; **neue Devices**: Nicht-Diabetiker: 21,4 % vs. 8,6 %; $p < 0,034$; Diabetiker: 24,4 % vs. 6,9 %; $p = 0,025$; s. Abb. 20).

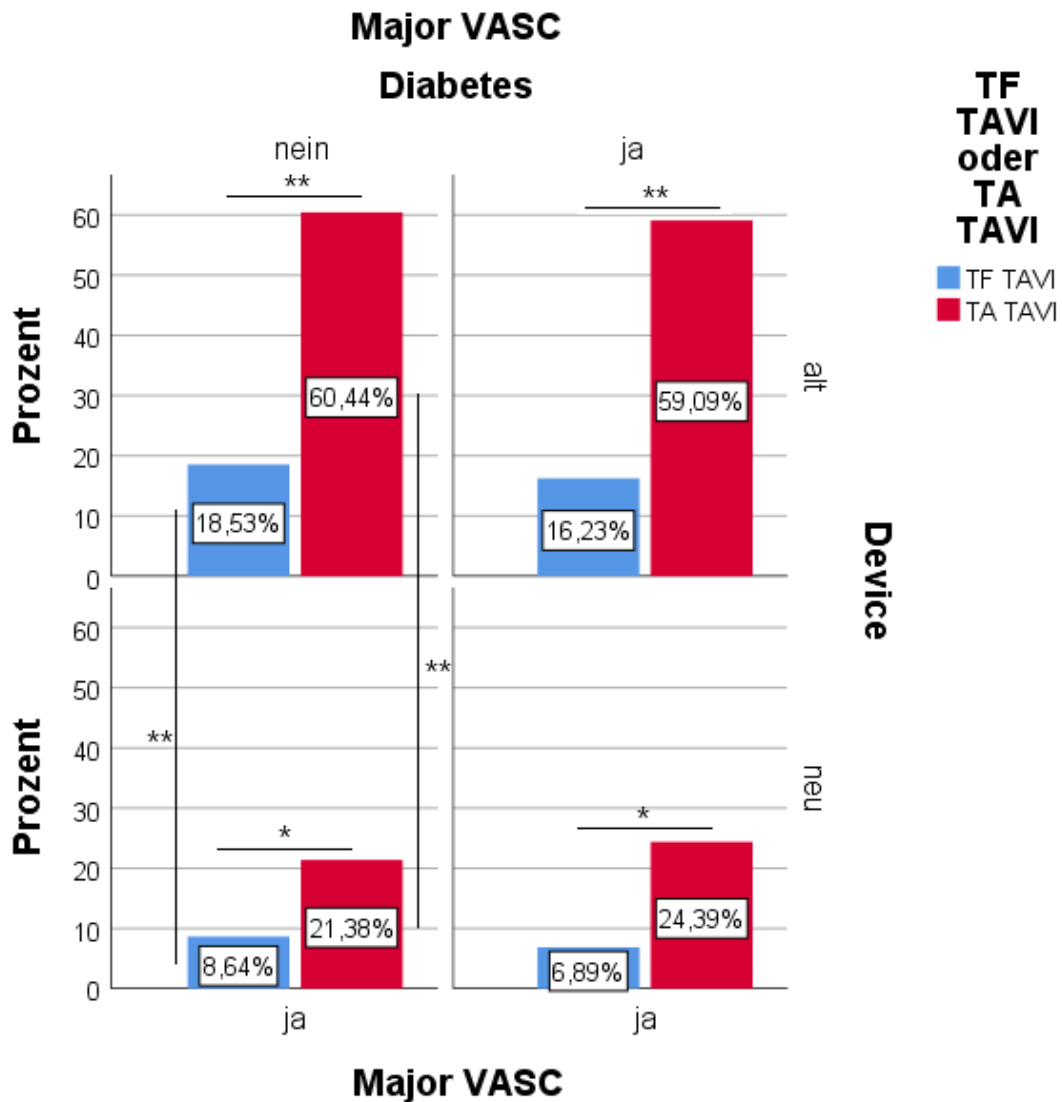


Abb. 20: Vergleich der *Major VASC*-Komplikationen zwischen TA- und TF-TAVI. Bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, aufgeteilt nach Devicegeneration (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Blutungskomplikationen wie *Major Bleeding* nach VARC-2-Definition traten sowohl bei der Verwendung neuer als auch alter *Devices* häufiger bei TA-TAVI auf, allerdings wurden diese Unterschiede nach Alphakorrektur nur bei den alten *Devices* signifikant (Nicht-Diabetiker: 36,3% vs. 8,7%; $p < 0,001$; Diabetiker: 43,2 % vs. 9,7 %; $p = 0,006$; s. Abb. 21). Mit der Verwendung neuer *Devices* kam es numerisch zu einer Reduktion der Blutungskomplikationen

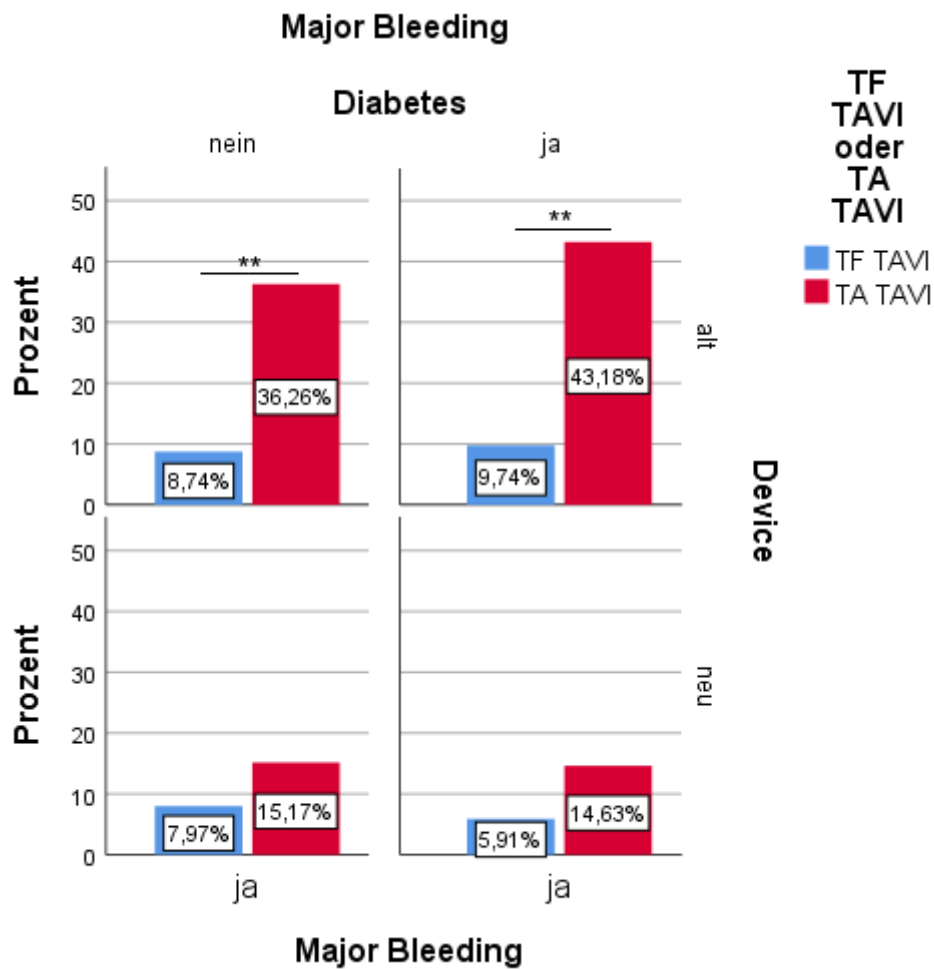


Abb. 21: Vergleich der *Major Bleeding*-Komplikationen. Nach Diabetesstatus, Devicegeneration und Zugangsweg (** p < 0,01).

Zu den weiteren signifikanten Unterschieden zwischen TA-TAVI und TF-TAVI zählten ein längerer Krankenhausaufenthalt (s. Abb. 22), sowie mehr transfundierte Erythrozytenkonzentraten (EKs, s. Abb. 23) und Thrombozytenkonzentraten (TKs) als bei TF-TAVI.

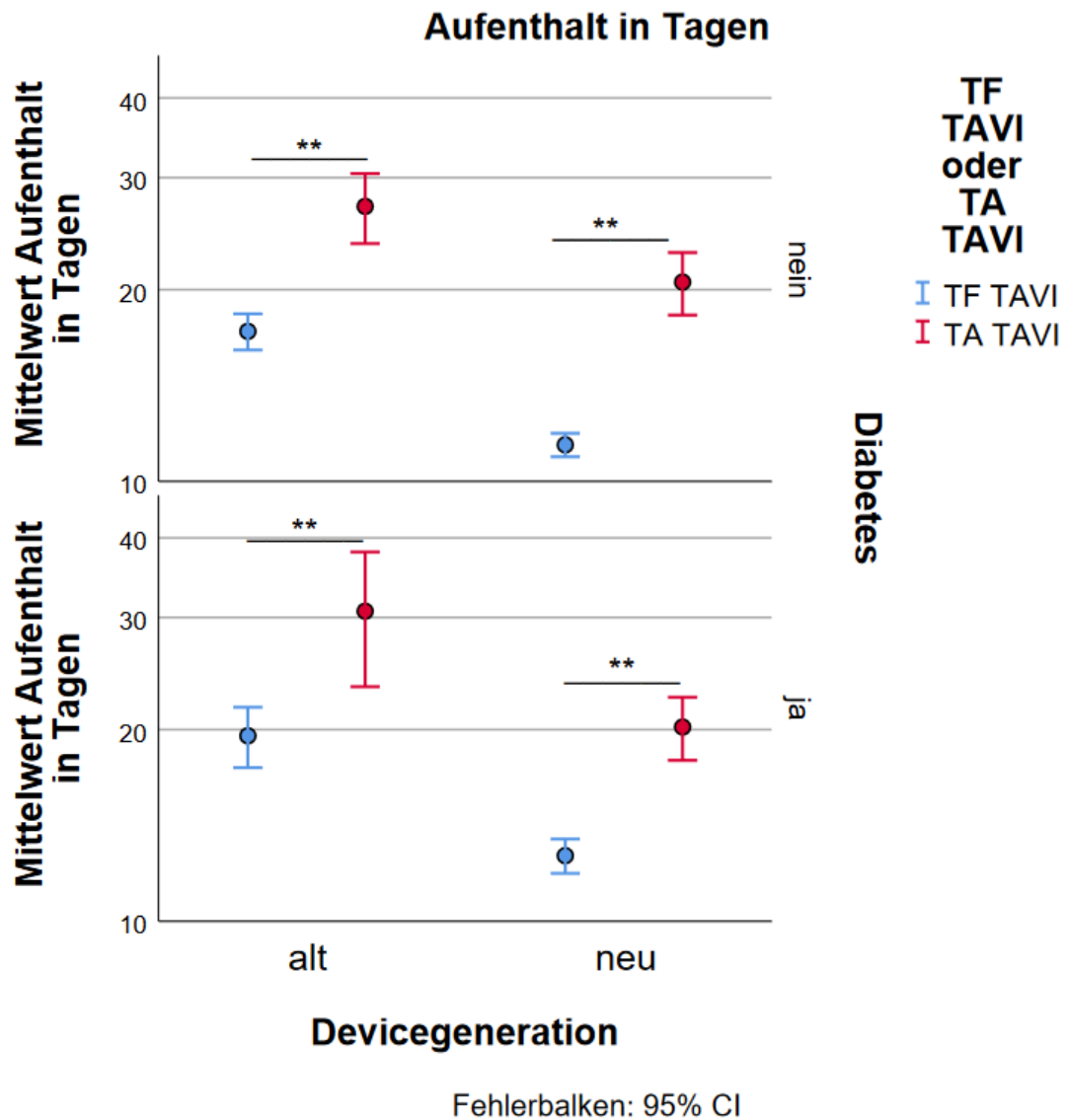


Abb. 22: Aufenthaltsdauer nach Aufteilung nach Devicegeneration. Nach Zugangsweg und Diabetesstatus. Logarithmische Skala. ** $p < 0,01$. Fehlerbalken geben das 95%-Konfidenzintervall (= CI) an. **Für alte Devices:** Nicht-Diabetiker: 27,03 vs. 17,2 Tage; $U = 6724$; $p < 0,001$; Diabetiker: 30,7 Tage vs. 19,6 Tage; $U = 1799$; $p = 0,003$. **Für neue Devices:** Nicht-Diabetiker: 20,6 Tage vs. 11,4 Tage; $U = 34810$; $p < 0,001$; Diabetiker: 20,2 vs. 12,7 Tage; $U = 9625,5$; $p < 0,001$.

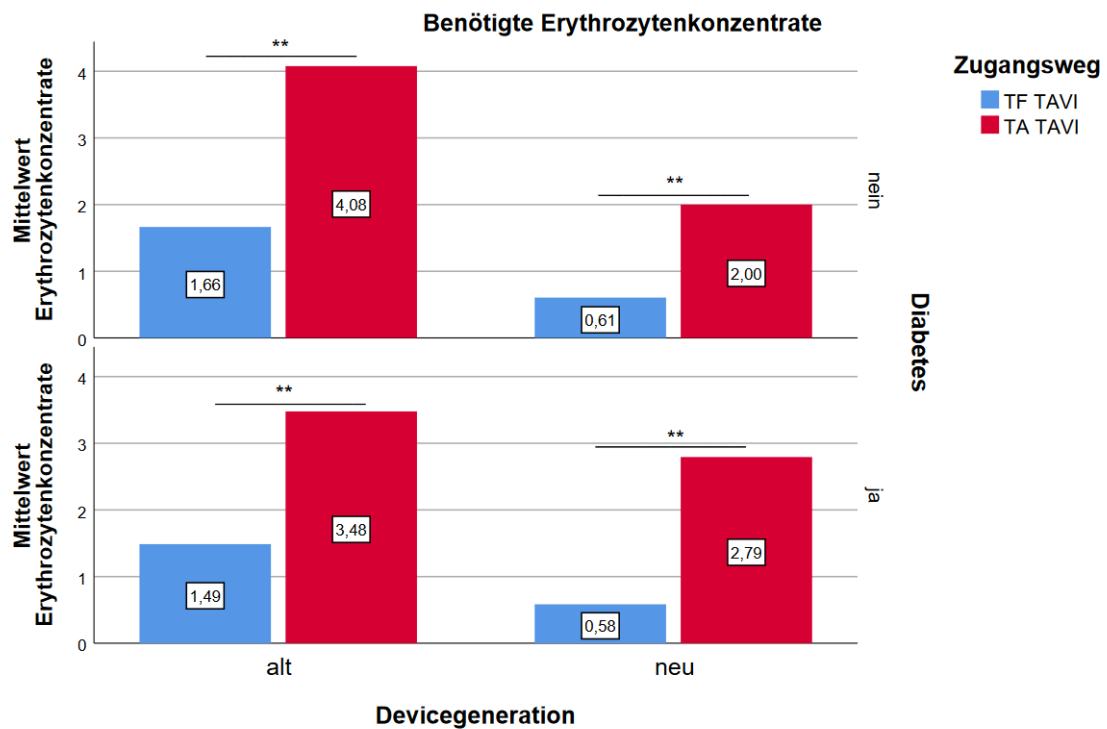


Abb. 23: Benötigte Erythrozytenkonzentrate bei alten und neuen Devices. Nach Diabetesstatus und Zugangsweg aufgeteilt. ** $p < 0,01$. **Für alte Devices:** Nicht-Diabetiker: 4,08 EKs vs. 1,66 EKs; $U = 6724$; $p < 0,01$; Diabetiker: 3,48 EKs vs. 1,49 EKs; $U = 1717,5$; $p < 0,001$. **Für neue Devices:** Nicht-Diabetiker: 2,0 EKs vs. 0,61 EKs; $U = 61054,5$; $p < 0,001$; Diabetiker: 2,79 EKs vs. 0,58 EKs; $U = 15057$; $p = 0,001$.

Bei neuen *Devices* hatten Nicht-Diabetiker bei TA-TAVI häufiger neue Herzrhythmusstörungen (19,3% vs. 6,5%; $p = 0,006$) und einen höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten (0,34 vs. 0,05 TKs; $p = 0,026$), während bei TF-TAVI häufiger *Minor Bleeding*-Ereignisse auftraten (19,7% vs. 2,8%; $p = 0,006$; s. Abb. 24). Patienten mit Diabetes hatten bei Verwendung von neuen *Devices* bei TA-TAVI einen höheren Bedarf an Thrombozytenkonzentraten als bei TF-TAVI.

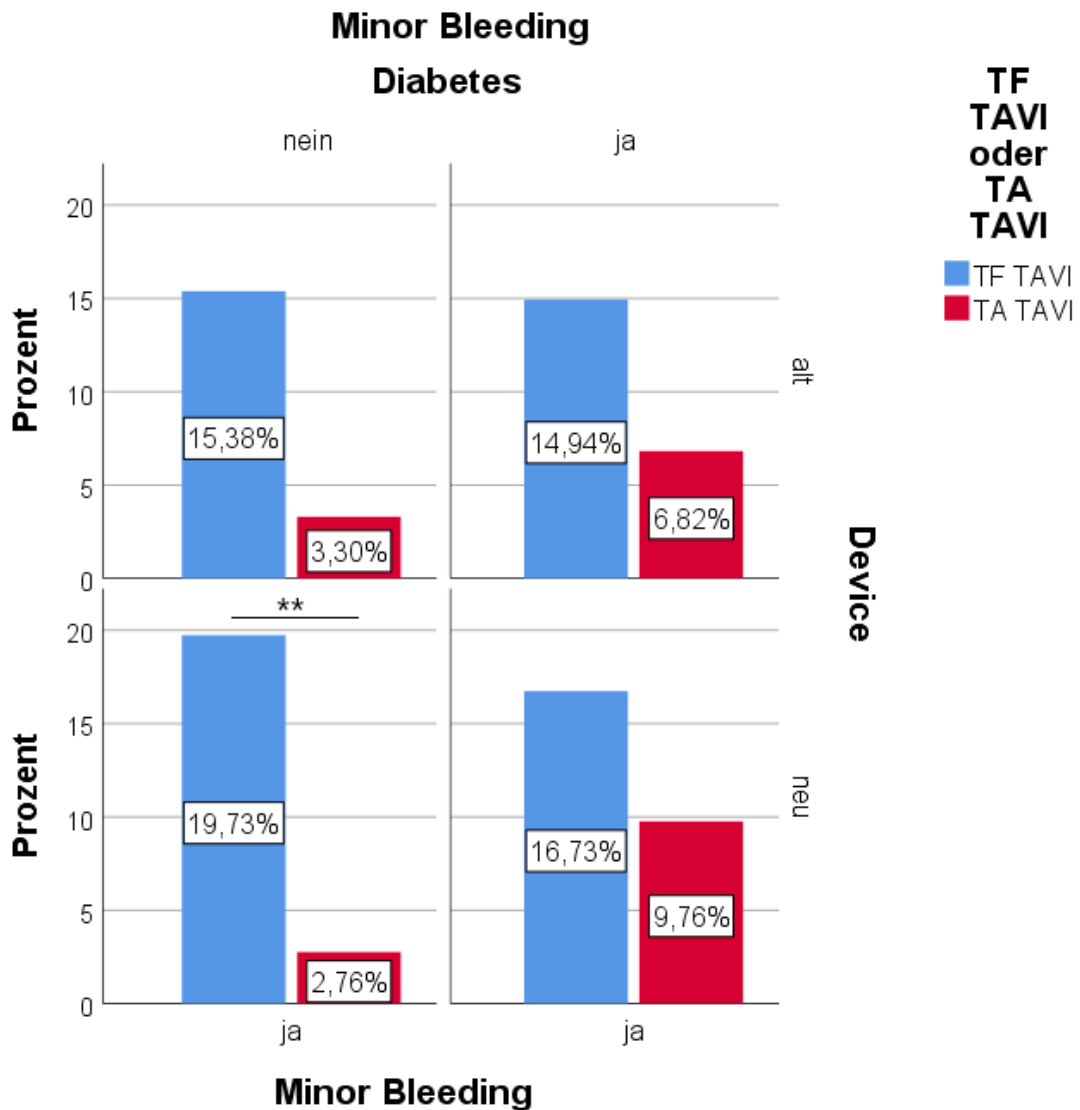


Abb. 24: Minor Bleeding-Komplikationen bei neuen und alten Devices. Nach Diabetesstatus und Zugangsweg aufgeteilt (** p < 0,01).

Generell lässt sich festhalten, dass sowohl bei der Verwendung alter *Devices* als auch neuer *Devices* die transapikale TAVI mit mehr Komplikationen verbunden ist als die transfemorale TAVI. Nach der Verwendung alter *Devices* traten im Vergleich mit neuen *Devices* häufiger Komplikationen auf. Dies traf sowohl auf Patienten mit als auch ohne Diabetes zu.

4 Diskussion

4.1 Basisdaten

4.1.1 Altersverteilung

Die Daten dieser Studie sahen einen signifikanten Altersunterschied zwischen Patienten, die eine TA- oder eine TF-TAVI erhielten. Patienten, die eine TF-TAVI erhielten, waren im Schnitt älter als diejenigen, bei denen eine TA-TAVI durchgeführt wurde (81 ± 6 Jahre vs. $78,4 \pm 7$ Jahre; $p < 0,001$). Die großen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Etablierung und Evaluierung der TAVI zeigten ein ähnliches Durchschnittsalter von TAVI-Patienten: in der PARTNER-1A-Studie lag dieses bei $83,1 \pm 8,6$ Jahren [29], in der PARTNER-1B-Studie bei $83,6 \pm 6,8$ Jahren [30] und die Patienten der PARTNER-2B-Studie waren im Schnitt $81,5 \pm 6,7$ Jahre alt [31]. Weitere Studien zeigten ähnliche Resultate [63]. In den *low risk*-RCTs von Mack et al. und Popma et al. waren die Patienten im Schnitt jünger: $73,3 \pm 5,8$ Jahre [32] und $74,1 \pm 5,8$ Jahre [33]. Dies war aufgrund der niedrigeren Risikoscores des weniger vorerkrankten Patientenkollektivs zu erwarten. Da es sich bei der in dieser Arbeit untersuchten Studienpopulation um Patienten aus Deutschland handelte, ist es wichtig, diese Basisdaten im Vergleich mit deutschen Registern zu interpretieren. Mit Blick auf die Daten der obligatorischen Qualitätssicherung in Deutschland aus dem Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) im Jahr 2017 zeigten sich ähnliche Ergebnisse zum Durchschnittsalter der untersuchten Kohorte. Bei Durchführung einer transkatheterischen TAVI (TK-TAVI), welche in den meisten Fällen transfemorale erfolgte, lag dieses bei 82 Jahren, bei transapikaler TAVI bei 81 Jahren [19]. Die genannten Arbeiten untersuchten im Gegensatz zu dieser vorliegenden Studie eine Gesamtpopulation, es wurde nicht nach Diabetesstatus getrennt analysiert. Eine solche Einteilung wurde in einer Publikation von Elbadawi et al. getroffen [59]. Ähnlich wie diese vorliegende Arbeit untersuchte die genannte Studie von Elbadawi et al. Überleben und Komplikationen zwischen TA- und TF-TAVI bei Diabetikern und wird deshalb im Folgenden des Öfteren zur Rate gezogen. Auch dort wurde ein signifikanter Unterschied im Durchschnittsalter der TF- bzw. TA-Kohorte mit $79,5 \pm 8,1$ Jahren zu $78,2 \pm 8,6$ Jahren beschrieben [59].

4.1.2 Geschlechtsverteilung

Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigten unsere Daten, dass Patienten, die eine TA-TAVI erhielten, häufiger männlich waren (60,2 %) als Patienten mit TF-TAVI (48 %). Elbadawi et al. hingegen hatten in ihrer Kohorte einen höheren Männeranteil in der TF-Gruppe (Männer TF: 55,3 %, TA: 50,6 %). Die Daten der obligatorischen Qualitätssicherung in Deutschland im Jahr 2017 entsprachen den Ergebnissen dieser Studie: bei TV-TAVI waren 48,7 % der Patienten männlich, bei TA-TAVI 58,7 % [19], auch weitere Studien zeigten eine ähnliche Verteilung mit einem höheren Männeranteil bei TA-TAVI [64]. Diese Unterschiede könnten in einem Populationsunterschied begründet sein, da Elbadawi et al. Patientendaten aus den USA benutzen, zudem könnten Auswahlkriterien zur Festlegung des Zugangswegs unterschiedlich sein. Da die Daten von Elbadawi et al. zwischen den Jahren 2011 und 2014 erhoben wurden und somit älter sind als unsere Daten, könnte auch dies einen Einfluss gehabt haben.

4.1.3 Vorerkrankungen

Bezüglich der Vorerkrankungen in den Patientenkohorten passten unsere Daten zu denen von mehreren Vergleichsstudien. So hatten Patienten mit TA-TAVI signifikant häufiger eine pAVK (69,1 % vs. 24,3 %), dies fand sich ebenfalls bei Elbadawi et al. (39,3 % vs. 28,0 %) [59] und in der deutschen Qualitätssicherung (46,9 % vs. 14,4 %) [19]. Auch andere Studien zeigten eine höhere Prävalenz von pAVK, cAVK, Z. n. koronarem Bypass und chronischem Nierenversagen in der TA-TAVI-Gruppe im Vergleich zur TF-TAVI-Gruppe [30, 64, 65]. Auch in einer Unterstudie der PARTNER-1-Studie hatten Patienten, die eine TA-TAVI erhielten, häufiger eine pAVK, Z. n. PCI, arterielle Hypertension und Z. n. Herz-Bypass als Patienten, die eine TF-TAVI erhielten [55].

Bei Betrachtung der Risikoscores fiel bei der vorliegenden Studie ein durchschnittlich höherer STS-Score bei Patienten, die eine TA-TAVI erhielten, auf. Dies ließ sich auch bei anderen Studien, die die beiden genannten Zugangswege miteinander verglichen, feststellen [64, 66, 67]. In den PARTNER-Studien und weiteren *RCTs* wurden die Patienten im Vorhinein nach Risikoscore ausgewählt, weshalb diese im für die jeweilige Studienpopulation angestrebten Zielbereich liegen:

- PARTNER 1A: ≥ 10 % [29] $\rightarrow 11,2 \pm 5,8$ %,
- PARTNER 1B: > 10 % [30] $\rightarrow 11,8 \pm 3,3$ %,

- PARTNER 2A: 4 – 8 % [27] → 5,8 %,
- PARTNER 2B: 4 – 8 % [31] → $5,8 \pm 2,1$ %,
- PARTNER 3: < 4 % [32] → $1,9 \pm 0,7$ %.

In einer Studie von Abramowitz et al. von 2017 zeigten Patienten ohne Diabetes vor TAVI einen durchschnittlichen STS-Score von 6,08 % (4,01 – 9,2 %) im Vergleich zu 7,51 % (4,96 – 11,75 %) bei Patienten mit Diabetes [51]. In unserer Studienpopulation lag der STS-Score mit durchschnittlich 6,2 % (TF-TAVI) bzw. 7,3 % (TA-TAVI) im mittleren Risikobereich und somit ähnlich wie bei Abramowitz et al.

4.1.4 Anteil an Diabetikern

Bei vielen Studien lag der Anteil der Diabetiker in der TAVI-Kohorte ähnlich hoch wie bei unserer TAVI-Kohorte (30,9 % bei TF-TAVI vs. 34,8 % bei TA-TAVI): 31,4 % im *Evolut Low Risk Trial* [33], 31,2 % in der PARTNER-3-Studie [32] und 37,7 % in der PARTNER-2-Studie [27]. Beim NOTION-Trial, einem *RCT* aus Schweden und Dänemark, lag dieser Wert mit 17,3 % deutlich niedriger, allerdings hatte die untersuchte TAVI-Studienpopulation insgesamt ein niedriges perioperatives Risiko mit einem durchschnittlichen STS-Score von $3,0 \pm 1,7$ % [68]. Da bei der Berechnung des STS-Scores auch der Diabetesstatus einkalkuliert wird [61], kann dies die Diskrepanz zu unseren Daten erklären. Zudem liegt die von der *International Diabetes Federation* (IDF) ermittelte Prävalenz von Diabetes in den für die NOTION-Studie eingeschlossenen Ländern Dänemark und Schweden mit 5,3 % bzw. 5 % niedriger als in Deutschland (6,9 %) [69]. Im Vergleich zu den Daten aus dem IQTIG mit einem Anteil von 32,5% Diabetikern in der TV-TAVI-Gruppe, sowie 35,3% bei TA-TAVI [19] zeigte unser Patientenkollektiv sehr ähnliche Charakteristika.

In dieser Studie erfolgte der Zugangsweg in 85,5 % der Fälle transfemoral. In der Vergleichsstudie von Elbadawi et al. wurden in 80,9% der untersuchten Fälle TF-TAVIs durchgeführt und in 19,1% TA-TAVIs [59]. Auch andere Studien zeigten eine häufigere Wahl des transfemorale Zugangs [56, 63, 67, 70].

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Basisdaten, Vorerkrankungen und durchschnittlichen Risikoscores in der Patientenpopulation für diese vorliegende Arbeit vergleichbar mit denen anderen Studien sind.

4.2 Überleben

4.2.1 30-Tage-Mortalität

Bei Betrachtung der Überlebenszeiten nach TAVI zeigten sich in dieser Studie folgende Raten zur 30-Tage-Mortalität:

- Patienten ohne Diabetes:
 - TF: 2,6 % (2,0 % bei Verwendung neuer *Devices*)
 - TA: 8,9 % (6,9 % bei Verwendung neuer *Devices*)
- Patienten mit Diabetes:
 - TF: 2,6 % (2,0 % bei Verwendung neuer *Devices*)
 - TA: 4,8 % (4,9 % bei Verwendung neuer *Devices*)

Die Unterschiede im Überleben zwischen den Zugangswegen waren jeweils nur bei Nicht-Diabetikern signifikant.

Bei der Analyse der Daten aus der obligatorischen Qualitätssicherung in Deutschland von 2019 fanden sich folgende Daten zur *In-Hospital*-Mortalität nach Durchführung eines Aortenklappenersatzes:

- TV-TAVI: 2,3 % (2017: 2,7 %),
- TA-TAVI: 6,3 % (2017: 6,1 %),
- SAVR: 2,8 % (2017: 2,7 %) [25].

Dabei lag die Mortalität nach transkatheter durchgeführter TAVI signifikant niedriger als nach den anderen beiden Verfahren [25]. Wenn man die Zahlen mit denen aus dieser vorliegenden Studie vergleicht, dann befinden sich diese in einem ähnlichen Rahmen, vor allem, wenn man die Mortalitätsraten bei Verwendung neuer *Devices* zur Rate zieht. Dies ist sinnvoll, da im oben genannten ausgewerteten Jahr 2019 ebenfalls neue *Devices* verwendet wurden. Weitere Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses des gewählten Zugangsweges auf das kurzfristige Überleben nach TAVI. Manche zeigten keinen signifikanten Unterschied der 30-Tage-Mortalität zwischen den Zugangswegen [57, 64, 71], andere zeigten einen Vorteil für TF-TAVI, darunter auch eine Substudie der PARTNER-I-Studie [55, 56, 63]. Hier blieb in der Literatur eine einheitliche Bewertung aus, weshalb weitere Studien mit größeren Patientenpopulationen und neuen Devicegenerationen vonnöten sind, um den Einfluss des Zugangsweges

abschließend zu bestimmen. Auch wäre hier die Durchführung weiterer randomisierter kontrollierter Studien wünschenswert.

Die oben genannten Arbeiten untersuchten die 30-Tage-Mortalität zwar nach Zugangsweg, allerdings nicht nach Diabetesstatus aufgeteilt. Dies geschah hingegen in einer Studie von Elbadawi et al., in der die *Outcomes* aufgeteilt nach den beiden Zugangswegen bei Diabetikern untersucht wurden. Nach *Propensity Score Matching* zeigten sich dort für Diabetiker folgende Raten für die *In-Hospital*-Mortalität:

- nach TF-TAVI: 3,5 %,
- nach TA-TAVI: 4,4 % [59].

Bei Vorliegen eines komplizierten Diabetes mellitus lag die Rate der *In-Hospital*-Mortalität bei TF-TAVI höher als bei TA-TAVI (7.7 vs. 2.0 %). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patienten mit unkompliziertem Diabetes eine niedrigere *In-Hospital*-Mortalität bei TF-TAVI im Vergleich zu TA-TAVI (2.7 vs. 4.9 %). Dabei wurde ein komplizierter Diabetes durch das Vorliegen von Folgeerkrankungen wie diabetische Nephropathie, Neuropathie, Angiopathien und Ophthalmopathie definiert [59]. Zwar zeigten sich in der hier vorliegenden Studie bei der generellen Analyse bei Diabetikern ähnliche Ergebnisse, dennoch konnte ein Vorteil von TA-TAVI bei kompliziertem Diabetes in dieser Studie nicht festgestellt werden. Im Gegenteil dazu zeigten insulinpflichtige Diabetiker in der *high risk*-Gruppe ein signifikant höheres 30-Tage-Überleben bei der Durchführung einer TF-TAVI, während Unterschiede bei den anderen Diabetesgruppen das Signifikanzniveau nicht erreichten. Die Diskrepanz zu den Daten von Elbadawi et al. könnte am Zeitraum der durchgeführten Interventionen liegen. Elbadawi et al. werteten Daten zu TAVIs zwischen 2011 und 2014 aus, zu welchem Zeitpunkt die neuesten Prothesengenerationen noch nicht weit verbreitet waren. Die Analysen dieser Arbeit umfassten hingegen einen größeren Zeitrahmen von 2009 bis 2020. Ein Großteil der bei dieser Patientenpopulation verwendeten Prothesen war von einer neueren Generation: bei 1927 Patienten (77 %) wurden diese verwendet, während bei 575 Patienten (23 %) eine ältere Prothesengeneration eingesetzt wurde.

Der Einfluss des Diabetes mellitus auf die 30-Tage-Mortalität nach TAVI war Inhalt mehrerer Untersuchungen. Dabei zeigte sich in einigen Publikationen kein Unterschied der 30-Tage-Mortalität zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, darunter zwei Meta-Analysen [46, 48, 50, 72]. Teilweise zeigten Patienten mit Diabetes mellitus sogar

ein höheres 30-Tage-Überleben als Patienten ohne Diabetes [73]. In der vorliegenden Studie lag die 30-Tage-Mortalität bei der Durchführung von transfemorale TAVI bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit 2,6 % genau gleich hoch ($p > 0,99$), auch bei der transapikalen TAVI zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,15$). Abramowitz et al. fanden in ihrer Studie eine 30-Tage-Mortalität von 5,9 % bei Patienten ohne Diabetes, 6,1 % bei Vorliegen eines insulinpflichtigen Diabetes und 4,4 % bei nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus [51]. Diese Raten lagen damit höher als in dieser Studie, was daran liegen könnte, dass bei Abramowitz et al. Prozeduren untersucht wurden, die zwischen 2011 und 2015 durchgeführt wurden, zu welcher Zeit noch häufig Prothesen der ersten Generation verwendet wurden und das TAVI-Verfahren noch nicht in allen Zentren routiniert durchgeführt wurde.

Es lässt sich also festhalten, dass in dieser Studie beim kurzfristigen Überleben keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern festgestellt werden konnten. Zwischen den Zugangswegen zeigten Nicht-Diabetiker einen Vorteil für TF-TAVI, was sich in die Ergebnisse einiger Studien einreicht. Diabetiker zeigten laut dieser Studie nur bei Insulinpflicht im *high risk*-Bereich einen Vorteil für TF-TAVI, ansonsten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen TA- und TF-TAVI, was sich mit anderen Studien deckt.

4.2.2 Ein-Jahres-Mortalität

Die Daten dieser Studie zeigten folgende Raten der Ein-Jahres-Mortalität:

- Patienten ohne Diabetes:
 - TF: 14,3 % (13,9 % bei Verwendung neuer *Devices*)
 - TA: 27,1 % (25,1 % bei Verwendung neuer *Devices*)
- Patienten mit Diabetes:
 - TF: 18,6 % (15,0 % bei Verwendung neuer *Devices*)
 - TA: 20,6% (18,4 % bei Verwendung neuer *Devices*)

Mittels binär logistischer Regressionsanalyse wurden unabhängige Prädiktoren des Ein-Jahres-Überlebens untersucht. Dabei stellte sich die Wahl des Zugangsweges als einer dieser Prädiktoren heraus. Bei Durchführung einer transapikalen TAVI lag das *odds ratio* der Ein-Jahres-Mortalität 81 % höher als bei transfemorale TAVI. Auch Abramowitz et al. zeigten in ihrer Studie, dass ein alternativer Zugangsweg, zu dem auch der transapikale

Zugang gezählt wurde, Prädiktor einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität war [74]. Die Vergleichsstudie von Elbadawi et al., welche ebenfalls die Zugangswege bei Diabetikern vergleicht, lieferte keine Daten zum mittel- und langfristigen Überleben [59].

Die Wahl des Zugangsweges zur Durchführung einer TAVI und die damit verbundenen Komplikationen waren Inhalt einiger Studien. Vergleichende Analysen der beiden Zugangswege zeigten dabei häufig eine signifikant höhere Mortalität bei TA-TAVI als bei TF-TAVI [57, 58, 75, 76]. Es gibt noch nicht viele randomisierte kontrollierte Studien, die dieses Thema untersucht haben. Eine Substudie der PARTNER-1-Studie jedoch zeigte bei der Analyse nach Zugangswegen einen Vorteil bei der Durchführung einer transfemorale TAVI, weshalb die Empfehlung, diesen als Standardzugangsweg zu verwenden, ausgesprochen wurde [55]. Im Gegensatz dazu sahen andere Studien keinen Überlebensunterschied in ihren Patientenkohorten [71, 77, 78]. Diese Studien bezogen sich allerdings auf Daten zwischen 2000 und 2014, sodass hier noch Daten von Patienten mit frühen Generationen von TAVI-Klappen ausgewertet wurden. Da es durch die Einführung der neuen Generationen an Aortenklappen zu einem verbesserten Outcome kam [79], könnte dies die Diskrepanz bezüglich des Überlebens erklären. Die Mortalitätsraten betrugen in dieser Studie für TF-TAVI 14,3 % bzw. 18,6 % und für TA-TAVI 27,1 % bzw. 20,6 % (jeweils Nicht-Diabetiker bzw. Diabetiker). Dies entspricht ungefähr den Raten, die Blackstone et al. in ihrer Kohorte fanden (19 % bei TF-TAVI und 26 % bei TA-TAVI [55]. Auch bei Biancari et al. lag die Ein-Jahres-Mortalität mit 15,1 % nach TF-TAVI und 25,6 % nach TA-TAVI in einem ähnlichen Bereich [75], ebenso mit 18 % vs. 29 % bei Koifman et al. [80].

Andere Studien zeigten Ergebnisse für das Überleben nach einem Jahr im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Einige fanden dabei keinen Überlebensunterschied zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus [47]. In einer Publikation von Berkovitch et al. zeigten Nicht-Diabetiker eine Ein-Jahres Mortalität von 13,7 %, nicht-insulinpflichtige Diabetiker von 9,6 % und insulinpflichtige Diabetiker von 9,1 %, die Unterschiede erreichten dabei das Signifikanzniveau nicht [46]. Bei Abramowitz et al. zeigten Diabetiker mit 21,8 % und Nicht-Diabetiker mit 21,2 % ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität nach einem Jahr, allerdings wurde bei der Subgruppenanalyse nach Diabetestherapie eine signifikant erhöhte Mortalität bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus sichtbar [51]. Eine Studie von Tzamalidis et al. konnte zeigen, dass das Ein-Jahres-Überleben bei Patienten mit oraler

Diabetestherapie und Nicht-Diabetikern sehr ähnlich ist (84,5 % vs. 84,7 %). Patienten, deren Diabetes mit Insulin behandelt wurde, hatten jedoch ein signifikant niedrigeres Überleben mit 75,7 %. Diese erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei insulinpflichtigen Diabetikern zeigten auch weitere Studien [72, 74]. Allerdings zeigte sich in der Studie von Tzamalís et al. weiterhin, dass insulinpflichtiger Diabetes kein unabhängiger Risikofaktor für die Ein-Jahres-Mortalität nach TAVI war [48]. In der vorliegenden Studie wurde mittels binär logistischer Regression weder das Vorliegen eines Diabetes mellitus noch eine der Diabetes-Subgruppen als unabhängiger Prädiktor für die Ein-Jahres-Mortalität identifiziert. Es wird sichtbar, dass in der Literatur insulinpflichtiger Diabetes mellitus teilweise mit einem schlechteren Überleben ein Jahr nach TAVI assoziiert wird. Um zu überprüfen, ob dies auf die Wahl eines der Zugangswege zurückzuführen ist und ob dies bei allen insulinpflichtigen Diabetikern, oder nur bei bestimmtem Risikogruppen der Fall ist, wurden in der vorliegenden Arbeit weitere Analysen aufgeteilt nach der Risikogruppe und Diabetestherapie durchgeführt. Dabei wurden in den untersuchten Daten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zugangswegen für die jeweiligen Diabetesgruppen und Risikogruppen sichtbar. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass der Zugangsweg keinen Einfluss auf die in der Literatur beschriebene erhöhte Ein-Jahres-Mortalität bei insulinpflichtigen Diabetikern zu haben scheint.

Als weitere unabhängige Prädiktoren der Ein-Jahres-Mortalität wurden neben dem Geschlecht und BMI auch das Vorliegen einer pAVK, das NYHA-Stadium und der Risikoscore nach STS identifiziert. Reents et al. fanden in einer multivariablen Regressionsanalyse keinen Einfluss des Zugangswegs auf die 30-Tage-Mortalität oder die Ein-Jahres-Mortalität, letztere wurde jedoch durch Insulin-abhängigen Diabetes, pAVK, EuroSCORE > 20 % beeinflusst [64]. In einer Publikation von Abramowitz et al. von 2016 wurden insulinpflichtiger Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung, *Frailty*, COPD und ein alternativer Zugangsweg, zu dem auch der transapikale Zugang gezählt wurde, als Prädiktoren einer erhöhten Ein-Jahres-Mortalität detektiert [74]. Berkovitch et al. sahen in ihren Analysen keinen signifikanten Einfluss des Diabetes mellitus auf das 2-Jahres-Überleben, wohl aber der pAVK. Zudem war auch in ihrer Publikation weibliches Geschlecht ein protektiver Faktor [46].

Somit lassen sich die Daten dieser Studie zur Ein-Jahres-Mortalität in die der bisherigen Literatur einordnen. Da die Unterschiede zwischen den Zugangswegen nur bei Nicht-

Diabetikern signifikant waren, könnte man für diese Patientengruppe eine Empfehlung für die Verwendung des transfemorale Zugangswege aussprechen. Bei Diabetikern fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens nach einem Jahr für die verglichenen Zugangswege. Hier könnte man wie schon Elbadawi et al. den Schluss ziehen, dass die Wahl des Zugangsweges bei Diabetikern eine geringe Rolle spielt. Zeigten insulinpflichtige Diabetiker der *high risk*-Kohorte einen kurzfristigen Überlebensvorteil nach 30 Tagen, so ließ sich dieser nach einem Jahr nicht mehr feststellen. Die Wahl des geeigneten Zugangsweges sollte individuell getroffen werden und die Möglichkeit einer transapikalen TAVI nicht außer Acht gelassen werden.

4.3 Postprozedurale Komplikationen

In dieser Studie zeigte sich, dass der Verlauf nach TA-TAVI über die Diabetesgruppen und Risikogruppen hinweg komplikationsreicher war als nach TF-TAVI. Dabei kam es signifikant häufiger zu *Major Bleeding*- und *Major VASC*-Komplikationen. Dieser Komplikationsunterschied erreichte bei Diabetikern weniger häufig das Signifikanzniveau als bei Nicht-Diabetikern. Diabetiker zeigten vor allem im *high risk*-Bereich mehr Komplikationen bei TA-TAVI als bei TF-TAVI, in der *low risk*- und *intermediate risk*-Kohorte war nur die Aufenthaltsdauer und der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten nach Durchführung einer TA-TAVI signifikant erhöht. Patienten ohne Diabetes hingegen zeigten über alle Risikogruppen hinweg mehr Komplikationen bei TA-TAVI im Vergleich zu TF-TAVI.

Einige der Studien zum Vergleich zwischen den beiden hier gewählten Zugangsweegen analysierten Patientenpopulationen, die mit Prothesen der ersten Generation behandelt wurden [59, 70, 81]. Da sich mit der Entwicklung neuer Prothesen und einem routinierteren Vorgehen bei TAVI die Komplikations- und Überlebensraten verändert haben könnten, erfolgten in dieser Arbeit ebenfalls Analysen unter Berücksichtigung der Prothesengeneration. Ebenfalls wurde in vielen Studien die Gruppe an Diabetikern nicht weiter in Untergruppen eingeteilt. Da aber beispielsweise ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus in machen Studien als Risikofaktor bei kardiovaskulären Eingriffen ausgemacht wurde [82], erfolgte in dieser Studie eine weitere Subgruppeneinteilung.

Dabei zeigte diese Studie Raten von *Major Bleeding*-Komplikationen von 3,02 % bis 14,96 % für TF-TAVI und 13,79 % bis 32,2 % bei TA-TAVI, ansteigend mit der

Risikogruppe. Auch andere Studien zeigten mehr Blutungsfälle in der TA-TAVI-Kohorte, hier lagen die Raten mit 15 % bei TA-TAVI und 6 % bei TF-TAVI [80] niedriger als in dieser Studie. Allerdings wurde in dieser Studie sichtbar, dass mit der Verwendung neuer Devices die Blutungskomplikationen (*Major Bleeding*) bei 8 % (Nicht-Diabetiker) bzw. 5,9 % (Diabetiker) bei TF-TAVI lagen und bei 15,2 % (Nicht-Diabetiker) bzw. 14,6 % (Diabetiker) bei TA-TAVI und damit ähnlich wie in anderen Studien beschrieben. Elbadawi et al. zeigten in ihrer Publikation zum Vergleich der beiden Zugangswege bei Diabetikern *Major Bleeding*-Raten von 35,8 % in der TF-TAVI- und 40,7 % in der TA-TAVI-Gruppe. Dass diese Werte höher sind als in unserer Kohorte der Diabetiker mit Werten von 3,02 % bis 10,16 % (je nach Risikogruppe) bei TF-TAVI und 20 % bis 31,25 % bei TA-TAVI, lässt sich durch den früheren Interventionszeitraum der Studie von Elbadawi et al. erklären. Dabei wurden Prozeduren zwischen 2011 und 2014 ausgewertet, zu welcher Zeit noch keine neueren Prothesengeneration großflächig vertreten waren. Zudem nutzten Elbadawi et al. nicht die VARC-Kriterien, um Komplikationen nach TAVI zu definieren, sondern ermittelten diese mittels ICD-Codes. Dies könnte dazu geführt haben, dass manche Ereignisse, die laut VARC-Kriterien nicht die Bedingungen für *Major Bleeding* erfüllen, trotzdem eingeschlossen wurden und somit zu den hohen Raten an ermittelten Blutungskomplikationen geführt haben. Der signifikant höhere Anteil an Blutungskomplikationen bei TA-TAVI im Vergleich zu TF-TAVI, der in der Arbeit von Elbadawi et al. gezeigt wurde, deckt sich jedoch mit den Ergebnissen dieser Studie.

Im Jahr 2019 wurden bei der Durchführung von transvaskulären TAVIs in Deutschland in 5,7 % der Fälle vaskuläre Komplikationen dokumentiert, im Vorjahr lag dieser Wert bei 6,1 % [25]. Die hier vorliegende Studie zeigte im Vergleich dazu höhere Werte von 3,88 % bis 17,52 % (je nach Diabetesstatus und Risikogruppe) nach Durchführung einer TF-TAVI. Dies lässt sich dadurch erklären, dass in dieser Studie Interventionen seit 2009 eingeschlossen wurden. Schaut man sich hingegen die Raten an *Major VASC*-Komplikationen seit der Verwendung neuer Devices an, liegt die Rate mit 8,6 % bzw. 6,9 % bei Diabetikern deutlich näher an den von Gaede et al. genannten Zahlen. Viele Studien zeigen höhere Raten an vaskulären Komplikationen nach TF-TAVI statt nach TA-TAVI [59, 71, 78, 83], bei Madigan et al. sind sowohl *Major VASC*- als auch *Minor VASC*-Komplikationen häufiger nach TF-TAVI zu finden [84]. Bei Elbadawi et al. zeigten die untersuchten Patienten mit Diabetes mehr vaskuläre Komplikationen bei TF-

TAVI als bei TA-TAVI, hier wurden Raten von 2,9 % bei TF-TAVI und 0,9 % bei TA-TAVI berichtet [59]. In einer Metaanalyse von Liu et al. fanden sich bei 14,7 % der TF- und 7,1 % der TA-Patienten vaskuläre Komplikationen [71]. Es lässt sich also festhalten, dass es große Unterschiede zwischen den einzelnen Studien und zu den in unserer Studie gezeigten Ergebnissen bezüglich der Anzahl an vaskulären Komplikationen nach TAVI gibt. In dieser Arbeit fanden sich in 3,9 % bis 17,5 % der TF-Patienten *Major VASC*-Ereignisse (ansteigend mit Risikogruppe) und bei 26,4 % bis 45,8 % der TA-TAVI-Patienten. Auch wenn nur Patienten mit neuen *Devices* untersucht werden, bestanden weiterhin mehr vaskuläre Komplikationen nach TA-TAVI. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass viele der genannten Studien sich auf ein älteres Patientenkollektiv beziehen (Elbadawi 2011-2014, Panchal 2000-2014, Ferrari 2009-2014, Liu 2002-2013). Seitdem werden kleinere Zugänge verwendet und verbesserte Verschlusssysteme verwendet und das Verfahren hat sich routinierter im klinischen Alltag etabliert. Das kann dazu geführt haben, dass auftretende Gefäßkomplikationen nicht mehr die Bedingungen für die *Major VASC*-Definition erfüllen, sondern stattdessen als *Minor VASC*-Ereignisse klassifiziert werden. In dieser Arbeit zeigten sich insignifikant häufiger *Minor VASC*-Komplikationen bei TF-TAVI als bei TA-TAVI. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass nicht die gleichen Definitionen für vaskuläre Komplikationen mittels VARC-2 Kriterien verwendet wurden. Van der Boon et al. verwendeten bei ihren Analysen beispielsweise die VARC-1-Kriterien [85], in anderen Studien wurden Komplikationen mittels ICD-Codes ermittelt [59, 63], teilweise wird keine Angabe zur verwendeten Definition für Komplikationen gemacht [78]. Dieses Thema der uneinheitlichen Definitionen für Endpunkte nach TAVI wurde in einer Arbeit von Erlebach et al. aufgegriffen. Dort wurde festgestellt, dass 43 % der untersuchten Publikationen zwischen 2011 und 2014 keine VARC-Definitionen für ihre Endpunkte benutzten [86]. Zudem konnte festgestellt werden, dass *Major VASC*-Komplikationen bei niedrigem perioperativem Risiko und mit zunehmender Routine der Operateure seltener vorkamen als bei hohem Risiko, auch dies deckt sich mit den bisherigen Forschungserkenntnissen [87].

Weitere Ergebnisse, wie die verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und ein höherer Bedarf an Erythrozytenkonzentraten bei TA-TAVI als bei TF-TAVI finden sich auch in anderen Publikationen [55, 59, 80]. Zudem zeigte sich in den hier vorliegenden Daten ein Anstieg der Krankenhausaufenthaltsdauer mit steigender Risikogruppe. Dies wurde auch in der Literatur sichtbar. Zeigte sich bei der PARTNER-1-Studie mit *high*

risk-Patienten noch ein durchschnittlicher Aufenthalt von acht Tagen nach TAVI, so lag dieser in der PARTNER-2-Studie mit *intermediate risk*-Patienten bei sechs Tagen und in der PARTNER-3-Studie mit *low risk*-Patienten nur noch bei drei Tagen [30-32]. In dieser Studie zeigte sich, dass die Häufigkeit der genannten Komplikationen mit steigender Risikogruppe anstieg. Dies konnte man auch beobachten, wenn man die verschiedenen Studien der CoreValve-Prothesen mit jeweils unterschiedlichem Risikoprofil der Patienten anschaut. Hatten 2014 in der *high risk*-Kohorte noch 13,6 % der Patienten ein *life-threatening bleeding* und 5,9 % *major vascular complications* [88], so war es bei den *intermediate risk*-Patienten von Reardon et al. 12,2 % und 6,0 % in den beiden Kategorien und 2,4 % und 3,8 % bei Patienten mit niedrigem operativem Risiko in der Studie von Popma et al. [33, 88, 89].

Ein häufig genannte Komplikation nach TAVI ist das akute Nierenversagen. Hier konnte in der Literatur gezeigt werden, dass dieses häufiger nach der Durchführung einer TA-TAVI auftrat [90]. Dazu im Einklang zeigte sich in dieser Patientenpopulation ein AKIN Stadium 3 signifikant häufiger bei Nicht-Diabetikern und insulinpflichtigen Diabetikern der *low risk*-Gruppe nach TA- statt TF-TAVI (8 % vs. 0,7 % bzw. 40 % vs. 1,5 %). Bei dem Patientenkollektiv von Elbadawi et al., bei dem ein Diabetes mellitus vorlag, trat ein akutes Nierenversagen bei 17,8 % der Patienten der TF-TAVI-Kohorte auf und bei 26,5 % der TA-TAVI-Patienten und somit bei Letzteren signifikant häufiger [59]. Weitere sekundäre Outcomes, die in verschiedenen Studien häufiger einem der beiden Zugangswege zugeschrieben wurden, zeigten in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied nach Wahl des transapikalen oder transfemorale Zugangsweges auf. Dies könnte an der Limitation durch die Alpha-Fehlerkorrektur liegen, aber auch daran, dass Vergleiche innerhalb einer Risikogruppe angestellt wurden und somit das Risikoprofil und die Vorerkrankungen der Patienten sehr ähnlich waren. Keine signifikanten Unterschiede konnten für das Auftreten von Schlaganfällen oder TIAs, neue Herzrhythmusstörungen (AV-Blöcke und Schenkelblöcke), Wundheilungsstörungen, neuer Schrittmacherbedarf, perkutanes Verschlussystem-Versagen und weitere Komplikationen wie Koronarobstruktionen und Endokarditis ausgemacht werden.

Bei direkten Vergleichen von postprozeduralen Komplikationen zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern, die vorher anhand des Risikoscores und Zugangswegs in Gruppen aufgeteilt wurden, zeigten sich nach alpha-Fehlerkorrektur keine signifikanten Ergebnisse. Das könnte darauf hinweisen, dass in unserem Patientenkollektiv Diabetes

einen geringen Einfluss auf das *Outcome* hat. Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch andere Studien (z. B. [48]).

Auch bezüglich der postprozeduralen Komplikationen lassen sich die Ergebnisse dieser Studie gut in die bisherige Literatur einordnen. Zusätzlich liefert diese Arbeit Erkenntnisse dazu, welcher Zugangsweg für welche Untergruppe mit weniger Komplikationen assoziiert ist. Dabei zeigte sich für Nicht-Diabetiker ein Vorteil bei der Verwendung des transfemorale Zugangs, während bei Diabetikern oftmals kein signifikanter Unterschied zwischen den Zugangswegen zu finden waren.

4.4 Devices

Durch die Verwendung neuer *Devices* zeigten sich in dieser Arbeit weiterhin vermehrte Komplikationen nach TA-TAVI statt nach TF-TAVI. Es wird sichtbar, dass bei der Verwendung alter *Devices* mehr Komplikationen auftraten als bei neueren Klappengenerationen. Bei Patienten ohne Diabetes mit transfemorale TAVI waren dies *Life-Threatening Bleeding* (9,8 % vs. 2,0 %; $p < 0,001$), *Major VASC* (18,5 % vs. 8,6 %), neuer Schrittmacherbedarf (23,8 % vs. 12,2 %; $p = 0,006$), Reintervention (8,7 % vs. 0,8 %; $p < 0,001$), ein längerer Aufenthalt (17,2 Tage vs. 11,4 Tage; $p < 0,001$) und ein höherer Bedarf an Thrombozytenkonzentraten (0,27 TKs vs. 0,05 TKs; $p = 0,002$). Wurde eine transapikale TAVI durchgeführt, so kam es bei Nicht-Diabetikern bei der Verwendung alter *Devices* häufiger zu vaskulären Komplikationen (63,7 % vs. 33,1 %; $p = 0,015$), insbesondere *Major VASC* (60,4 % vs. 21,4 %), zudem wurden häufiger Erythrozytenkonzentrate benötigt, als das bei neuen *Devices* der Fall war (4,1 EKs vs. 2 EKs; $p = 0,007$). Bei Patienten mit Diabetes war bei transfemorale TAVI der Krankenhausaufenthalt bei alten *Devices* länger als bei Implantation eines neuen *Devices* (19,6 Tage vs. 12,7 Tage; $p < 0,001$). Das deckt sich mit den Resultaten einer Studie von Finkelstein et al., die das Outcome zwischen alten und neuen *Devices* untersuchten, wobei die Evolut R und Sapien 3 mit der CoreValve und Sapien XT verglichen wurden. Bei der Verwendung alter Klappengenerationen kam es hier häufiger zu Blutungs- und vaskulären Komplikationen, zudem war die Mortalität nach 30 Tagen erhöht. Auch kam es bei alten *Devices* zudem häufiger zu einem akuten Nierenversagen im Stadium 2 und höher [79]. Andere Studien konnten ebenfalls mehr Komplikationen bei alten im

Vergleich zu neuen Klappengenerationen feststellen, insbesondere mehr vaskuläre Komplikationen [91].

Bei der Betrachtung der Überlebensraten fällt bei der Verwendung von neuen Devices ein signifikanter Vorteil für TF-TAVI gegenüber TA-TAVI nach 30 Tagen auf ($p = 0,02$). Bei der Ein-Jahres-Mortalität hingegen ist dieser Unterschied nicht mehr signifikant. Dies könnte bedeuten, dass die Nachteile der TA-TAVI in den letzten Jahren weniger deutlich geworden sind.

4.5 Limitationen der Arbeit

Diese Studie weist einige Limitationen auf. Zum ersten liegt das am Studiendesign. Da es sich um eine retrospektive, monozentrische klinische Studie handelt und nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, können die Ergebnisse einen Kausalzusammenhang nicht mit Sicherheit beweisen. Zudem sind die gewonnenen Erkenntnisse nur begrenzt auf andere Populationen als die Studienpopulation übertragbar. Zweitens konnte durch die Anwendung der Bonferroni-Korrektur zwar der Alpha-Fehler gesenkt werden, allerdings könnte es durch die strenge Korrektur zu einer Zunahme des Beta-Fehlers gekommen sein. Deshalb sind hier weitere Studien von Nöten, um die Ergebnisse zu verifizieren. Eine dritte Limitation findet sich in der Größe der Patientenpopulation. Die Unterteilung nach Risikogruppen und Diabetes-Therapieregime führte teilweise zu geringen Fallzahlen in den Untergruppen, weshalb die Aussagekraft für die Ergebnisse hier beschränkt ist. In manchen Gruppen könnten Unterschiede zwischen den Zugangswegen vielleicht erst bei einer höheren Fallzahl deutlich werden, die in dieser Studie nicht das Signifikanzniveau erreichen konnten. Hier sind also weitere Studien mit größeren Fallzahlen vonnöten, um akkuratere Ergebnisse zu erhalten. Viertens lagen teilweise unvollständige Datensätze vor. Für das 30-Tage-Überleben waren für jeden Patienten Daten in der Datenbank hinterlegt, beim Ein-Jahres-Überleben war das nicht der Fall: dort lagen nur für 989 Patienten Daten vor. Dies liegt daran, dass Patienten nicht zum *Follow-Up* erschienen sind, oder dieses in externen Kliniken oder Praxen erhalten haben, deren Befunde nicht ans UKD vermittelt wurden. Oftmals erfolgt keine weitere Behandlung im UKD, da viele Patienten aus nahegelegenen Städten zur TAVI anreisen, für das *Follow-Up* dann aber ihre lokalen Ärzte aufsuchen. Für Patienten, die ihre Prozeduren im Kalenderjahr 2019 oder 2020 erhielten, lagen zum Zeitpunkt der Analysen

teilweise noch keine Daten zum Ein-Jahres-Überleben vor. Eine weitere Einschränkung liegt in der Durchführung der Prozedur. Da nicht jede TAVI von derselben Person durchgeführt wurde, könnte es hier zu untersucherabhängigen Unterschieden gekommen sein. Zudem wurden an diesem Standort deutlich mehr transfemorale als transapikale TAVIs durchgeführt: bisher kommen 362 TA-TAVIs auf 2140 TF-TAVIs. Dies könnte zu einer geringeren Routine bei der Durchführung des erstgenannten Eingriffs mit potenziell mehr Komplikationen geführt haben. Eine sechste Einschränkung liegt an der Art der Datenerfassung. Da die Daten nicht elektronisch automatisch in die Datenbank eingespielt werden, sondern dies manuell passiert, könnte es zu Übertragungsfehlern gekommen sein. Zudem wurden Befunde teilweise in unterschiedlichen Häusern oder Praxen von unterschiedlichen Untersuchern erhoben, weshalb hier manche Daten unvollständig oder untersucherabhängig unterschiedlich waren. Deshalb sind weitere Studien notwendig, um die Handlungsempfehlungen bei Diabetikern weiter zu präzisieren.

4.6 Schlussfolgerung

Diese Studie untersuchte die Unterschiede zwischen transapikaler und transfemoraler TAVI bei Patienten mit und ohne Diabetes nach Risikogruppen und Generation der verwendeten Klappenprothese aufgeteilt. Dabei profitierten Nicht-Diabetiker von der Verwendung der transfemorale TAVI, da diese nicht nur einen signifikanten Überlebensvorteil nach 30 Tagen und einem Jahr zeigte, sondern auch mit weniger Komplikationen einherging als die transapikale TAVI. Auch insulinpflichtige Diabetiker mit einem laut STS-Score hohen operativen Risiko zeigten ein signifikant besseres 30-Tage-Überleben nach TF- statt TA-TAVI, nicht aber für das Überleben nach einem Jahr.

TA-TAVI war in dieser Studie mit mehr Komplikationen verbunden als TF-TAVI, hauptsächlich *Major Vascular Complications*, *Major Bleeding* und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt. Diese Unterschiede erreichten bei Patienten mit Diabetes nur selten das Signifikanzniveau. Die Verwendung neuer Klappengenerationen führte zu verminderten Raten an Komplikationen im Vergleich zu älteren *Devices*, aber auch hier war die transapikale TAVI der transfemorale TAVI im Hinblick auf vaskuläre und Blutungskomplikationen unterlegen.

In dieser Studie wurde sichtbar, dass der Therapie der Aortenklappenstenose aufgrund ihrer schlechten Prognose auch in Zukunft eine große Bedeutung zukommen wird. Die TAVI hat sich dabei als wichtige Therapieoption etabliert und steht bei immer mehr Patientengruppen als Therapie der Wahl zur Verfügung. Hierbei wird in Zukunft eine noch besser auf den Patienten zugeschnittene Wahl des Zugangswegs wichtig werden. Diese Studie lieferte weitere Erkenntnisse zum Vergleich des transapikalen und transfemorale Zugangswege und ergänzt hierbei die vorhandene Literatur. Diabetes konnte nicht als unabhängiger Risikofaktor für das Ein-Jahres-Überleben identifiziert werden. Patienten mit einem oral oder diätetisch therapierten Diabetes mellitus zeigten selten signifikante Unterschiede zwischen TF- und TA-TAVI und könnten deswegen bei passenden Bedingungen öfter für die Durchführung einer TA-TAVI in Betracht gezogen werden. Es werden weitere Studien benötigt, um diese Ergebnisse zu stützen und somit noch bessere individuelle Empfehlungen dieser auch in Zukunft wichtigen Therapie der Aortenklappenstenose stellen zu können.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch : Diagnostische und interventionelle Kathetertechniken*. 5. Auflage ed, ed. H. Lapp. 2019, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
2. Falk, V., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **52**(4): p. 616-664.
3. Yadgir, S., et al., *Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017*. Circulation, 2020. **141**(21): p. 1670-1680.
4. Nkomo, V.T., et al., *Burden of valvular heart diseases: a population-based study*. Lancet, 2006. **368**(9540): p. 1005-11.
5. Osnabrugge, R.L., et al., *Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(11): p. 1002-12.
6. Piazza, N., et al., *Anatomy of the aortic valvar complex and its implications for transcatheter implantation of the aortic valve*. Circ Cardiovasc Interv, 2008. **1**(1): p. 74-81.
7. Schmitz, F., *Herzklappen (Valvae cordis)*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
8. Herold, G., *Herold Innere Medizin 2018*. 2016, Deutschland: Herold Verlag.
9. Carabello, B.A. and W.J. Paulus, *Aortic stenosis*. Lancet, 2009. **373**(9667): p. 956-66.
10. Iung, B., et al., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J, 2003. **24**(13): p. 1231-43.
11. Otto, C.M., *Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve*. N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1395-8.
12. Baumgartner, H. and T. Walther, *Aortic stenosis*, in *ESC CardioMed*. 2018, Oxford University Press.
13. Joseph, J., et al., *Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy*. Am J Med, 2017. **130**(3): p. 253-263.
14. Grimard, B.H., R.E. Safford, and E.L. Burns, *Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician, 2016. **93**(5): p. 371-8.
15. Baumgartner, H.C., 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*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(3): p. 254-275.
16. Vahanian, A., et al., *2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease*. Eur Heart J, 2021.
17. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.
18. Kim, W.K. and C.W. Hamm, *Transcatheter aortic valve implantation in Germany*. Clin Res Cardiol, 2018. **107**(Suppl 2): p. 81-87.
19. Gaede, L., et al., *Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017*. Clin Res Cardiol, 2020. **109**(3): p. 303-314.
20. Kuck, K.-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): p. 182-204.
21. Wiegerinck, E.M., et al., *An up-to-date overview of the most recent transcatheter implantable aortic valve prostheses*. Expert Rev Med Devices, 2016. **13**(1): p. 31-45.
 22. Abdel-Wahab, M., et al., *1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(7): p. 791-800.
 23. Sokoloff, A. and H. Eltchaninoff, *[TAVI: History and perspectives]*. Presse Med, 2017. **46**(7-8 Pt 1): p. 772-776.
 24. Grube, E., et al., *First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **66**(4): p. 465-9.
 25. Gaede, L., et al., *Aortic valve replacement in Germany in 2019*. Clin Res Cardiol, 2021. **110**(3): p. 460-465.
 26. Walther, T., et al., *Transapical aortic valve implantation: step by step*. Ann Thorac Surg, 2009. **87**(1): p. 276-83.
 27. Makkar, R.R., et al., *Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement*. N Engl J Med, 2020. **382**(9): p. 799-809.
 28. Mitsis, A., et al., *Current Trends in TAVI Access*. Curr Probl Cardiol, 2021. **46**(12): p. 100844.
 29. Leon, M.B., et al., *Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1597-607.
 30. Smith, C.R., et al., *Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med, 2011. **364**(23): p. 2187-98.
 31. Leon, M.B., et al., *Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1609-20.
 32. Mack, M.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1695-1705.
 33. Popma, J.J., et al., *Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients*. N Engl J Med, 2019. **380**(18): p. 1706-1715.
 34. Siontis, G.C., et al., *Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials*. Eur Heart J, 2016. **37**(47): p. 3503-3512.
 35. Thourani, V.H., et al., *Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis*. Lancet, 2016. **387**(10034): p. 2218-25.
 36. Petersmann, A., et al., *Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. **127**(S 01): p. S1-s7.
 37. Tamayo, T., et al., *The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(11): p. 177-82.
 38. Schmidt, C., et al., *[Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2020. **63**(1): p. 93-102.

39. van de Loo, I., *Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie : Klinik, Diagnostik, Therapie*. 1st ed. 2020 ed, ed. I. van de Loo and B. Harbeck. 2020, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
40. Cosentino, F., et al., *2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*. *European Heart Journal*, 2019. **41**(2): p. 255-323.
41. Schütt, K., D. Müller-Wieland, and N. Marx, *Diabetes Mellitus and the Heart*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019. **127**(S 01): p. S102-s104.
42. Le Quang, K., et al., *Early development of calcific aortic valve disease and left ventricular hypertrophy in a mouse model of combined dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. **34**(10): p. 2283-91.
43. Mourino-Alvarez, L., et al., *Diabetes Mellitus and Its Implications in Aortic Stenosis Patients*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(12).
44. Katz, R., et al., *Relationship of metabolic syndrome with incident aortic valve calcium and aortic valve calcium progression: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)*. *Diabetes*, 2009. **58**(4): p. 813-9.
45. Yan, A.T., et al., *Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(12): p. 1523-1532.
46. Berkovitch, A., et al., *Clinical impact of diabetes mellitus in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement*. *Cardiovasc Diabetol*, 2015. **14**: p. 131.
47. Schewel, D., et al., *Impact of interaction of diabetes mellitus and impaired renal function on prognosis and the incidence of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR)*. *Int J Cardiol*, 2017. **232**: p. 147-154.
48. Tzamalīs, P., et al., *The association of diabetes mellitus treated with oral antidiabetic drugs and insulin with mortality after transcatheter valve implantation: a 3-year follow-up of the TAVIK registry*. *Cardiovasc Diabetol*, 2019. **18**(1): p. 63.
49. Goel, R., et al., *Impact of diabetes mellitus on short term vascular complications after TAVR: Results from the BRAVO-3 randomized trial*. *Int J Cardiol*, 2019. **297**: p. 22-29.
50. Sun, Y., et al., *Meta-Analysis of Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2017. **119**(4): p. 623-629.
51. Abramowitz, Y., et al., *Clinical Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. **10**(11).
52. Mina, G.S., et al., *Diabetes mellitus is associated with increased acute kidney injury and 1-year mortality after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis*. *Clin Cardiol*, 2017. **40**(9): p. 726-731.
53. Lv, W., et al., *Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for mid-term and long-term survival following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018. **27**(2): p. 159-168.
54. Ando, T., et al., *Does diabetes mellitus impact prognosis after transcatheter aortic valve implantation? Insights from a meta-analysis*. *J Cardiol*, 2017. **70**(5): p. 484-490.

55. Blackstone, E.H., et al., *Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy*. Circulation, 2015. **131**(22): p. 1989-2000.
56. Doshi, R., P. Shah, and P.M. Meraj, *In-hospital outcomes comparison of transfemoral vs transapical transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched cohorts with severe aortic stenosis*. Clin Cardiol, 2018. **41**(3): p. 326-332.
57. Ando, T., H. Takagi, and C.L. Grines, *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): p. 484-492.
58. Ghatak, A., et al., *Complications and Mortality in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement With Edwards SAPIEN & SAPIEN XT Valves: A Meta-Analysis of World-Wide Studies and Registries Comparing the Transapical and Transfemoral Accesses*. J Interv Cardiol, 2015. **28**(3): p. 266-78.
59. Elbadawi, A., et al., *Comparative Outcomes of Transapical Versus Transfemoral Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement in Diabetics*. Cardiol Ther, 2020. **9**(1): p. 107-118.
60. Kappetein, A.P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(5): p. S45-60.
61. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Statistical Methods and Results*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(5): p. 1419-1428.
62. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2018 Adult Cardiac Surgery Risk Models: Part 1-Background, Design Considerations, and Model Development*. Ann Thorac Surg, 2018. **105**(5): p. 1411-1418.
63. Kumar, N., et al., *Comparison of Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation*. Am J Cardiol, 2018. **122**(9): p. 1520-1526.
64. Reents, W., et al., *Transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation: a single-centre experience*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **55**(4): p. 744-750.
65. Hamm, C.W., et al., *The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome*. Eur Heart J, 2014. **35**(24): p. 1588-98.
66. Arai, T., et al., *Direct Comparison of Feasibility and Safety of Transfemoral Versus Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(22): p. 2320-2325.
67. Murashita, T., et al., *Clinical Outcomes After Transapical and Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Insertion: An Evolving Experience*. Ann Thorac Surg, 2016. **102**(1): p. 56-61.
68. Søndergaard, L., et al., *Durability of Transcatheter and Surgical Bioprosthetic Aortic Valves in Patients at Lower Surgical Risk*. J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(5): p. 546-553.
69. IDF, I.D.F., *IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021*. 2021, Brussels, Belgium.

70. Schymik, G., et al., *Long-term results of transapical versus transfemoral TAVI in a real world population of 1000 patients with severe symptomatic aortic stenosis*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015. **8**(1).
71. Liu, Z., et al., *Transfemoral versus Transapical Aortic Implantation for Aortic Stenosis Based on No Significant Difference in Logistic EuroSCORE: A Meta-Analysis*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **64**(5): p. 374-81.
72. Conrotto, F., et al., *Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry)*. *Am J Cardiol*, 2014. **113**(3): p. 529-34.
73. Mendez-Bailon, M., et al., *Transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement among hospitalized patients with and without type 2 diabetes mellitus in Spain (2014-2015)*. *Cardiovasc Diabetol*, 2017. **16**(1): p. 144.
74. Abramowitz, Y., et al., *Impact of Diabetes Mellitus on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation*. *Am J Cardiol*, 2016. **117**(10): p. 1636-1642.
75. Biancari, F., et al., *Immediate and Intermediate Outcome After Transapical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement*. *Am J Cardiol*, 2016. **117**(2): p. 245-51.
76. Zhao, A., et al., *A meta-analysis of transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation on 30-day and 1-year outcomes*. *Heart Surg Forum*, 2015. **18**(4): p. E161-6.
77. Johansson, M., et al., *Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a comparison of survival and safety*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **91**(1): p. 57-63.
78. Panchal, H.B., 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): p. 1882-90.
79. Finkelstein, A., et al., *Safety outcomes of new versus old generation transcatheter aortic valves*. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019. **94**(1): p. E44-e53.
80. Koifman, E., 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): p. 318-21.
81. Murarka, S., et al., *Comparison of 30-Day Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Single-Center US Experience*. *Ann Thorac Surg*, 2015. **99**(5): p. 1539-44.
82. Halkos, M.E., et al., *The effect of diabetes mellitus on in-hospital and long-term outcomes after heart valve operations*. *Ann Thorac Surg*, 2010. **90**(1): p. 124-30.
83. Ferrari, E., et al., *Transfemoral versus transapical approach for transcatheter aortic valve implantation: hospital outcome and risk factor analysis*. *J Cardiothorac Surg*, 2017. **12**(1): p. 78.
84. Madigan, M. and R. Atoui, *Non-transfemoral access sites for transcatheter aortic valve replacement*. *J Thorac Dis*, 2018. **10**(7): p. 4505-4515.
85. van der Boon, R.M., et al., *Transapical versus transfemoral aortic valve implantation: a multicenter collaborative study*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **97**(1): p. 22-8.
86. Erlebach, M., et al., *VARC endpoint definition compliance rates in contemporary transcatheter aortic valve implantation studies*. *EuroIntervention*, 2016. **12**(3): p. 375-80.

87. G  n  reux, P., et al., *Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(12): p. 1043-52.
88. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis*. N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
89. Reardon, M.J., et al., *Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. N Engl J Med, 2017. **376**(14): p. 1321-1331.
90. Wang, J., et al., *Independent Risk Factors Contributing to Acute Kidney Injury According to Updated Valve Academic Research Consortium-2 Criteria After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Meta-analysis and Meta-regression of 13 Studies*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017. **31**(3): p. 816-826.
91. Ruparelia, N., et al., *A Comparison Between First-Generation and Second-Generation Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Devices: A Propensity-Matched Single-Center Experience*. J Invasive Cardiol, 2016. **28**(5): p. 210-6.

6 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ätiologie der Aortenklappenstenose.....	2
Abb. 2: Einteilung nach Diabetesgruppen.	18
Abb. 3: Aufteilung nach Risikoscores.	18
Abb. 4: Einteilung nach Zugangsweg.	19
Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Klappentypen.	19
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Klappentypen.	19
Abb. 7: Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus.....	23
Abb. 8: Verteilung der Diabetesentitäten.	25
Abb. 9: Anteil an TA-TAVIs und TF-TAVIs.....	26
Abb. 10: 30-Tage-Überleben bei Patienten ohne Diabetes.....	27
Abb. 11: 30-Tage-Überleben bei Patienten mit Diabetes.	28
Abb. 12: 30-Tage-Überleben bei insulinpflichtigen Patienten der <i>high risk</i> -Kohorte ...	29
Abb. 13: Ein-Jahres-Überleben bei Nicht-Diabetikern.....	30
Abb. 14: Ein-Jahres-Überleben bei Diabetikern.	30
Abb. 15: Aufenthaltsdauer.....	32
Abb. 16: Benötigte Erythrozytenkonzentrate.	33
Abb. 17: <i>Major VASC</i> im Vergleich zwischen TF- und TA-TAVI.....	34
Abb. 18: Vergleich der <i>Major Bleeding</i> -Komplikationen.	35
Abb. 19: <i>Major Bleeding</i> -Komplikationen in Diabetessubgruppen.	36
Abb. 20: Vergleich der <i>Major VASC</i> -Komplikationen zwischen TA- und TF-TAVI....	38
Abb. 21: Vergleich der <i>Major Bleeding</i> -Komplikationen.	39
Abb. 22: Aufenthaltsdauer nach Aufteilung nach Devicegeneration.	40
Abb. 23: Benötigte Erythrozytenkonzentrate bei alten und neuen Devices.	41
Abb. 24: <i>Minor Bleeding</i> -Komplikationen bei neuen und alten Devices.....	42

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose.....	4
Tabelle 2: Einteilung der Aortenklappenstenose	4
Tabelle 3: Komplikationen post-TAVI.....	16

8 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater, PD Dr. med. Tobias Zeus und meinem Co-Betreuer Prof. Dr. med. Payam Akhyari für die Möglichkeit der Durchführung dieser Doktorarbeit. Ein besonderer Dank gilt PD Dr. med. Verena Veulemans, für die hervorragende Unterstützung und Betreuung meiner Arbeit. Ebenfalls danke ich meiner Familie und meinen Freunden für Korrekturen und Ansporn.