Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Generationenübergreifende *real-world low-risk* Daten in Abhängigkeit vom Zugangsweg

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Armin Borhan Azad

2026

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutacher: Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

„If I have seen further it is by standing on the shoulders of giants“

– Isaac Newton

Zusammenfassung

Neben dem transfemoralen (tf) Zugangsweg für eine Implantation einer Aortenklappenprothese mittels Katheterverfahren bietet der transapikale (ta) eine Alternative zur Behandlung einer hochgradigen symptomatischen Aortenklappenstenose bei Patienten mit ungeeigneten peripheren arteriellen Gefäßen und inoperablen Patienten. Bisherige Vergleichstudien haben die postprozeduralen Ergebnisse beider Zugangswege bei Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko (*STS-Score* >4) verglichen. Diese Dissertation untersucht die Unterschiede der postprozeduralen 30-Tage- und 1-Jahres-Ergebnisse beider Zugangswege unter Einschluss von Patienten mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko (*STS-Score* <4). Unser Ziel war es die Komplikationsraten nach erfolgter tf oder ta Aortenklappenimplantation zu vergleichen und abhängige und unabhängige Prädiktoren zu ermitteln. Die Daten wurden aus dem Register einer einzelnen Klinik mit insgesamt 417 geeigneten Patienten, davon 71 Patienten in der ta Kohorte und 346 in der tf Kohorte, erhoben und mittels Statistik-Programmen ausgewertet. Primäre Endpunkte waren die Gesamtmortalität und zerebrovaskuläre Ereignisse. Hierzu wurden Prädiktoren für die 1-Jahres-Raten der primären Endpunkte bewertet. Die Gesamtmortalität nach einem Jahr war bei ta behandelten Patienten fast zweimal größer, jedoch nicht signifikant erhöht (tf vs. ta: 9,5 % vs. 16,9 %; p=0,057). Ähnlich zeigten sich die Raten von zerebrovaskulären Ereignisse während der einjährigen Nachbeobachtungszeit (tf vs. ta: 3,1 % vs. 5,6 %; p=0,25). Die multivariate Analyse identifizierte eine postinterventionelle lebensbedrohliche Blutung entsprechend den VARC-2 Kriterien als einen signifikanten Prädiktor hinsichtlich der Mortalität nach einer tf Aortenklappenimplantation. Insgesamt zeigten die Ergebnisse der tf Kohorte günstigere 30-Tage- und Einjahresergebnisse, wobei sich in der ta Kohorte ebenso akzeptable kurz- und mittelfristige Resultate bei inoperablen Patienten mit einem niedrigen Risikoprofil zeigten, wodurch die ta Aortenklappenimplantation als geeignete Alternative erscheint. Limitierende Faktoren in Bezug auf die Ergebnisse sind die inkongruenten Patientenzahlen in den beiden Kohorten, wodurch sich eine Ungleichheit zwischen den Ergebnissen vermuten lässt.

Summary

In addition to the transfemoral (tf) access route for transcatheter aortic valve implantation (TAVI), the transapical (ta) route offers an alternative for treating severe symptomatic aortic valve stenosis in patients with unsuitable peripheral arterial vessels and inoperable patients. Previous comparative studies have compared the post-procedural outcomes of both access routes in patients with a high mortality risk (STS score > 4). This dissertation examines the differences in the 30-day and 1-year post-procedural outcomes of both access routes, including patients with a low mortality risk (STS score <4). Our goal was to compare the complication rates after tf or ta TAVI and to identify dependent and independent predictors. The data were collected from the registry of a single clinic with a total of 417 suitable patients, including 71 patients in the ta cohort and 346 in the tf cohort, and evaluated using statistical programs. The primary endpoints were overall mortality and cerebrovascular events. Predictors for the 1-year rates of the primary endpoints were evaluated. Overall mortality after one year was almost twice as high in TA patients, but not significantly increased (tf vs. ta: 9.5% vs. 16.9%; p=0.057). Cerebrovascular events during the one-year follow-up period were similar (tf vs. ta: 3.1% vs. 5.6%; p=0.25). Multivariate analysis identified post-interventional life-threatening bleeding according to the VARC-2 criteria as a significant predictor of mortality after tf TAVI. Overall, the results of the tf cohort showed more favorable 30-day and one-year outcomes, while the ta cohort also showed acceptable short- and medium-term results in inoperable patients with a low risk profile, making ta TAVI appear to be a suitable alternative. Limiting factors in terms of results are the incongruent patient numbers in the two cohorts, which suggests an imbalance between the results.

Abkürzungsverzeichnis

95%KI *95%-Konfidenzintervall*
AKE ..... *Aortenklappenersatzverfahren*
AS ..... *Aortenklappenstenose*
AUC ..... *Area under the curve*
AVK ..... *Arterielle Verschlusskrankheit*
BAV ..... *Ballonvalvuloplastie*
BE ..... *ballonexpandierend*
BMI ..... *Body-Mass-Index*
cAVK ..... *Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit*
COPD ..... *Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*
CT ..... *Computertomografie*
DM ..... *Diabetes mellitus*
ES ..... *EuroSCORE*
ESC ..... *European Society of Cardiology*
FU ..... *Follow-Up*
GARY ..... *German aortic valve registry*
HR ..... *Hazard ratio, Hazard ratio*
KDIGO ..... *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Internationale Organisation)*
KHK ..... *Koronare Herzkrankheit*
KÖF ..... *Klappenöffnungsfläche*
LSB ..... *Linksschenkelblock*
LVEF ..... *Linksventrikuläre Ejektionsfraktion*
LVOT ..... *Linksventrikulärer Ausflusstrakt*
OR ..... *Odds Ratio*
OP ..... *Operation*
pAVK ..... *Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Periphere arterielle Verschlusskrankheit*
PPI ..... *Postinterventionelle Schrittmacherimplantation*
PVL ..... *Paravalvuläres Leck*
ROC ..... *Receiver Operating Characteristic*
RSB ..... *Rechtsschenkelblock*
SAVR ..... *Surgical aortic valve replacement*
SE ..... *selbstexpandierend*
STS Score ..... *Risikomodell der "Society of Thoracic Surgeons"*
ta ..... *transapikal*
TAVI ..... *Transcatheter Aortic Valve Implantation*
TEE ..... *Transösophageale Echokardiografie*
tf ..... *transfemoral*
TIA ..... *Transitorische ischämische Attacke*
vs. ..... *versus*
VASC ..... vascular access site and access-related complications (vaskuläre Komplikationen)
VHF ..... *Vorhofflimmern*

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung ... **1**

1.1 Anatomie ... *1*

1.2 Aortenklappenstenose ... *1*

1.2.1 Epidemiologie ... 1

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie ... 2

1.2.3 Klinik und Diagnostik ... 2

1.2.4 Schweregradeinteilung ... 3

1.2.5 Prognose und etablierte Risikoscores ... 5

1.3 Therapie ... *6*

1.3.1 Medikamentöse Therapie ... 6

1.3.2 Therapie symptomatischer Patienten ... 6

1.4 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ... *8*

1.4.1 Entwicklung ... 8

1.4.2 Zugangswege ... 9

1.5 Mögliche Komplikation nach TAVI ... *10*

1.5.1 Mortalität ... 10

1.5.2 Schlaganfall ... 11

1.5.3 Schrittmacherimplantation ... 12

1.5.4 Weitere Komplikationen ... 13

1.6 Transfemoral versus transapikale TAVI ... *13*

1.7 TAVI bei niedrig-Risiko Patienten ... *15*

1.8 Ziel dieser Studie ... *15*

2 Material und Methoden ... **16**

2.1.1 Studiendesign ... 16

2.1.2 Patienten ... 16

2.1.3 Behandlungsverlauf ... 16

2.1.4 Studienendpunkte ... 17

2.1.5 Diagnostik ... 19

2.2 Methoden ... *23*

2.2.1 Datensammlung ... 23

2.2.2 Klappenprothesen ... 23
2.2.3 Statistische Auswertung ... 24
3 Ergebnisse ... 25
3.1 Patientencharakteristika ... 25
3.3 Prozedurbezogene Daten ... 28
3.5 Intra- und postprozedurale Komplikationen nach 30 Tagen anhand der VARC-2-Kriterien ... 30
3.6 Follow Up Daten ... 32
3.6.1 1-Jahres Mortalität ... 32
3.6.2 1-Jahres Schrittmacherimplantationsrate ... 33
3.6.3 1-Jahres Schlaganfallrate ... 35
3.7 Prädiktorenanalyse ... 36
3.7.1 1-Jahres Gesamtmortalität ... 37
3.7.2 Schlaganfall ... 43
3.8 PPI in Abhängigkeit der Klappenprothese ... 47
4 Diskussion ... 49
4.1 Kohortenvergleich ... 49
4.2 Follow Up Ergebnisse ... 52
4.2.1 Mortalität ... 52
4.2.2 Schlaganfall ... 53
4.2.3 Schrittmacherimplantation ... 56
4.3 Prädiktorenanalyse ... 57
4.3.1 Mortalität ... 57
4.3.2 Schlaganfall ... 59
5 Limitationen ... 60
6 Literaturverzeichnis ... 62

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Die Aortenklappe ist eine Semilunarklappe, die jeweils aus drei Taschensegeln besteht. Gemeinsam mit den Taschensegeln ist sie in einer bindegewebigen Faserplatte, dem Herzskelett, verankert [1]. Dort, wo sich die Taschensegel parallel zueinander zur Aorta ascendens hin orientieren, befinden sich die Kommissuren [2]. Die semilunare Struktur der Taschensegel sorgt für eine Kronen-ähnliche Ringstruktur, für die jedoch in der Chirurgie zum Zweck der Positionsbestimmung von Aortenklappenprothesen der Begriff Annulus verwendet wird [2, 3]. Die Aortenklappe verbindet den linken Ventrikel mit der aszendierenden Aorta. Sie verhindern den Blutrückstrom aus der Aorta zurück zum linken Ventrikel. An den Ansätzen der drei Klappensegel grenzen die Abgänge der linken und rechten Koronararterie an. Die Sinus aortae werden nach den Abgängen der Koronargefäße genannt und befinden sich im Aortenbulbus. An diesen grenzt der tubuläre Teil der *Aorta ascendens*. Die Grenze zwischen diesen Teilen wird sinutubulärer Übergang genannt [4] .

1.2 Aortenklappenstenose

1.2.1 Epidemiologie

Die kalzifizierende Aortenklappenstenose (AS) zählt gegenwärtig neben der Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit zu den häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen in der westlichen Welt und ist die Herzklappenerkrankung, die am häufigsten eine Operation nach sich zieht [5]. Aktuell gilt das TAVI-Verfahren in Europa als die häufigste Behandlungsmethode bei AS, die mit einem Anteil von 43 % und einer Prävalenz von 2-7 % bei Patienten über 65 Jahre den häufigsten Herzklappenfehler in Europa und Nordamerika darstellt [6]. Populationsbasierende Studien haben gezeigt, dass Herzklappenvitien in Industrieländern weit verbreitet sind [7]. In Entwicklungsländern sind jüngere Patienten häufiger in Folge eines rheumatischen Fiebers von einer AS betroffen [8]. Aufgrund des demografischen Wandels in der westlichen Welt wächst auch die Bedeutung der AS für das Gesundheitssystem hinsichtlich der zunehmenden Kosten für ihre Forschung, Diagnostik und Therapie. Demografen prognostizieren einen Zuwachs der Bevölkerungsgruppe der über 67-Jährigen in Deutschland (Stand 2019: 16,22 Mio.) um 6,5 % bis 2040 [9].

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die AS kann ätiologisch angeboren sein oder erworben werden. Erworbene Erscheinungsformen der AS sind die degenerativ-kalzifizierende und die postinflammatorisch-rheumatische. Die degenerativ-kalzifizierende AS ist die häufigste Erscheinungsform der AS (82 bis 93 %) und wird ähnlich wie beim Pathomechanismus der Atherosklerose durch aktive Entzündungsprozesse verursacht. Infolge dieser aktiven Entzündungsprozesse wird die Beweglichkeit der Klappentaschen durch Kalkablagerungen beeinträchtigt, womit eine Verengung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) entsteht [10-13]. Die postinflammatorisch-rheumatische AS entsteht infolge eines rheumatischen Fiebers nach Infektion mit ß-hämolysierenden Streptokokken und macht ätiologisch bis 11 % der AS aus [14]. Aufgrund der verbesserten antimikrobiellen Therapieansätze ist die Häufigkeit einer rheumatisch bedingten AS rückläufig. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts gingen Herzklappenerkrankungen in der Mehrzahl jedoch von einem rheumatologischen Fieber aus [15]. Die angeborene Erscheinungsform der AS ist die kongenitale Bikuspidie der Aortenklappe. Hierbei sind kongenital nur zwei statt der physiologischen drei Taschen und Segeln angelegt. Bei der funktionellen Bikuspidie sind zwei dieser drei physiologischen Taschen und Segeln infolge kalzifizierender Prozesse miteinander verschmolzen. Beide Fälle führen zur erhöhten mechanischen Belastung und folglich zur Kalzifizierung der Taschen und Segeln mit Stenosierung der KÖF [16]. Zu den Risikofaktoren für die kalzifizierende AS zählen höheres Alter, männliches Geschlecht, Hypertonie, Rauchen, erhöhtes Lipoprotein a und LDL-Cholesterin sowie eine positive Familienanamnese. Sie schreitet schneller voran als die postinflammatorisch-rheumatische und kongenitale AS. Vor allem steht ein erhöhtes LDL-Cholesterin im Zusammenhang mit einem rapiden Progress der Erkrankung [17]. Weitere Faktoren wie der erstmalig diagnostizierte Kalzifizierungsgrad der AS, ein hohes Alter, männliches Geschlecht, eine angeborene Bikuspidie, eine koronare Herzerkrankung, eine linksventrikuläre Dysfunktion, Nierenversagen und Dialyseindikation beeinflussen den Erkrankungsprozess [18].

1.2.3 Klinik und Diagnostik

Zu Beginn einer AS zeigt sich zunächst eine asymptomatische Latenzperiode, worauf sich mit progredienter Stenosierung eine exponentiell verschlechternde Symptomatik mit abnehmender Prognose entwickelt [14, 19]. Klinische Symptome sind klassischerweise eine Angina pectoris, eine Dyspnoe, Schwindelattacken und synkopale Ereignisse [20]. Zur Diagnostik zählen eine symptomorientierte Anamnese sowie die klinische Untersuchung, bei der ein mesosystolisches oder holosystolisches spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum im zweiten rechten Interkostalraum parasternal und Fortleitung in die Karotiden auskultiert werden kann [21].

Diagnostisch gilt die transthorakalen Echokardiographie (TTE) als das Mittel der ersten Wahl [22]. Bei eingeschränkter Schallqualität oder in Notfällen kann die Beurteilung mittels transösophagealer Echokardiografie (TEE) hinzugezogen werden. Zur Beurteilung einer AS mittels TTE wird die Klappenmorphologie, der Stenosierungsgrad sowie der Umbau des linken Ventrikels erfasst. Die quantitative Bestimmung des Schweregrades erfolgt anhand der Messung des maximalen und mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe in transthorakaler apikaler Anlotung und der Bestimmung der KÖF [23]. Die Berechnung der Druckgradienten erfolgt mittels der Bernoulli-Gleichung, die besagt, dass der Druck in einer Engstelle abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit einer Flüssigkeit ist [24]. Über die sogenannte Kontinuitätsgleichung, wofür die maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit im *Continuous-Wave-Doppler*, die Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) im *Pulsed-Wave-Doppler* und der Durchmesser des LVOT als Parameter gemessen werden, wird die KÖF berechnet [25]. Im Falle einer unzuverlässigen Flussgeschwindigkeitsbestimmung über der Aortenklappe im TTE kann eine planimetrische Bestimmung der KÖF mittels TEE herangezogen werden [26]. Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) liefern eine räumliche Visualisierung hinsichtlich der Aortenklappenebene und deren angrenzenden Strukturen. Die kardiale CT eignet sich zusätzlich zur Quantifizierung der Kalklast [27]. Präoperativ kann anhand der Messung des aortalen Anulusdurchmessers eine Abschätzung zur Wahl der Prothesengröße vorgenommen werden [28]. Mittels Linksherzkatheteruntersuchung kann eine Schweregradbestimmung der AS nach Berechnung der KÖF im Sinne von Gorlin bei Patienten mit unschlüssigen nicht-invasiven diagnostischen Ergebnissen erfolgen [27, 29].

1.2.4 Schweregradeinteilung

Mittels einer Doppler-Echokardiographie kann fast bei allen Patienten anhand der Quantifizierung der maximalen transvalvulären Geschwindigkeit (V_{max}), dem mittleren Druckgradienten (ΔP) und der gemessenen KÖF die AS in ihren Schweregrad eingeteilt werden.

Schweregrad	Maximale Flussgeschwindigkeit V_{max} (m/s)	ΔP (mmHg)	KÖF (cm^2)
Normal	<2,5	-	3 – 4
Leicht	2,0 – 2,9	<20	>1,5
Moderat	3,0 – 3,9	20 – 39	1,0 – 1,5
Schwer	>4	>40	<1,0

Tabelle 1: **Echokardiographische Schweregradeinteilung der AS** [30] [31]

Eine Kategorisierung der hochgradigen AS erfolgt nach Leitlinie des *American College of Cardiology* (ACC) und der *American Heart Association* (AHA) aus dem Jahr 2020 anhand echokardiographischer Befunde und unterschiedlichen linksventrikulären Pumpfunktionen wie folgt [30, 31]:

	Definition	Klappenhämodynamik	Hämdynamische Konsequenzen
Asymptomatische hochgradige AS	Asymptomatische hochgradige AS	• V_{max} ≥4 m/s • mittlerer Δ P ≥40 mmHg • KÖF ≤1.0 cm^2	• Linksventrikuläre (LV) Dysfunktion • Milde LV Hypertrophie • Normale LVEF
	Asymptomatische hochgradige AS mit linksventrikulärer (LV) Dysfunktion	• V_{max} ≥4 m/s • mittlerer Δ P ≥40 mmHg • KÖF ≤1.0 cm^2	• LVEF <50 %
Symptomatische hochgradige AS	Symptomatisch hochgradige AS	• V_{max} ≥4 m/s • mittlerer Δ P ≥40 mmHg • KÖF ≤1.0 cm^2	• LV diastolische Dysfunktion • LV Hypertrophie • Ggf. Pulmonale Hypertonie
	Symptomatische *lf/lg* AS mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF)	• V_{max} ≤4 m/s • mittlerer Δ P ≤40 mmHg • KÖF ≤1.0 cm^2 ODER • DST mit KÖF ≤1.0 cm^2 und V_{max} ≥4 m/s	• LVEF <50 % • LV-Hypertrophie • LV diastolische Dysfunktion
	Symptomatische lg AS mit normaler LVEF oder paradoxe hochgradige lf AS	• V_{max} ≤4 m/s • mittlerer Δ P ≤40 mmHg • KÖF ≤1.0 cm^2 • SVi <35 ml/m^2	• vergrößerte LV-Wanddicke • restriktive diastolische Füllung • kleiner linker Ventrikel mit geringen Schlagvolumen • LVEF ≥50%

Tabelle 2: **Kategorisierung einer hochgradigen AS** [30] (SVI= *Stroke-Volume-Index* (Schlagindex), LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion, lf/lg = *low-flow/low-gradient*, lg = *low-gradient*, DST= Dobutamin-Stress-Test)

1.2.5 Prognose und etablierte Risikoscores

Nach Manifestation der AS erfolgt die Progredienz der Verengung und der Symptome. Typische Symptome für eine AS sind eine Angina pectoris, Dyspnoe, Leistungsminderung, Schwindel sowie Synkopen. Das Auftreten der Symptome ist jedoch unabhängig vom Schweregrad der AS [21]. Turina et al. beobachteten bei symptomatischen Patienten mit hämodynamisch hochgradiger AS eine schlechtere Prognose (2-Jahres-Überlebensrate von 40 %) mit frühzeitiger Indikation zum Aortenklappenersatzverfahren (AKE) [32]. Die durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 18±7 % [11]. Der Eintritt eines plötzlichen Herztodes zeigt sich sehr selten (<1 % pro Jahr) [33]. 25 % der Patienten mit erstmalig diagnostizierter leichtgradigen AS entwickeln innerhalb von 25 Jahren eine mittelgradige AS. Erstmalig diagnostizierte mittelgradige AS führen durchschnittlich nach ca. 13 Jahren zum AKE. Patienten mit hochgradiger AS, die von synkopalen Ereignissen betroffen sind, zeigen durchschnittlich eine Überlebensrate von 27 ±15 Monaten [11]. Vor der Wahl einer Interventionsmodalität gilt es das operative Risiko zur Einschätzung der perioperativen Mortalität und Morbidität mit Hilfe von zwei Risikomodellen abzuschätzen. Das additive „*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*“ (EuroSCORE, (ES)) wurde im Jahre 1999 publiziert und diente zur Abschätzung des postoperativen Mortalitätsrisikos bei Operationen am offenen Herzen [34]. Aufgrund seiner Unterschätzung des Mortalitätsrisikos wurde im Jahre 2003 der logistische ES entwickelt [35]. Mit steigender Expertise für kardiochirurgische Eingriffe überschätzte der log ES das Mortalitätsrisiko bei Kombinationsoperationen (AKE mit Bypass-OP), sodass sich nach Herleitung des EuroSCORE II (ES II) die Einschätzung des Mortalitätsrisikos bei AKE sowie nach TAVI als präziser erwies [36, 37]. Das von Herzchirurgen entwickelte „*Society of Thoracic Surgeons*“ Risikomodell (*STS-Score*) wurde erstmalig im Jahre 1994 zur Prädiktion des Mortalitätsrisikos nach einer Bypass-OP etabliert. Die verwendeten Daten beinhalteten auch Fälle von AKE. Mit wachsender Zahl an Daten im Bereich der Herzklappenchirurgie und steigender Verlässlichkeit wurde das Risikomodell vor Durchführung einer TAVI verwendet und in klinische Studien integriert [38-40]. Aufgrund steigender Expertise im Bereich der Kardiochirurgie wurden in den Folgejahren regelmäßige Revisionen des Risikomodells durchgeführt. Die letzte Modifizierung erfolgte 2014 [40]. Vergleichsstudien zwischen den beiden genannten Risikomodellen zeigten eine Überlegenheit des *STS-Score* [41]. Die prädiktive Aussagekraft der Risikomodelle ist mit der Mortalitätsrate nach TAVI nicht vollständig übereinstimmend [42]. Darum wird in den Leitlinien eine Berücksichtigung weiterer aufgelisteter Parameter empfohlen [30] [43]. Außerdem wurde eine Diskrimination der Vorhersagekraft in Bezug auf den Zugangsweg bei einer TAVI anhand einer multizentrischen Studie eruiert [44]. Die genannten *Scores* sind in Form von Online-Rechnern anwendbar [45].

1.3 Therapie

1.3.1 Medikamentöse Therapie

In puncto medikamentöse Therapie konnten bisher keine verlaufsverbessernden Ergebnisse nachgewiesen werden [46-48]. Laborchemische Untersuchungen von Bestandteilen aus dem Fettstoffwechsel zeigten Assoziationen mit dem Progress einer AS [49]. Auch genetische Veränderungen stehen in Verbindung mit ihrer Entwicklung [50]. Laut Leitlinie der „*European Society of Cardiology*“ (ESC) wird eine medikamentöse Blutdruckregulierung ohne Entstehung einer Hypotension sowie der Erhalt eines Sinusrhythmus empfohlen [51].

1.3.2 Therapie symptomatischer Patienten

Bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger AS wird aufgrund der schlechten Prognose ein frühzeitiger AKE empfohlen. Ausgenommen werden Patienten mit einer prognostischen Überlebensdauer von unter einem Jahr, fehlenden Überlebensvorteil oder einer ausbleibenden Veränderung der Lebensqualität [27]. Für den AKE stehen sich zwei Interventionsmodelle gegenüber: die TAVI und der chirurgische Aortenklappensersatz (*surgical aortic valve replacement* (SAVR)). Diese wird durch ein qualifiziertes Herzteam in Anbetracht des individuell ermittelten Operationsrisiko sowie weiterer Kriterien festgelegt [27]. In den vergangenen Jahren hat sich die TAVI als Standardbehandlung einer schweren symptomatischen AS bei Patienten höheren Alters mit hohen, mittleren oder niedrigen Operationsrisiko etabliert. In mehreren randomisierten Kontrollstudien zeigte sich die TAVI gegenüber einer SAVR nicht unterlegen. Außerdem zeigte sich in einigen randomisierten Kontrollstudien eine Überlegenheit hinsichtlich der Endpunkte Schlaganfall, Mortalität und Rehospitalisierung [52]. Bei älteren Patienten ab 75 Jahren oder Patienten mit einem hohen Operationsrisiko ist derzeitig eine TAVI die Methode der Wahl [27]. Entstehen aufgrund der hochgradigen AS ein persistierendes Lungenödem oder ein kardiogener Schock, so kann eine perkutane Ballonvalvuloplastie (BAV) als Mittel zur Überbrückung bis zur definitiven Versorgung mittels eines Aortenklappenersatzes angewendet werden. Durch eine dezente Reduktion des Stenosierungsgrades und des transvalvulären Druckgradienten mittels einer kathetergestützten Ballondilatation wird eine Abschwächung der Symptomatik erzielt [53, 54]. Die Indikationen zur Intervention bei vorliegender symptomatischer AS und die aktuellen Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität werden laut der ESC-Leitlinie aus 2021 wie folgt aufgelistet:

a) Symptomatische AS		
Die Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer *high-gradient* AS.	I	B
Die Intervention ist indiziert bei symptomatischen Patienten mit schwerer *low-flow/low-gradient* AS mit reduzierter Ejektionsfraktion und Nachweis einer Flussreserve (kontraktile Reserve) unter Ausschluss einer pseudoschweren AS.	I	B
Die Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit *low-flow/low-gradient* AS mit normaler Ejektionsfraktion nach sorgfältiger Bestätigung der schwere AS erwogen werden.	IIa	C
Die Intervention sollte bei symptomatischen Patienten mit *low-flow/low-gradient* AS und reduzierter Ejektionsfraktion ohne Flussreserve (kontraktile Reserve) erwogen werden, insbesondere wenn der CCT-Calcium-*Score* eine schwere AS bestätigt.	IIa	C
Die Intervention wird nicht bei Patienten mit schweren Komorbiditäten empfohlen, welche hierdurch keine Verbesserung der Lebensqualität bzw. eine Verlängerung der Überlebenszeit von >1 Jahr erleben.	III	C
b) Art der Intervention		
Aortenklappeninterventionen sollten nur in Zentren mit sowohl kardiologischer als auch herzchirurgischer Abteilung vor Ort, und mit strukturierter Zusammenarbeit zwischen beiden einschließlich eines Herzteams (Herzklappen-Zentren), durchgeführt werden.	I	C
Die Wahl der Intervention muss anhand einer sorgfältigen individuellen Evaluation der technischen Eignung sowie der Abwägung von Nutzen und Risiken jeder Modalität erfolgen. Darüber hinaus müssen die lokal verfügbare Expertise und Ergebnisse für die betreffende Intervention berücksichtigt werden.	I	C
Ein SAVR wird empfohlen bei jungen Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (<75 Jahre, *STS-Score* oder ES II <4%) oder bei operablen Patienten, ungeeignet für eine TAVI.	I	B
Eine TAVI wird empfohlen bei älteren Patienten (≥75 Jahre), bei Patienten mit hohen Operationsrisiko (*STS-Score* oder ES II >8%) oder bei nicht operablen Patienten.	I	A
Anderen Patienten wird in Betracht auf die klinischen, der anatomischen und prozeduralen Eigenschaften eine SAVR oder TAVI empfohlen.	I	B
Nicht-transfemorale Zuganswege zur TAVI sollten bei nicht operablen Patienten und ungeeigneten Patienten in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Eine BAV kann zur Überbrückung bis zu einer SAVR oder TAVI bei hämodynamisch instabilen Patienten angewendet werden und wenn möglich bei Patienten mit schwerer AS, die dringlich einer größeren nicht kardialen Operation bedürfen.	IIb	C

Tabelle 3: **Indikationen zur Intervention bei vorliegender AS und die aktuellen Empfehlungen zur Wahl der Interventionsmodalität laut der ESC-Leitlinie aus 2021** [27] (CCT= kardiale Computertomographie)

1.4 Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI)

1.4.1 Entwicklung

Eine Innovation in der Entwicklung perkutaner Herzklappen stellte die Behandlung eines 12-jährigen Jungen mittels Implantation einer Pulmonalklappe im Jahre 2000 dar [55]. Dadurch manifestierte sich die Grundlage für die Entwicklung und den Einsatz der TAVI, die im Jahre 2002 erstmalig bei einem 57-jährigen Patienten mittels eines antegraden transseptalen Zugang durchgeführt wurde [56]. In den Folgejahren etablierte sich auch das Verfahren über den retrograden transarteriellen Zugangsweg [57]. 2007 erhielten sowohl die ballonexpandierende (BE) Klappenprothese von der Firma Edwards Lifescience (Irvine, Kalifornien, USA), sowie die selbstexpandierende (SE) Klappenprothese der Firma Medtronic (damals Minneapolis, Minnesota, USA, heute Dublin, Irland) eine CE-Kennzeichnung, wodurch die Klappenprothesen der genannten Hersteller in Europa zugelassen wurden [58]. Im Rahmen der PARTNER-Studie (2010) wurde die Überlegenheit einer TAVI gegenüber der konservativen Therapie bei inoperablen Hochrisikopatienten [58, 59] als auch gegenüber einer SAVR nachgewiesen [60]. Zudem verdeutlichte sich hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität einer TAVI mit 14,2 % ein Vorteil gegenüber der SAVR (19,1 %), wie Adams et al. 2014 konstatierten. Diese Erkenntnisse führten seitdem zum kontinuierlichen Anstieg der weltweiten Anwendung des TAVI-Verfahrens [61-63].

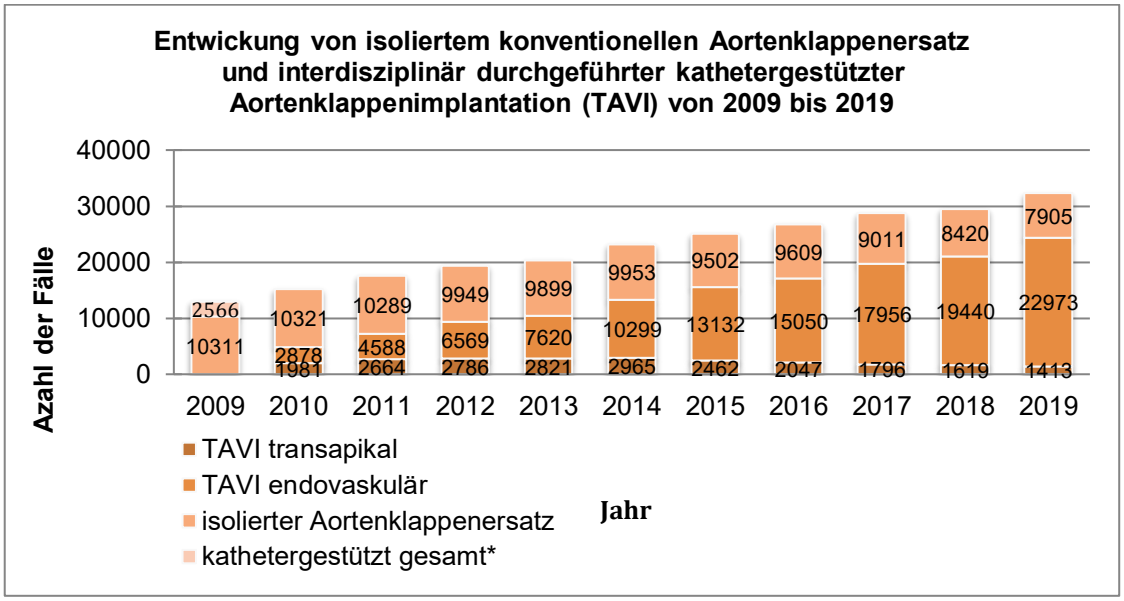


Abb. 1: **Entwickung von isoliertem konventionellen Aortenklappenersatz und TAVI von 2009 bis 2019** (Nachgebildete Darstellung der Bundesauswertung der aQua-Institut GmbH und der Bundesauswertung und des Qualitätsreportes des IQTIG, *Unterteilung in endovaskulär und transapikal erst ab 2010) [64]

1.4.2 Zugangswege

Der Einsatz von TAVI-Prothesen kann über verschiedene Wege erfolgen. Aufgrund der thematischen Ausrichtung fokussiert sich diese Untersuchung auf den transfemoralen (tf) und transapikalen (ta) Zugangsweg.

1.4.2.1 Transfemoral (tf)

Der tf Zugang ist weitverbreitet und wird aufgrund der Durchführbarkeit als bevorzugte Option empfohlen [61, 65]. Die Arteria femoralis communis stellt bei der überwiegenden Mehrheit, in vier von fünf Fällen, den bevorzugten Zugang dar, wodurch die Durchführung unter bewusster Sedierung und Lokalanästhesie gewährleistet wird [66]. Mittels CT können detaillierte Rekonstruktionen des arteriellen Zugangswegs und der *Aorta* vorgenommen werden, als auch Abmessungen des Aortenrings erfolgen. So können auch das Vorhandensein von Aneurysmen, atherosklerotischen Plaques, Verkalkungen, sowie die Gefäßtortuosität und deren Kaliber beurteilt werden, da konzentrische Verkalkungen der Aorta oder Verkalkungen an der aorto-iliakalen Bifurkation und der femoralen Bifurkation potenzielle Kontraindikationen für den tf Zugang darstellen. All diese anatomischen Merkmale sind potenzielle Emboliequellen oder Ursachen für Gefäßrupturen bzw. Dissektionen, welche als relative Kontraindikationen für einen tf Zugang gelten. Bei der Durchführung einer transkutanen Punktion zur TAVI wird eine selektive Angiografie mit einem durch den kontralateralen Zugang über eine *Cross-Over*-Technik eingeführten *Pigtail* verwendet. Bei adipösen Patienten mit tiefen Oberschenkelarterien (d.h. >8 cm von der Haut entfernt), sowie in Fällen mit anterioren Verkalkungen sollten ein chirurgischer Schnitt oder alternative Zugänge in Betracht gezogen werden [67]. Die Prothese wird retrograd über den Aortenbogen bis zur Aortenklappe geführt. Nach Gefäßangiografie zur Positionsbestimmung der Prothese kann die Klappenprothese implantiert werden. Zur Reduzierung der Auswurfleistung des Herzens wird mittels venös vorgebrachten Schrittmacherdrahtes im rechten Ventrikel eine Stimulation des Herzens (*rapid pacing*) erzeugt [68, 69].

1.4.2.2 Transapikal (ta)

Der ta Zugangsweg stellt historisch betrachtet eine Alternative zur tf TAVI dar und eignet sich für Patienten mit schweren peripheren Gefäßerkrankungen, bei denen durch pathologische Hindernisse die Navigation einer tf TAVI erschwert ist [70-72]. Es gibt nur wenige Kontraindikationen, wie zum Beispiel eine stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion und das Vorhandensein eines apikalen

Thrombus. Eine präoperative CT dient zur Identifizierung der Beziehung zwischen der Thoraxwand und des ventrikulären Apex. Der Zugang erfordert eine linke antero-laterale Mini-Thorakotomie entlang des fünften Interkostalraumes und eine Vollnarkose unter mechanischer Beatmung [66]. Die Erfolgsrate liegt in diesem Fall bei über 90 % und die 30-Tage-Mortalitätsrate zwischen vier und 14 %. Daten aus dem deutschen Aortenklappen-Register (GARY) sprechen dafür, dass dieser Zugang ein unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität ist und weiterhin kontrovers betrachtet wird [73, 74]. Studien haben gezeigt, dass vor allem Patienten mit einem sehr hohen Mortalitätsrisiko (*STS-Score* > 9 %) im 1-2-Monats *Follow-Up* (FU) zu 16 – 17 % versterben [75, 76]. Im Rahmen einer nordamerikanischen multizentrischen Studie zeigte sich unter Anwendung einer SAPIEN 3 Klappenprothese bei 81 Patienten, unter anderem mit einem hohen Mortalitätsrisiko, eine Mortalitätsrate (mit Einbezug aller Todesursachen) von 5,4 % und bei Patienten mit intermediärem Risiko eine Mortalitätsrate von 1,6 % sowie einer niedrigen Schlaganfallinzidenz in beiden Kohorten 2,2 – 4 % [77].

1.5 Mögliche Komplikation nach TAVI

Die Komplikationen der TAVI können schwerwiegend sein und weitreichende Folgen haben. Zu nennen sind unter anderem Blutungsereignisse, Schlaganfälle und höhergradige AV-Blockierungen, die eine Schrittmacherimplantation zur Folge haben können. In den untenstehenden Abschnitten werden die Komplikationen und deren Einflussfaktoren konkretisiert, die im Rahmen unserer Studie ausgewertet wurden.

1.5.1 Mortalität

Aus einer europaweiten Metaanalyse aus nationalen TAVI-Registern ging im Bezug auf tf und ta TAVI eine 30-Tage-Mortalitätsrate von 8 % hervor. Diese ist im Vergleich zu vorherigen randomisierten Studien hoch (PARTNER A und B 3,4 % und 5 % bei tf TAVI, STACCATO 5,8 % bei ta TAVI), was auf einen Einschluss von unselektierten Hochrisikopatienten auf Seiten der ta TAVI-Kohorte zurück führbar sein könnte. Dabei wiesen die im GARY erhobenen Daten im europäischen Vergleich das ungünstigste Outcome auf, was möglicherweise mit der Erfassung von Interventionen zusammenhängt, die unter geringerer Expertise durchgeführt wurden [78]. Zum Vergleich berichteten im Jahre 2013 Xuebiao et al. von Ergebnissen einer Metaanalyse, welche in einer Hochrisiko-Kohorte eine 30-Tage-Mortalität von 7,5 % nach tf TAVI und 11,3 % nach ta TAVI ergaben [79]. Eine Meta-Analyse mit Einschluss von 13857 Patienten höheren Alters (45,7 % Anteil

an Männern) und unterschiedlichem Risikograd für eine Operation (OP) zeigte eine aggregierte 2-Jahres-Überlebensrate von 75 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 28 % nach TAVI über unterschiedliche Zugangswege. Bei Patienten mit moderatem OP-Risiko zeigte sich eine niedrigere Mortalitätsrate im 6-Jahres-FU [80]. In anderen Studien konnte eruiert werden, dass ein Diabetes mellitus (DM) als Prädiktor für die Mortalität gilt [81]. Daten eines italienischen Registers zeigten auch den unabhängigen Einfluss eines insulinpflichtigen DM auf die 1-Jahres-Mortalität [82]. Das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease* = COPD) ergab aus einer Langzeitanalyse aus 2019 wiederum eine erhöhte Mortalitätsrate, unabhängig vom Zugangsweg [83].

1.5.2 Schlaganfall

Die geschätzte Inzidenz von Schlaganfällen beträgt 3,3 % bis 6,7 %, welche sich auch negativ auf die Überlebensrate im 1-Jahres FU auswirkt. Bisherige Analysen zeigten eine institutionsgebundene Abnahme der postinterventionellen Schlaganfälle mit steigender Repetition einer TAVI im Verlauf der Zeit mit steigender Expertise [84, 85]. Aufgrund des technologischen Fortschritts und der Entwicklung neuerer Klappengenerationen hat sich die TAVI zu einem vergleichsweise sicheren Verfahren entwickelt [86]. Zunächst erwies sich im Jahr 2011 im Rahmen der PARTNER-1A Studie nach TAVI im 1-Jahres FU ein höheres Risiko für Schlaganfälle im Vergleich zur SAVR (8,3 % vs. 4,3 %; p=0,04). Allerdings wurden hierbei nur Hochrisikopatienten mittels einer Klappenprothese der ersten Generation behandelt. Außerdem waren keine regelmäßigen Bewertungen von neurologischen Defiziten postprozedural für die Auswertung vorgesehen [60]. Aufgrund dieser Ergebnisse entstanden Bedenken hinsichtlich der Sicherheit einer TAVI gegenüber der SAVR [87]. Endovaskuläre Geräte entlang des Aortenbogens und der Aortenwurzel beim tf Zugang, als auch die Manipulation des Apex beim ta Zugang, standen unter Verdacht embolische Schlaganfälle auszulösen. Dies zeigte sich auch bei der Anwendung einer SE oder einer BE Klappenprothese [88, 89]. Athappan et al. veröffentlichten im Jahre 2014 hierzu Daten von 31506 Hochrisikopatienten aus 25 multizentrischen und 33 unizentrischen Studien, wobei 23268 mittels tf TAVI und 8238 mittels ta TAVI behandelt wurden, die keinen relevanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren und der Klappenprothesenwahl zwischen einer BE und SE hinsichtlich der Schlaganfallrate ergab [90]. Auch in weiteren randomisierten Studien zum Vergleich zwischen SAVR und TAVI mit SE- und BE-Klappenprothesen neuerer Generationen konnten äquivalente Schlaganfallraten nachgewiesen werden [63, 65]. Im Jahre 2018 zeigte sich anhand einer großen prospektiven randomisierten Studie zum Vergleich zwischen SAVR und TAVI in Hochrisikopatienten und Patienten mit intermediärem Risiko mit Klappenprothesen unterschiedlicher Generationen eine geringere Schlaganfallrate nach transfemoraler TAVI [91]. Aktuellere randomisierte Vergleichstudien zwischen tf TAVI und SAVR

in Niedrigrisiko-Kollektiven zeigten ebenfalls eine niedrigere Schlaganfallrate nach tf TAVI unabhängig von einer selbst-expandierenden oder ballon-expandierenden Klappenprothese [92, 93]. Bei einem postinterventionellen Schlaganfall konnte ein *circa* sechsfach erhöhtes Risiko für die postinterventionelle 30-Tage-Mortalität beobachtet werden [94, 95]. Prädiktive Schlaganfallfaktoren sind eine kleine KÖF, eine ausgeprägte Aortensklerose, die Postdilatation der Prothese oder ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern innerhalb der ersten 30 Tage postinterventionell. Spätere postinterventionelle Schlaganfälle (1 – 12 Monate) zeigten unter anderem eine Assoziation zu vorbekanntem Vorhofflimmern, zerebrovaskulären Erkrankungen, einem vorangegangenen Schlaganfall als auch eine ta TAVI [96, 97]. Die Ablösung von atheromatösen Plaques und kalzifizierten Aortentrümmer durch Kathetermanipulation, eine Luftembolie beim transapikalen Zugang, ischämische Schäden durch die schnelle Stimulation über einen temporären Schrittmacher bei der Ballonvalvuloplastie, als auch schwere Karotisstenosen sind mögliche Auslöser eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalls [98].

1.5.3 Schrittmacherimplantation

Während der TAVI-Prozedur kann es zur Beschädigung des atrioventrikulären Reizleitungssystems kommen [99]. Hierdurch entwickelt sich häufig ein postinterventioneller Linksschenkelblock (LSB) mit wahrscheinlicher Folge zur postinterventionellen permanenten Schrittmacherimplantation (PPI) [100]. Studien zufolge beträgt die Schrittmacherpflichtigkeit bei einem neu aufgetretenen LSB nach Anwendung einer SE Medtronic CoreValve™-Klappenprothese bis zu 65 % und Anwendung einer Sapien Klappenprothese von *Edwards Lifescience* zwischen 4 und 18 % [99]. Nach aktuelleren Angaben des GARY liegt die postinterventionelle Schrittmacherimplantationsrate bei Patienten mit intermediärem Operationsrisiko bei 18,1 % [99]. Infolgedessen rechnet man SE Klappenprothesen höhere Raten an Schrittmacherimplantationen zu [101]. Eine Metaanalyse bei Niedrigrisikopatienten im 30-Tage-FU bestätigt dies (17,4 % vs. 6,6 %), wobei im Falle der BE Klappenprothese nur das Modell SAPIEN 3 und bei SE Klappenprothesen alle drei Generationen des CoreValve™-Modells verwendet wurden [93]. In vorherigen Studien, darunter auch die SOURCE 3, zeigten sich nach Anwendung der S3 Prothese höhere PPI-Raten (10 – 25 %) im Vergleich zu den Generationsvorgängern (SAPIEN: 7-8 %, SAPIEN XT: 6 %) [77, 102-106]. Eine Reduzierung von postinterventionellen Reizleitungsstörungen sowie der PPI-Rate konnte durch eine höhere Implantationstiefe über dem Aortenklappenannulus im Falle der SAPIEN bzw. CoreValve™ Klappenprothesen erzielt werden [106-108]. Als Prädiktoren für eine PPI analysierte man einen bestehenden Rechtsschenkelblock (RSB), ein Missverhältnis zwischen der Prothesengröße und dem Annulusdurchmesser sowie ein anatomisch bedingtes linksseitiges atrioventrikuläres Bündel [103, 108-110]. Weitere unabhängige Prädiktoren für eine PPI bei Hochrisikopatienten im 30-Tage-FU

sind ein höheres Alter über 80 Jahre, männliches Geschlecht, Bluthochdruck, Adipositas, DM, Myokardinfarkt, Lungenödem, Vorhofflimmern, LSB, Rechtsschenkelblock und eine abnorme Nierenfunktion [108]. Außerdem hat sich eine intraprozedurale Ballonvalvuloplastie als ein Prädiktor für die Schädigung des Reizleitungssystems und einer folglichen PPI erwiesen [111, 112]. Die Prädilatation vor Implantation einer SE Klappenprothese durch den kleinsten Ballondurchmesser (18 mm) und mit einem Ballondurchmesser größtenteils von 23 bis 25 mm zeigten eine Reduzierung der PPI-Raten [113, 114]. Passend dazu ergab sich eine zunehmende Größe des Prothesendurchmessers als Prädiktor für eine PPI (27,6 ±1.9 mm vs. 25,7 ±1.8 mm, p= <0.001) [113]. Kiani et al. erstellten anhand ihrer Ergebnisse aus einer unizentrischen Studie zur PPI-Rate nach tf TAVI mittels einer BE Klappenprothese den sogenannten „*emory risk score*“, womit sich eine quantitative Risikoermittlung für eine PPI vornehmen lässt [115].

1.5.4 Weitere Komplikationen

Weitere Hauptkomplikationen der TAVI sind Blutungen, vaskuläre Komplikationen und solche an der Zugangsstelle [60]. Endovaskuläre Verletzungen und die Einführung von Fremdmaterial im Sinne von Kathetern leiten intraprozedural eine Koagulationskaskade ein und können zu thrombembolischen Ereignissen im Rahmen einer BAV bzw. Klappenimplantation führen, wofür eine antithrombotische Therapie mit Heparin benötigt wird, wodurch wiederum ein Blutunsgrisiko initiiert wird [116]. Durch technische Verbesserungen im Sinne einer Verkleinerung des Klappendurchmessers im gefalteten Zustand zeigte sich auch ein Rückgang der vaskulären Komplikationen am Zugangsweg [102]. 2018 zeigten die Auswertungen des GARY eine vaskuläre Komplikationsrate von 7,8 % [117]. Ein paravalvuläres Leck (PVL) als Komplikation nach einer TAVI kann je nach Schweregrad zu verheerenden Folgen wie Hämolyse oder Herzinsuffizienz führen [118]. In Zusammenschau mehrerer Studien ergab sich nach einer TAVI eine PVL-Inzidenz von bis zu 70 % [119-121]. Laut GARY liegt das Risiko für eine moderate und schwere PVL nach TAVI bei 4,3 % [117]. Thourani et al. eruierten, dass eine postinterventionelle moderate bis schwergradige PVL bei Patienten mit einem signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Mortalität mit einem Risiko von 13,3 % hat, während sich bei Patienten mit keiner bzw. leichter PVL ein Mortalitätsrisiko von 4 bis 6 % im 30-Tages FU zeigte [122].

1.6 Transfemoral versus transapikale TAVI

Schmyk et al. demonstrierten in einer unizentrischen Studie mit 587 tf behandelten und 413 ta behandelten Patienten aller Riskogruppen keinen Unterschied der 1-Jahres Mortalität (ES I < 15: 9,9

% ta vs. 12,2 % tf; ES I > 15: 21,6 % ta vs. 21,4 tf) und der Schlaganfallinzidenz (ta: 2,0 % vs. tf: 2,3 %) zwischen den beiden Verfahren. Ta behandelte Patienten waren im 30-Tage-FU jedoch weniger von einer PPI (10,7 % vs. 15,7 %, p=0,02) betroffen [123]. Die Metaanalyse von Panchal et al. aus dem Jahre 2014 zum Vergleich des *Outcomes* beider Verfahren mit 2978 Patienten (tf: n=1,465, ta: n=1,513) erwies keinen signifikanten Unterschied der Mortalitätsrate (p=0,16) und der Schlaganfallrate (p=0,52) [124]. Eine weitere Metaanalyse von Zhifang Liu et al. aus dem Jahr 2016 ergab keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage Mortalität (tf: 9,2 % vs. ta: 11,4 %) oder der Schlaganfallinzidenz (tf: 4,7 % vs. ta: 2,6 %), aber eine signifikant niedrigere Rate an PPI (3,4 % vs. 10,8 %, p=0,003) bei ta behandelten Patienten [125]. Im Rahmen einer Vergleichsstudie mittels *Propensity score matching* von Blackstone et al. aus dem Jahr 2015 mit Einschluss von 2621 Patienten erwies sich das ta Verfahren hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltslänge (5 Tage vs. 8 Tage) und der postinterventionellen Mortalität innerhalb der ersten sechs Monate (19 % vs. 12 %) einer tf TAVI unterlegen. Zwischen den beiden Verfahren zeigte sich das Risiko eines Schlaganfalls innerhalb der ersten 3 Jahre postprozedural ohne einen großen Unterschied (6,0 % vs. 6,7 %) [72]. Eine Studie über die Nutzung und die Ergebnisse von tf TAVI vs. ta TAVI in realen Patientenpopulationen zeigte, dass ein tf Zugangsweg immer bevorzugt werden sollte, sofern es möglich erscheint [72]. Biasco et al. verglichen im Jahr 2018 das *Outcome* unterschiedlicher Zugangswege anhand zahlreicher Publikationen (darunter die Ergebnisse aus der Notion-, der SURTAVI, der FRANCE 2- und den Partner-Studien), wobei sich eine höhere Mortalitätsrate im 30-Tage FU (tf: 2,1 % – 9,7 % vs. ta: 4,6 % – 14 %) und eine insgesamt prozentual höhere PPI-Rate (tf: 3,4 % - 34,1 % vs. ta: 5,4 % - 11 %) nach ta TAVI ergab [66]. Bisherige Vergleichsstudien beziehen sich auf Patienten mit intermediären bzw. hohem Mortalitätsrisiko. Diese ergaben keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Mortalität zwischen den beiden Verfahren [126-128]. Ältere Vergleichstudien zu Beginn der letzten Dekade verdeutlichten eine höhere 30-Tage Mortalität nach einem ta Zugangsweg [124]. Die Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen hinsichtlich der postinterventionellen Mortalität könnten mit der langjährigen Erfahrung und einer steigenden Lernkurve in den verschiedenen Zentren assoziiert sein, wodurch sich bessere Behandlungsergebnisse entwickelten. Ergänzend hierzu ergab eine Analyse von 439 ta TAVI Fällen am Herzzentrum Leipzig zwischen 2006 und 2011, dass die Kurz- und Langzeitmortalität zwischen den ersten 120 Patienten und den darauffolgenden 120, trotz des ähnlichen Risikoprofils, deutlich reduziert war [129]. Der weniger invasive tf Zugangsweg wird bevorzugt, da der ta Zugangsweg im Allgemeinen nicht zu besseren Ergebnissen geführt hat [128].

1.7 TAVI bei niedrig-Risiko Patienten

Bereits im Jahre 2012 vergleichten Schmyk et al. Ergebnisse von ta und tf Verfahren in einer Patientenkohorte zusammengesetzt aus Hochrisiko- und Niedrigrisikopatienten (insgesamt 300 Patienten), wobei sich verdeutlichte, dass die Mortalitätsraten mit dem Mortalitätsrisiko nach dem ES II korrelierten (ES II <15= 10,3 % ± 2,7 vs. ES II >15= 32,4 % ± 16,5) [130]. Randomisierte Studien haben in den vergangenen Jahren die Datenlage zur TAVI bei Niedrigrisikopatienten verändert. In der PARTNER-3-Studie und im Evolut Low-Risk Trial zeigte sich kein Nachteil und eine reduzierte Schlaganfallrate zugunsten der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE. [92] [93]. Die skandinavische NOTION Studie aus dem Jahre 2015 zeigte ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der postprozeduralen Mortalitäts- und Schlaganfallrate, aber eine höhere PPI-Rate nach einer TAVI gegenüber des SAVR [131]. Im August 2019 hat die *Food and Drug Administration* als weltweit erste Regulierungsbehörde für Medizinprodukte in den USA eine Indikationserweiterung für die TAVI bei niedrig-risiko Patienten genehmigt [132].

1.8 Ziel dieser Studie

Die weltweit ansteigende Indikationsstellung einer TAVI bei einer AS [61-63] sowie die Publikationen der PARTNER-3 und *Evolut Low-Risk* Studien mit Einschluss von Niedrigrisiko-Kohorten deuten auf eine zunehmende Relevanz des TAVI-Verfahrens hin [92] [93]. Die kongeniale Datenlage zwischen tf TAVI und SAVR in Niedrigrisiko-Kollektiven führt aufgrund von bestehenden Kontraindikationen für die oben genannten Verfahrensweisen zu einer notwendigen Evaluation von bereits etablierten alternativen Zugangswegen. Zu Beginn dieser Arbeit lagen keine Vergleichsdaten zwischen der ta TAVI und der tf TAVI bei Niedrigrisiko-Patientenkollektiven vor. Bisherige Veröffentlichungen zu Vergleichsstudien in Mittel- bzw. Hochrisiko-Kollektiven konstatierten, dass der ta Zugangsweg vor allem hinsichtlich der postinterventionellen PPI-Rate, der Mortalitätsrate und der Schlaganfallinzidenz eine adäquate Alternative darstellt [123]. Obwohl viele Patienten anhand kleinerer Einführungssysteme mittels tf TAVI behandelt werden können, gibt es Patienten, die aufgrund einer ausgeprägten pAVK für diesen Zugangsweg ungeeignet sind [133]. Die ta TAVI stellt hierfür eine mögliche Alternative dar. Ob der ta Zugang bei Niedrigrisikopatienten eine sinnvolle Option zum Standard des tf Zugangs ist, ist aufgrund fehlender Publikationen bislang unklar. Ziel dieser Studie ist der Vergleich des Outcomes von Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko (STS-Score < 4 %), die mittels tf oder ta TAVI behandelt wurden, anhand von Real-World-Daten, mit Fokus auf definierten Endpunkten und deren Prädiktoren.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektiv angelegte monozentrische Interventionsstudie, die innerhalb der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt wurde. Ein positives Votum lag durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität vor (Studiennummer 4080, Registrierungs-ID NCT01805739, 12.12.2012).

2.1.2 Patienten

Das Patientenkollektiv entstand ohne Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts und der Ethnizität. Einbezogen wurden alle Patienten, die im Zeitraum zwischen August 2009 bis Februar 2019 am Universitätsklinikum Düsseldorf aufgrund einer hochgradigen oder symptomatischen trikuspidalen AS mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko (STS < 4) mittels tf oder ta TAVI behandelt wurden und zu denen FU-Daten bis 12 Monate nach Intervention vorlagen. Das Gesamtkollektiv bestand aus 417 Patienten. Hieraus wurden zwei Kohorten abhängig vom Zugangsweg im Rahmen der TAVI (tf und ta) festgelegt. 71 Patienten wurden der ta Kohorte und 346 Patienten der tf zugeteilt. Alle einbezogenen Patienten willigten vor Durchführung der Prozedur nach ausführlicher Aufklärung bezüglich des Forschungsvorhabens handschriftlich zur Datenerhebung ein.

2.1.3 Behandlungsverlauf

Präinterventionell wurden alle Patienten einem TAVI-*Screening* unterzogen. Dies beinhaltete eine Anamnese, die klinische Untersuchung, laborchemische Untersuchungen, EKG, TTE, Duplex- und Dopplersonographie der peripheren Gefäße, Lungenfunktionsuntersuchung, Kardio-CT und eine Herzkatheteruntersuchung. Die individuelle Konzeptualisierung zur TAVI erfolgte im Rahmen einer klinikinternen interdisziplinären TAVI-Konferenz des Herzzentrums Düsseldorf, bestehend aus Vertretern aus den Kliniken für Kardiologie und Kardiochirurgie. Alle Patienten gaben nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Autorisierung zur Durchführung der Intervention, Dokumentation und Auswertung aller erhobenen Daten. Die Intervention erfolgte am Universitätsklinikum Düsseldorf in einem Hybrid-Operationssaal, der im Falle von auftretenden

Komplikationen die Voraussetzungen für einen operativen Herzklappenersatz erfüllte. Postinterventionell wurden Termine zur Wiedervorstellung nach 3, 6 und 12 Monaten zur klinischen Verlaufskontrolle einschließlich echokardiographischer Untersuchung vereinbart.

2.1.4 Studienendpunkte

2.1.4.1 Primäre und sekundäre Endpunkte

Zu Beginn der Studie wurden klinische Ereignisse und diagnostische Kriterien in Form von Endpunkten definiert, die anhand ihrer Ereignismenge im FU nach 3, 6 und 12 Monaten zur Evaluierung der Fragestellung dienen. Hierzu wurden primäre und sekundäre Endpunkte festgelegt. Die primären Endpunkte repräsentieren die Evidenz zur Beurteilung der Fragestellung. Sekundäre Endpunkte stehen in enger Beziehung zu den primären und wirken unterstützend zur besseren klinischen Charakterisierung der hier vergleichenden Maßnahmen. Sie allein beweisen jedoch keinen klinisch relevanten Behandlungseffekt.

Primäre Endpunkte	Mortalitäts- und Schlaganfallrate nach einem Jahr postinterventionell
Sekundäre Endpunkte	PPI-Rate nach einem Jahr postinterventionell und prä-intra- und postprozedurale Patientendaten inklusive klinische Endpunkte nach dem *Valve Academic Research Consortium 2* (VARC-2)

Tabelle 4: **Listung der Studienendpunkte**

2.1.4.2 Klinische Endpunkte des *Valve Academic Research Consortium 2* (VARC-2)

Der erste VARC-Konsens zur standardisierten Definition von TAVI-Endpunkten wurde im Januar 2011 veröffentlicht und diente zur Festlegung von standardisierten klinischen Endpunkten anhand patienten- und prozedurbezogener Fakten in Bezug auf das TAVI-Verfahren hinsichtlich der postprozeduralen Mortalität, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, etc. [134]. In Folge des medizinisch-technischen Fortschritts folgte im Jahre 2012 eine Reform der VARC, um es an gegenwärtige und zukünftige Studien anzupassen. Hierzu trafen Gruppenmitglieder sowie Chirurgen und Kardiologen gemeinsam mit Radiologen, Neurologen, Geriater und Prüfer von klinischen Studien zusammen. Mit

spezifischen Risikokategorien können einheitliche Studiendesigns erstellt werden und aussagekräftigere Vergleiche zwischen den Ergebnissen erfolgen [135-137]. Zur Evaluation der Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach einer TAVI wurden die vorgeschlagenen klinischen Endpunkte aus dem VARC-2-Konsens verwendet:

Mortalität	Erfassung eines Mortalitätsereigniss nach zeitlichen Kriterien (innerhalb von 72 Stunden, innerhalb von 30 Tagen oder während des postprozeduralen Aufenthaltes in der Klinik) sowie nach der Todesursache (gesamt, kardiovaskulär, nicht-kardiovaskulär).
Myokardinfarkt	Diagnose eines Myokardinfarktes wird vor TAVI anhand klinischer Kriterien sowie die Bestimmung des Troponins und der Creatinkinase Isoenzym MB (CK-MB), als auch innerhalb von 12 – 24 Stunden, nach weiteren 24 Stunden sowie nach 72 Stunden postprozedural oder bei Entlassung. Bei fehlender Normalisierung erfolgt die tägliche Bestimmung bis zum Abfall der Werte. Das Auftreten eines postprozeduralen Myokardinfarkts nach >72 Stunden gilt als spontan.
Schlaganfall und TIA	Bei Schlaganfallsereignis oder einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) wird eine Klassifikation anhand der Ursache (ischämisch, hämorrhagisch, unbekannt) vorgenommen. Entsprechend der klinischen Symptomatik eines Schlaganfalls oder einer TIA erfolgt eine Definition mit oder ohne Behinderung.
Blutungskomplikationen	Die VARC hat standardisierte Definitionen für Blutungsereignisse in kardiovaskulären Studien etabliert. Entsprechend den VARC-Kriterien werden Blutungen in lebensbedrohliche (z. B. Organblutung, hypovolämischer Schock, Hb-Abfall ≥5 g/dl oder ≥4 EK), schwere (major bleeding; Hb-Abfall ≥3 g/dl oder 2–3 EK) und leichte Blutungen (minor bleeding; abweichende Folgen) eingeteilt
Akute Nierenschädigung	Die Einteilung der akuten Nierenschädigung erfolgt anhand der Klassifikation des *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) in drei Stadien mittels des Kreatinin-Werts sowie der Urinausfuhr innerhalb vorgegebener Zeiträume.
Vaskuläre Komplikationen (vascular access site and access-related complications = VASC)	Einteilung in leichte (minor) und schwere (major) vaskuläre Komplikationen und Komplikationen bezüglich der perkutanen Verschlussvorrichtung. Dabei wird zwischen Komplikationen im Zusammenhang mit dem vaskulären Zugang und solchen ohne entsprechenden Zusammenhang unterschieden.
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	Postprozedurale monitorielle Überwachung innerhalb der ersten 72 Stunden, um mögliche neu auftretende Ereignisse (z.B. Vorhofflimmern, AV-Blockierungen) erfassen zu können.

Weitere TAVI-assoziierte Komplikationen	Keine vom VARC detaillierte Endpunkt-Definitionen: - Konversion zu einem offenen Aortenklappenersatz - ungeplanter Einsatz eines kardiopulmonaren Bypasses - Obstruktion der Koronargefäße - Perforation des Ventrikelseptums -Beschädigung oder Dysfunktion des Mitralklappenapparates, - Herzbeuteltamponade, - Endokarditis, - Klappenthrombose - Fehlplatzierung der Klappenprothese durch Migration, Embolisation oder ektopem Einsatz der Prothese außerhalb der Aortenwurzel - Implantation einer Transkatheter-Aortenklappen-Prothese in einer bereits zuvor implantierten Transkatheter-Aortenklappen-Prothese aufgrund mangelnder Funktion und / oder suboptimaler Position.

Tabelle 5: **Klinische Endpunkte des VARC** [135]

2.1.5 Diagnostik

2.1.5.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Vor geplanter Intervention erfolgte eine ausführliche Anamnese der Patienten unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik anhand der NYHA-Klassifikation, der Vorkerkrankungen (pulmonale Hypertonie, COPD, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK), Vorhofflimmern (VHF)), früheren Operationen (Herzschrittmacherimplantation, Koronarintervention, Schlaganfallereignis, TIA, Bypass-OP, Herzklappen-OP), kardiovaskulären Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, DM, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, Adipositas), patientenbezogene Daten (Body-Mass-Index (BMI)). Anschließend erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung zur Ermittlung der Vitalparameter (Temperatur, Blutdruck, Herzfrequenz), von infektassoziierten Erkrankungen, des Gefäßstatus (vor allem im Bereich der Karotiden sowie inguinal beidseits), des Zahn-, Wund- und Pflegestatus und eine neurologische Untersuchung. Außerdem wurden der CHA2DS2-VASc-Score zur Schlaganfallrisikoanalyse und der HAS-BLED-Score zur Bestimmung der Blutungswahrscheinlichkeit unter Antikoagulation bei vorliegendem Vorhofflimmern ermittelt.

NYHA-Klasse	Beschreibung
I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Vollständiges Fehlen von Symptomen oder Beschwerden bei Belastung bei diagnostizierter Herzkrankheit.
II	Leichte Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe und bei leichter Anstrengung, Auftreten von Symptomen bei stärkerer Belastung.
III	Starke Einschränkung der Belastbarkeit. Beschwerdefreiheit in Ruhe, Auftreten von Symptomen bereits bei leichter Belastung.
IV	Dauerhafte Symptomatik, auch in Ruhe.

Tabelle 6: **NYHA-Stadien** [134] Eigene Darstellung

CHA_2DS_2-VASc-Score	
Parameter	**Punkte**
Herzinsuffizienz oder LVEF ≤40%	1
Hypertonie	1
Alter ≥75	2
DM	1
Schlageanfall/TIA/Thrombo embolie	2
Gefäßerkrankung (Myokardinfarkt, pAVK, aortale Plaques)	1
Alter 65-74	1
Weibliches Geschlecht	1

HAS-BLED-Score	
Parameter	**Punkte**
Hypertonie	1
Abnormale Nieren- und/oder Leberfunktion	1 - 2
Schlaganfall in der Anamnese	1
Blutung in der Anamnese	1
Labile INR-Einstellung	1
Alter >65 Jahre	1
Drogen und/oder weitere Medikamente	1 - 2

Tabelle 7: **$CHADS_2$-VASc-Score**, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit. Eigene Darstellung **[138]**
Tabelle 8: **HAS-BLED-Score**, INR = *international normalized ratio*. Eigene Darstellung **[139]**

2.1.5.2 Laborchemische Untersuchung

Vor und nach der Intervention erfolgten venösen Blutuntersuchungen mit der Bestimmung von Routine-Parametern (Blutbild, Elektrolyte, Gerrinnung, Herzenzyme, CRP, *et cetera*), sowie Werten zur Abschätzung der Nierenfunktion und einer Herzinsuffizienz.

2.1.5.3 Funktionsdiagnostik

Im Folgenden werden funktionsdiagnostische Methoden erläutert die vor und nach TAVI-Prozedur zur Datenerhebung bzgl. Risikostratifizierung, Interventionsplanung und FU-Untersuchung angewendet wurden.

2.1.5.4 Elektrokardiogramm (EKG)

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes, vor und nach TAVI erfolgte die Durchführung eines 12-Kanal-Ruhe-EKG zur Evaluierung von Arrhythmien, sowie Reizleitungsstörung.

2.1.5.5 TTE und TEE

Ebenso erfolgte zu den oben genannten Zeitpunkten und in den FU-Untersuchungen nach drei, sechs und zwölf oder mehr Monaten die Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie (TTE) im Echolabor der kardiologischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf, in einer externen Klinik oder beim niedergelassenen Kardiologen. Zur besseren Beurteilung der Parameter wurde auch eine transösophageale Echokardiografie (TEE) hinzugezogen. Hierbei sind nach Selektion nur ausgewählte Daten in die finale Auswertung mit eingeflossen.

LVEF-Grenzbereiche für Frauen	LVEF-Grenzbereiche für Männer	Echokardiografischer Herzinsuffizienz-Schweregrad
≥ 54%	≥ 52%	Normalbefund
41 – 53%	41-51%	Leicht
30 – 40%		Mittelgradig
< 30%		Schwer

Tabelle 9: **Echokardiografischer Schweregrad einer Herzinsuffizienz** (nicht identisch mit den Grenzwerten der Ejektionsfraktionen, die den Therapieempfehlungen zugrunde liegen). LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion. **[140]**

2.1.5.6 Duplex-Sonographie peripherer Gefäße

Mittels Duplex-Sonographie wurden die peripheren Gefäße im Rahmen des TAVI-*Screenings* untersucht. Durch die gemessenen arteriellen Strömungsprofile und der Flussgeschwindigkeiten im Bereich der Becken-Bein-Gefäße konnten eine zerebrale Minderdurchblutung bzw. Stenosierungen nachgewiesen werden.

2.1.5.7 Herzkatheteruntersuchung

Im Rahmen des präinterventionellen TAVI-*Screenings* wurde zur Ermittlung der KÖF, einer koronaren Herzkrankheit (KHK), des Flussprofils nach Bypass-Operation sowie hämodynamischer Daten eine KHK im Sinne einer Linksherz- (über die Arteria radialis oder Arteria femoralis) und Rechtsherzkatheteruntersuchung (über die Vena femoralis) durchgeführt.

2.1.5.8 CT des Herzens und peripherer Gefäße

Präinterventionell erfolgte ein Ganzkörper-CT mit Kontrastmittelgabe von den Lungenspitzen bis zu den Femoralgefäßen zur Beurteilung der Kalklast, des Aortendurchmessers, sowie peripherer Gefäße. Die erhobenen Daten wurden bei der Wahl des Zugangsweges mitberücksichtigt.

2.1.5.9 Lungenfunktionsuntersuchung

In Ergänzung zu den präinterventionellen Daten erhielten alle Patienten im Rahmen des TAVI-Screenings eine Lungenfunktionsuntersuchung mittels Spirometrie oder bei mangelnder Mitarbeit des Patienten eine Ganzkörperplethysmographie zur Bestimmung der pulmonalen Funktionalität.

2.2 Methoden

2.2.1 Datensammlung

Alle klinischen und funktionsdiagnostischen Patienteninformationen wurden aus dem klinik-internen TAVI-Register auf der Basis der standardmäßigen medizinischen Dokumentationssysteme entnommen und zur weiteren statistischen Analyse verwendet. Weitere Patientendaten wurden im Rahmen der Folgeuntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten bei den niedergelassenen Kardiologen beziehungsweise Allgemeinmedizinern nach schriftlicher Einwilligung der Patienten oder der Angehörigen eingeholt.

2.2.2 Klappenprothesen

Zur Behandlung der hochgradigen AS mittels TAVI wurden zwei verschiedene Klappenprothesen verwendet, die sich in ihrem Implantationsmechanismus (BE und SE) unterscheiden. Im Folgenden werden die verwendeten Klappenprothesen tabellarisch dargestellt:

BE Klappenprothesen (Modell, Hersteller)	SE Klappenprothesen (Modell, Hersteller)
❖ SAPIEN, Edward Lifesciences (Irvine, CA, USA)	❖ CoreValve, Medtronic (Dublin, Irland)
❖ SAPIEN XT, Edward Lifesciences (Irvine, CA, USA)	❖ CoreValve Evolut R, Medtronic (Dublin, Irland)
❖ SAPIEN 3, Edward Lifesciences (Irvine, CA, USA)	❖ CoreValve Evolut PRO, Medtronic (Dublin, Irland)

Tabelle 10: **Auflistung von BE und SE Klappenprothesen mit den zugehörigen Modellen und den Herstellern**

2.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die Erstellung der Diagramme erfolgten mit Hilfe der Programme Microsoft Excel (Firma Microsoft für das Betriebssystem macOS (Apple Inc., California, USA)), dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics for Macintosh (Version 27) (IBM Corp., Armonk, NY, USA), sowie die Statistiksoftware Graphpad Prism 10 für Macintosh (GraphPad Software, Inc., Boston, MA, USA). Mittels deskriptiver Statistik der Basisparameter wurden kategoriale Variablen als Häufigkeiten, kontinuierlichen Variablen mit deren Mittelwerte und Standardabweichungen sowie Prozentangaben in Form von Säulen- und Sektordiagrammen zusammengefasst. Die kontinuierlichen Variablen aus beiden Kohorten wurden unter Verwendung des Mann-Whitney U-Tests oder des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen. Der Zusammenhang zwischen kategorialen Variablen wurde mittels des exakten Fisher-Tests untersucht. Das Signifikanzniveau (die maximale Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde für die p-Werte auf einen Wert von 0,05 festgelegt, wodurch ein Wert ≤0,05 als signifikant galt. Weiterhin erfolgte durch die Kaplan-Meier-Kurven eine graphische Veranschaulichung bezüglich der Mortalitäts-, Schlaganfall- und PPI-Rate nach einem Jahr. Zum Vergleich eines signifikanten Unterschieds hinsichtlich der Endpunkte im 1-Jahres-FU wurde der Log-Rank-Tests angewendet. Ausgehend von den Ergebnissen folgte zur Prädiktoranalyse eine logistische Regressionsanalyse. Zunächst univariat für mehrere selektierte Parameter im Bezug auf die abhängige Variable Mortalität oder Schlaganfall und im Anschluss multivariabel nur mit Einschluss von signifikanten Parametern aus der vorherigen univariaten Analyse. Mittels der ermittelten Koeffizienten B, der *Hazard Ratio* (HR) (HR <1: Risikoreduktion; HR >1: Risikosteigerung), der 95%KI und den p-Werten werden anschließend die Einflüsse der signifikanten Parameter auf die ausgewählten Endpunkte interpretiert.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In der folgenden Tabelle sind die *Baseline*-Charakteristika der beiden Kohorten, tf mit 346 Patienten und ta mit 71 Patienten mit demographischen Daten, Risikostratifizierung, Vorerkrankungen, klinische Symptomatik, vorherige Interventionen oder Operationen sowie der antikoagulativen Medikation vor TAVI zum Vergleich aufgelistet. Die Mittelwerte des *STS-Scores* beider Kohorten wiesen keine signifikanten Unterschiede auf (2,8 ± 0,7 vs. 2,7 ± 0,8, p=0,752). Bei den demographischen Daten konnte auf Seiten der ta Kohorte ein signifikant jüngeres Durchschnittsalter (75,4 vs. 78,4, p= <0,001) und ein geringerer BMI (26,8 vs. 27,8, p=0,03) nachgewiesen werden. Der Anteil weiblicher Patientinnen zeigte sich in der tf Kohorte signifikant höher (42,7 % vs. 23,9 %, p=0,003). Hinsichtlich der Komorbiditäten waren Patienten der ta Kohorte häufiger von einer zerebralen arteriellen Verschlusserkrankung (cAVK) (16,2 % vs. 28,1 %, p=0,017), einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (15,6 % vs. 46,4 %, p= <0,001), sowie einem Nikotinabusus (20 % vs. 35,2 %, p=0,005) betroffen. Patienten der tf Kohorte litten signifikant häufiger an einer pulmonalen Hypertonie (68,5 % vs. 45 %, p= <0,001). In Bezug auf DM, arterielle Hypertonie, VHF und anderen Erregungsleitungsstörungen (atrioventrikuläre bzw. intraventrikuläre oder faszikuläre Blöcke), KHK oder vorherige Schlaganfälle bzw. TIA zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In der tf Kohorte waren mehr Patienten von einem vorherigen Myokardinfarkt betroffen (30,6 % vs. 16,9 %, p=0,019) und wiesen ein höheres Thrombembolierisiko gemäß dem CHA2DS2-VASc-Score nach (4,4 vs. 3,9, p=0,004). Kein Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Blutungsrisikos gemäß dem HAS-BLED-Score (2,9 vs. 2,8, p=0,435). Eine vorherige perkutane Intervention wurde in beiden Kohorten ungefähr gleich häufig durchgeführt (37,3 vs. 36,6, p=0,96). Bezüglich früherer Interventionen oder Operationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Ungefähr gleich viele Patienten in den beiden Kohorten waren von einer bisherigen Schrittmacher- bzw. intrakardialen Defibrillator (ICD) Implantation betroffen (9,8 % vs. 12,6 %, p=0,472). Im Vergleich beider Kohorten hinsichtlich der klinischen Symptomatik, im Sinne der NYHA- und CCS-Klassifikation, zeigte sich kein Unterschied. Ebenso waren keine Differenzen hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit antikoagulativer Medikation vor der TAVI-Prozedur festzustellen - weder bei der Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel noch bei der Einnahme neuer oraler Antikoagulation beziehungsweise oraler Antikoagulation mittels Phenprocoumon (Marcumar®). Weiterhin wurden präinterventionelle echokardiographische und lungenfunktionsanalytische Parameter aufgelistet. Insgesamt resultierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten (p= >0,05). Der Anteil an mittel- und hochgradig eingeschränkten LVEF zeigte sich in der tf Kohorte prozentual höher, jedoch ohne statistische

Signifikanz (15 % vs. 9,9 %, p=0,266). Die durchschnittliche KÖF sowie die durchschnittlichen Gradienten über der Aortenklappe zeigten sich in beiden Kohorten ähnlich, ohne signifikanten Unterschied (p= >0,05).

Demographische Daten und *Baseline* Charakteristika				
	tf & ta TAVI	tf-TAVI (n=346)	ta-TAVI (n=71)	*p-Wert*
Alter (Jahren), Mean ± SD	77,9± 6,5	78,45±6,24	75,42±7,35	**<0,001**
weiblich, n (%)	39,57	42,77	23,94	**0,003**
BMI (kg/m^2), MW ± SD	27,68±4,8	27,86±4,9	26,83±4,2	**0,029**
Arterielle Hypertonie, n (%)	93,28	92,48	97,18	0,147
GFR < 60 ml/min/1,73 m^2, n (%)	163 (39)	142 (41,16)	21 (29,57)	**<0,001**
Pulmonale Hypertonie, n (%)	64,5	68,49	45,07	**<0,001**
Diabetes mellitus, n (%)	28,29	28,32	28,16	0,978
Nikotinabusus, n (%)	22,54	20,05	35,21	**0,005**
cAVK, n (%)	18,22	16,18	28,16	**0,017**
pAVK, n (%)	20,86	15,60	46,47	**<0,001**
COPD, n (%)	20,14	19,65	22,53	0,581
Vorhofflimmern n (%)	31,17	30,92	32,39	0,819
Erregungsleitungsstörungen				
AV-Block I° n (%)	5,03	5,78	1,40	0,124
AV-Block II° (Typ Wenckebach) n (%)	0,72	0,86	0	-
AV-Block II° (Typ Mobitz) n (%)	0	0	0	-
AV-Block III° n (%)	1,67	1,15	4,22	0,066
Kompletter LSB n (%)	4,79	5,49	1,4	0,142
Kompletter RSB n (%)	4,31	4,62	2,81	0,494
Vorherige/-r TIA/Schlaganfall, n (%)	14,38	14,16	15,49	0,77
Z.n. Myokardinfarkt, n (%)	28,29	30,63	16,9	**0,019**
KHK n (%)	71,7	71,59	73,23	0,778
Operation/Intervention				
Z.n. PCI n (%)	37,17	37,28	36,61	0,916
Z.n. Valvuloplastie, n (%)	2,63	2,6	1,4	0,549
Z.n. OP Aorta, n (%)	2,87	2,02	7,04	**0,021**
Z.n. Bypass-OP, n (%)	17,98	16,18	26,76	**0,032**

Z.n. Herzklappen-OP, n (%)	2,63	1,76	7,04	**0,021**
Z.n. PPI/ICD-Implantation, n (%)	10,31	9,82	12,67	0,472
Klinische Symptomatik				
NYHA Klasse III/IV, n (%)	63,54	63,29	64,78	0,811
CCS Klasse III/IV, n (%)	15,1	15,31	14,08	0,791
Scores				
HAS-BLED Score MW ± SD	2,93	2,95	2,83	0,435
CHA2DS2-VASc Score MW ± SD	4,34	4,42	3,97	**0,004**
STS-Score (%), MW ± SD	2,78±0,73	2,79 ± 0,72	2,77 ± 0,83	0,752
Medikation				
SAPT (ASS/Clopidogrel), n (%)	62,35	62,71	63,38	0,916
SAPT (ASS), n (%)	58,75	58,67	59,15	0,939
SAPT (Clopidogrel), n (%)	3,59	4,22	3,46	0,754
DAPT (ASS & Clopidogrel), n (%)	19,9	16,9	20,52	0,486
OAK (Marcumar), n (%)	20,86	21,38	18,3	0,268
DOAK, n (%)	10,79	10,98	9,85	0,781
Lungenfunktionsanalytische Parameter				
FEV1 (%), MW ± SD	82,3±20,68	82,37 ± 20,56	81,9 ± 21,66	0,696
FEV1/VC, MW ± SD	0,71±0,099	0,72 ± 0,09	0,68 ± 0,1	0,12
Echokardiographische Parameter				
LVEF (mittelgradig und hochgradig), %	10,73	15,09	9,96	0,266
KÖF planimetrisch (cm^2)	0,78±0,19	0,78 ± 0,204	0,77 ± 0,15	0,142
dP*mean* AK (mmHg), MW ± SD	35,77±14,77	35,37 ± 15,13	37,74 ± 12,89	0,509
dP*max* AK (mmHg), MW ± SD	61,12±23,68	60,74 ± 24,36	62,88 ± 20,52	0,532
AI ≥ II°, (%)	14,39	14,15	15,55	0,807
MI ≥ II°, (%)	15,12	15,92	11,11	0,41
MS I° - II°, (%)	17,71	17,25	20	0,659
TI ≥ II°, (%)	4,79	5,3	2,22	0,376

Tabelle 11: **Patientencharakteristika bestehend aus demographische Angaben,Vorerkrankungen, bisherigen Interventionen, Antikoagulation, STS-Score, präinterventionelle und echokardiographische Angaben und lungenfunktionsanalytischer Daten (**AI=Aortenklappeninsuffizienz, DAPT=duale Plättchenaggregations-hemmung, OAK=orale Antikoagulation, DOAK=Direkte orale Antikoagulantien, FEV1=forciertes exspiratorisches Volumen (Einsekundenkapazität), FEV1/VC=Tiffeneau-Index, GFR=glomeruläre Filtrationsrate, MI=Mitralklappeninsuffizienz, MS=Mitralklappenstenose, MW=Mittelwert, n=Anzahl der Patienten, SAPT=Monotherapeutische Thrombozytenaggregationshemmung, SD=Standardabweichung, TI=Trikuspidalinsuffizienz)

3.3 Prozedurbezogene Daten

Die periprozedural erhobenen Daten aus den Interventionen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt. In die Auswertungen flossen auf Seiten der tf Kohorte 346 Patienten und in der ta Kohorte 71 Patienten ein. Die Patientenzahlen hinsichtlich der Prozedurdauer, der verabreichten Kontrastmittelmenge und echokardiographische Daten bezüglich einer mittel- bis hochgradigen Aortenklappeninsuffizienz sind aufgrund nicht erhobener Daten geringer. Im Vergleich der beiden Kohorten zeigten sich einige signifikante Unterschiede. Zu nennen sind eine häufigere periprozedurale Intubation (1,4 % vs. 100 %, p= >0,001), eine längere Prozedurdauer (88,9 ± 37,8 vs. 83,1 ± 35,3 (Angaben in Minuten)) sowie eine geringere Kontrastmittelgabe (ml) (131,8 ± 87,9 vs. 97,1 ± 30,9, p= <0,001) im Rahmen der ta TAVI. Patienten der ta Kohorte erhielten vor der Prothesenimplantation häufiger eine Prädilatation (66,7 % vs. 95,7 %, p= <0,001), während bei Patienten der tf Kohorte häufiger eine Nachdehnung (12,7 % vs. 1,4 %, p=0,005) durchgeführt wurde. Zudem wurden bei ihnen im Durchschnitt größere Klappenprothesen implantiert (28,4 ± 2,7 vs. 26,3 ± 1,9, p= <0,001). Weiterhin zeigte sich nach ta TAVI eine signifikant erhöhte Notwendigkeit einer Valve-in-Valve Prozedur (1,7 % vs. 5,6 %, p= 0,05). Auch in Bezug auf die Krankenhausaufenthalte erwies sich nach einer ta TAVI eine signifikant verlängerte Liegedauer (Angaben in Tagen) (12,2 ± 8,2 vs. 19,5 ± 14,1, p= <0,001).

Interventionsbezogene Parameter	Tf & ta TAVI	Tf-TAVI	Ta-TAVI	*p-Wert*
Valve-in-valve Prozedur, n (%)	10 (2,39)	6 (1,73)	4 (5,63)	0,05
Intubation periprozedural, n (%)	76 (18,22)	5 (1,44)	71 (100)	**<0,001**
Prädilatation (Valvuloplastie) n (%)	299 (71,7)	231 (66,76)	68 (95,77)	**<0,001**
Ballongröße zur Prädilatation (mm) MW ± SD	21,87±2,11	21,92 ± 2,08	21,60 ± 2,30	0,51
Prothesengröße (mm) MW ± SD	28,06±2,69	28,4 ± 2,70	26,39 ± 1,89	**<0,001**
Nachdehnung (Dilatation) n (%)	45 (10,79)	44 (12,71)	1 (1,40)	**0,005**
Prozedurdauer (min), MW ± SD	88,05±37,46	88,99 ± 37,83	83,18 ± 35,36	**0,035**
Kontrastmittelmenge (ml) MW ± SD	126,19±82,43	131,84 ± 87,98	97,18 ± 30,99	**<0,001**
Intraprozedurale Reanimation, n (%)	4 (0,95)	2 (0,57)	2 (2,81)	0,077
Periprozedurale AI ≥II° nach TAVI	12 (2,88)	9 (2,6)	3 (4,22)	0,458
Periprozedurale Aufenthaltsdaten post TAVI				
Intensivmedizinischer Aufenthalt (inkl. ICU) (Tage)	3,75± 5,19	2,88 ± 2,69	8 ± 10,12	**0,001**
Krankenhausaufenthalt insgesamt (Tage)	13,45±9,87	12,20 ± 8,23	19,55 ± 14,11	**<0,001**
TAVI-bezogene Reintervention, n (%)	14 (3,35)	12 (3,46)	2 (2,81)	0,781

Tabelle 12: **Angaben von selektierten periprozeduralen interventionsbezogenen Parametern in den beiden Kohorten** (ICU=*Intermediate-care-unit*)

Die prozentualen Anteile aller verwendeten Klappenprothesen in den beiden Kohorten (tf: n=346, ta: n=71) sind anhand von zwei untenstehenden Kreisdiagrammen dargestellt. Daraus geht hervor, dass in der tf Kohorte (links) übewiegend SE Klappenprothesen (80 %) verwendet wurden. Die Core Valve™ (CV) Evolut R (Ev R) kam dabei mit 39 % am häufigsten zum Einsatz. Am zweithäufigsten wurde die CV-Prothese mit 31 % verwendet, gefolgt von der CV Evolut Pro (Ev P) mit 10 %. Die übrigen 20 % der Patienten aus der tf Kohorte wurden mit einer ballonexpandierenden Klappenprothese versorgt, wobei die Verwendung des SAPIEN 3 Modells (19 %) überwiegte. Bei den Patienten, die mittels ta TAVI versorgt wurden, kamen ausschließlich BE Klappenprothesen zum Einsatz. Den größten Anteil hatten hierbei die SAPIEN 3 (65 %) und die SAPIEN XT (28 %). Die Engager-Klappenprothese (6 %) kam nur im geringen Maße zum Einsatz. Die JenaValve wurde lediglich bei einem Patienten verwendet (1 %).

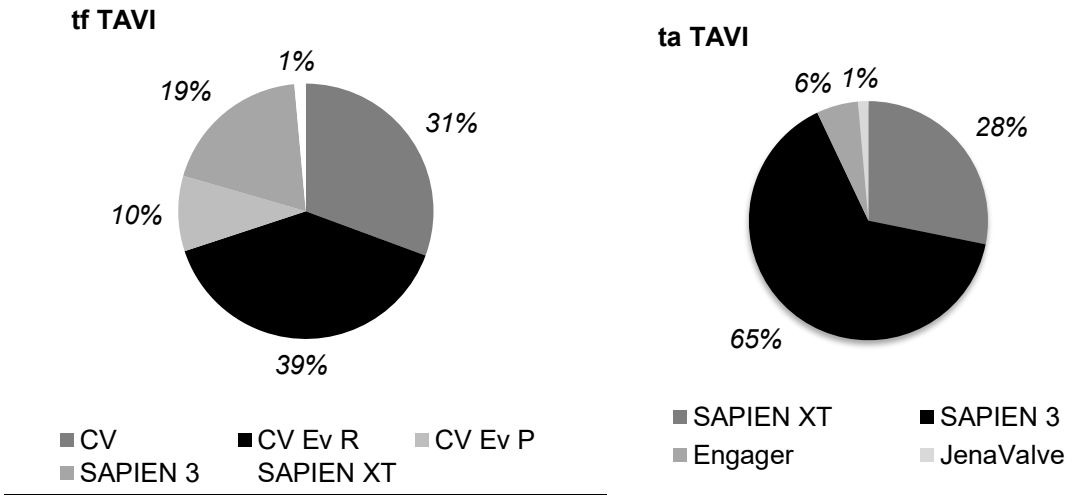


Abb. 2: **Prozentualer Anteil der ballonexpandierenden und selbstexpandierenden Klappenprothesen in den beiden Kohorten**

In der Tabelle werden die verwendeten Prothesengrößen beider Kohorten prozentual und absolut dargestellt und verglichen. Prothesen der Größe 23 mm wurden bei ta-TAVI häufiger eingesetzt, jedoch ohne signifikanten Unterschied (8,3 % vs. 14 %; p= 0,132). Bei 26 mm zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit höherem Anteil in der ta-Kohorte (57,7 % vs. 24 %; p= <0,001), während 29-mm-Prothesen signifikant häufiger in der tf-Kohorte verwendet wurden (49,1 % vs. 26,7 %; p= <0,001). Eine JenaValve (27 mm) wurde einmalig bei einer ta-Prozedur implantiert. Prothesen mit 31 mm und 34 mm kamen ausschließlich bei tf-TAVI mit selbstexpandierender CV (10,1 %) bzw. CV Evolut R (8,3 %) zum Einsatz.

Prothesengröße	Tf & ta TAVI, n=417	tf-TAVI, n=346	ta-TAVI, n=71	*p-Wert*
23 mm, % (n)	9,35 (n=39)	8,38 (n=29)	14,08 (n=10)	0,132
26 mm % (n)	29,73 (n=124)	23,98 (n=83)	57,74 (n=41)	**<0,001**
27 mm % (n)	0,23 (n=1)	0	1,40 (n=1)	-
29 mm % (n)	45,32 (n=189)	49,13 (n=170)	26,76 (n=19)	**0,005**
31 mm % (n)	8,39 (n=35)	10,11 (n=35)	0	-
34 mm % (n)	6,95 (n=29)	8,38 (n=29)	0	-

Tabelle 13: **Auflistung der verwendeten Prothesengrößen im Kohortenvergleich**

3.5 Intra- und postprozedurale Komplikationen nach 30 Tagen anhand der VARC-2-Kriterien

Anhand der untenstehenden Tabelle werden die postinterventionellen Parameter hinsichtlich der Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage gemäß den VARC-2-Kriterien aufgelistet und zwischen den beiden Kohorten verglichen. Dabei zeigten sich überwiegend signifikante Unterschiede hinsichtlich sowohl intraprozeduraler als auch postprozeduraler Komplikationen. Im Rahmen der ta TAVI sowie innerhalb der ersten 30 Tage traten signifikant häufiger vaskuläre major Komplikationen auf (intraprozedural: 6 % vs. 16 %, p=0,002 und nach 30 Tagen: 9,2 % vs. 26,7 %, p= <0,001), ebenso wie major Blutungskomplikationen (intraprozedural: 2,8 % vs. 11,2 %, p=0,001 und 30 T: 5,2 % vs. 16,9 %, p= <0,001). Lebensbedrohliche Blutungen traten im Rahmen der ta TAVI um etwa 2 % häufiger auf, allerdings ohne statistische Signifikanz (p=0,311). Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff war jedoch eine signifikant erhöhte Inzidenz festzustellen (4 % vs. 11,2 %, p=0,013). Vaskuläre minor Komplikationen (25,4 % vs. 11,2 %, p=0,003) und minor Blutungskomplikationen (21,6 % vs. 7 %, p=0,004) traten nach tf TAVI signifikant häufiger auf. Andere relevante Komplikationen innerhalb 30 Tage postprozedural wie Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Reinterventionen oder sonstige Komplikationen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Innerhalb der ersten 72 Stunden postprozedural wurden in beiden Gruppen keine Myokardinfarkte dokumentiert. Die Anzahl an akuten Nierenversagen nach TAVI zeigte sich auf Seiten der ta Kohorte signifikant höher (7,5 % vs. 22,5 %; p= <0,001). Ebenso die Anzahl an notwendigen Dialysen nach einer ta TAVI (1,1 % vs. 7,0 %; p=0,001). Bezüglich postprozeduraler Herzrhythmusstörungen zeigte sich nach tf TAVI eine signifikant erhöhte Rate an neu aufgetretenen permanenten AV-Blockierungen (16,4 % vs. 4,2 %, p=0,001) sowie an Schrittmacher-/ICD-Implantationen (16,7 % vs. 4,2 %, p=0,006). Nach ta TAVI wurden hingegen signifikant häufiger therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen beobachtet (6,9 % vs. 16,9 %,

p=0,006). Trotz einer höheren Zahl an neuen Reizleitungsstörungen nach tf Prozedur zeigte sich zwischen den beiden Kohorten kein signifikanter Unterschied (19,3 % vs. 12,6 %, p=0,2).

Intraprozeduralbezogene Komplikationen	tf & ta TAVI (n=417)	tf-TAVI (n=346)	ta-TAVI (n=71)	*p-Wert*
Vaskuläre major Komplikationen (%)	7,91	6,06	16,09	**0,002**
Major Blutung (%)	4,31	2,89	11,26	**0,001**
Lebensbedrohliche Blutungen (%)	3,59	3,17	5,63	0,311
Komplikationen nach 30 Tagen				
Gesamte 30-Tage Mortalität (%)	1,91	1,44	4,22	0,118
Myokardinfarkt <30 Tage (%)	0,47	0,28	1,4	0,213
TIA/Stroke (%)	2,15	1,73	4,22	0,188
Lebensbedrohliche Blutungen (%)	5,27	4,04	11,26	**0,013**
Major Blutungen (%)	7,19	5,2	16,9	**<0,001**
Minor Blutungen (%)	19,18	21,67	7,04	**0,004**
Vaskuläre Komplikationen gesamt (%)	35,25	34,68	38,02	0,582
Vaskuläre Major Komplikationen (%)	12,23	9,24	26,76	**<0,001**
Vaskuläre Minor Komplikationen (%), n	23,02	25,43	11,26	**0,003**
ANV (%), n	10,07	7,51	22,53	**<0,001**
Dialysepflicht (%)	2,15	1,15	7,04	**0,001**
Neue therapiebedürftige Herzrhythmusstörung (%), n	8,63	6,93	16,9	**0,006**
Neuer permanenter AV-Block (I°-III°) (%), n	14,14	16,42	4,22	**0,001**
Neuer Schenkelblock (LSB, RSB, LAHB, LPHB) (%), n	18,2 (n=412)	19,35 (n=341)	12,67	0,2
Neuer Schrittmacher/ICD (%), n	14,62	16,76	4,22	**0,006**
Reintervention (*Valve-in-Valve*) (%), n	3,35	3,46	2,81	0,781
Andere Komplikationen (%), n	2,39	2,02	4,22	0,15

Tabelle 14: **Angaben zu den Komplikationen intraprozedural und im 30-Tage-FU anhand der VARC-2-Kriterien** (ANV=Akutes Nierenversagen, ICD=implantierbarer kardiovertierender-Defibrillator, LAHB=linksanteriorer Hemiblock, LPHB=linksposteriorer Hemiblock)

3.6 Follow Up Daten

3.6.1 1-Jahres Mortalität

In der unten aufgeführten Tabelle ist die Anzahl der verstorbenen Patienten beider Kohorten (Patientenzahl n) nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach TAVI dargestellt. Eine Differenzierung nach Todesursachen wurde nicht vorgenommen. Nach tf TAVI verstarben postinterventionell 33 Patienten (9,5 %), nach ta TAVI waren es 12 Patienten (16,9 %). Insgesamt verstarben 45 von 417 Patienten (10,7 %) innerhalb des ersten Jahres. Auffällig ist ein Anstieg der Mortalität in der tf TAVI Kohorte ab dem sechsten Monat nach dem Eingriff, wobei in der ta Kohorte ein höherer prozentualer Anteil an Verstorbenen innerhalb von zwölf Monaten verzeichnet wurde. Die Anwendung des Log-Rank-Tests ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des 1-Jahres-Mortalitätsrisikos zwischen den beiden Kohorten (p=0,057).

Zeitpunkt nach der OP (Monate)	Verstorben tf (n=346)	Verstorben ta (n=71)	Verstorben Total (n=417)
1	5 (1,44 %)	3 (4,22 %)	8 (1,91 %)
3	6 (1,73 %)	2 (2,81 %)	8 (1,91 %)
6	5 (1,44 %)	2 (2,81 %)	7 (1,67 %)
12	17 (4,91 %)	5 (7,04 %)	22 (5,27 %)
Total	33 (9,53 %)	12 (16,9 %)	45 (10,79 %)

Tabelle 15: **Anzahl der Mortalitätsereignisse der beiden Kohorten zu den gegebenen Zeiträumen 1,3,6,12 Monate postinterventionell und die totale Anzahl an Mortalitätsereignissen innerhalb eines Jahres**

In der unten dargestellten Abbildung wird die 1-Jahres-Mortalität beider Kohorten mittels einer Überlebenszeitanalyse in Form einer Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht. Die blaue Kurve repräsentiert die Ereignisse der tf Kohorte, die grüne Kurve jene der ta Kohorte. Die farbigen Kreuze (blau für tf, grün für ta) markieren die Zensurzeitpunkte bei 1, 3, 6 und 12 Monaten postinterventionell, zu denen im Rahmen der FU-Untersuchungen überprüft wurde, ob ein Patient verstorben ist. Für die Analyse wurden 346 Patienten aus der tf-Kohorte und 71 Patienten aus der ta-Kohorte einbezogen. Auf der y-Achse ist der Anteil der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patienten in Prozent dargestellt, während die x-Achse die Zeit in Monaten abbildet.

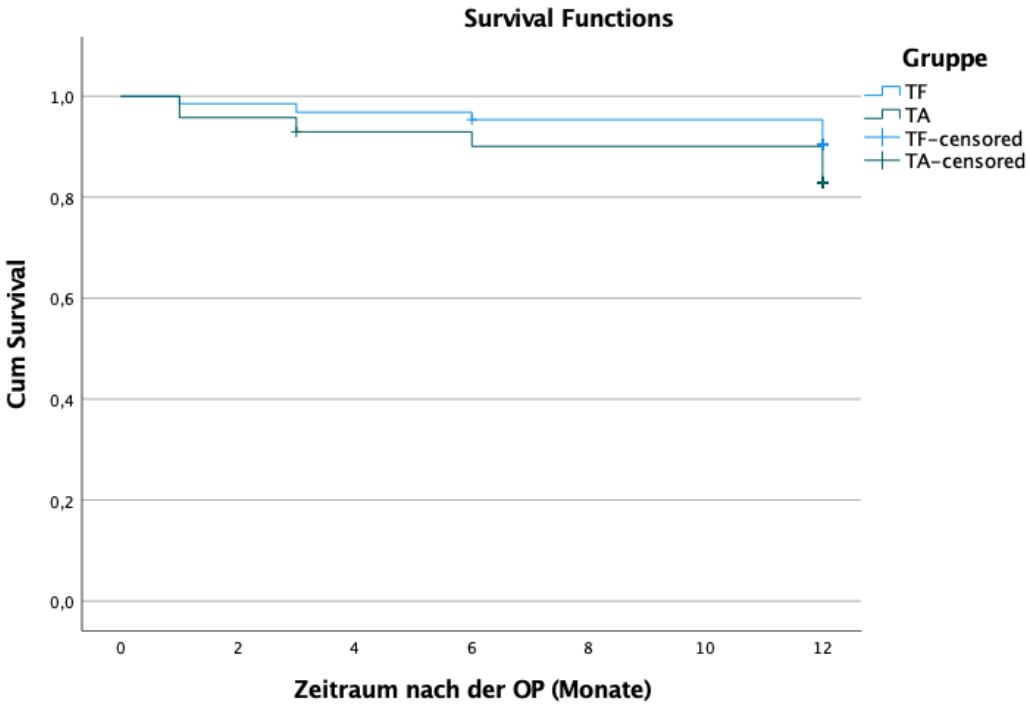


Abb. 3: **Darstellung der Mortalität nach tf und ta TAVI im 1-Jahres-FU anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve** (Legende: y-Achse: Cum Survival = kumulative Rate an Patienten ohne PPI, x-Achse: Zeitraum nach der Intervention in Monaten, censored= Überlebensrate nach x-Monaten unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten)

3.6.2 1-Jahres Schrittmacherimplantationsrate

In der untenstehenden Tabelle ist die Anzahl der PPI beider Kohorten (Patientenzahl n) in Abhängigkeit von Zeitpunkten innerhalb des ersten Jahres nach TAVI dargestellt. Bei 73 Patienten (21 %) der tf behandelten Kohorte erfolgte eine PPI, was einem signifikant erhöhten Risiko im Vergleich zur ta TAVI mit nur 7 Patienten (9,8 %) entspricht (p= 0,033). Insgesamt erfolgte bei 61 von 417 Patienten (14,6 %) nach TAVI eine PPI. Besonders auffällig ist die deutlich erhöhte PPI-Rate nach tf TAVI innerhalb des ersten Monats postprozedural (16,7 % vs. 4,2 %). In den weiteren FU-Untersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten zeigten sich in beiden Kohorten vergleichsweise konstant niedrige PPI-Raten im Gegensatz zur ausgeprägten Häufung im 30-Tage-FU.

Zeitpunkt nach der OP (Monate)	Schrittmacherimplantation TF (n=346)	Schrittmacherimplantation TA (n=71)	Schrittmacherimplantation Total (n=417)
1	58 (16,76 %)	3 (4,22 %)	61 (14,62 %)
3	5 (1,44 %)	2 (2,81 %)	7 (1,67 %)
6	6 (1,73 %)	1 (1,4 %)	7 (1,67 %)
12	4 (1,15 %)	1 (1,4 %)	5 (1,19 %)
Total	73 (21,09 %)	7 (9,85 %)	80 (19,18 %)

Tabelle 16: **Anzahl der PPI der beiden Kohorten zu den gegebenen Zeiträumen 1,3,6,12 Monate und die totale Anzahl an PPI´s innerhalb eines Jahres**

Abbildung 4 zeigt die PPI-Rate beider Kohorten innerhalb eines Jahres als Kaplan-Meier-Kurve. Die blaue Kurve stellt die tf-Kohorte, die grüne die ta-Kohorte dar; Kreuze markieren Zensurpunkte nach 1, 3, 6 und 12 Monaten im Rahmen der FU-Untersuchungen. Eingeschlossen wurden 346 Patienten der tf- und 71 der ta-Kohorte. Die y-Achse zeigt den prozentualen PPI-Anteil, die x-Achse die Zeit in Monaten. Nach einem Monat ist in der tf-Kohorte ein deutlicher prozentualer Abfall infolge einer erhöhten PPI-Rate erkennbar.

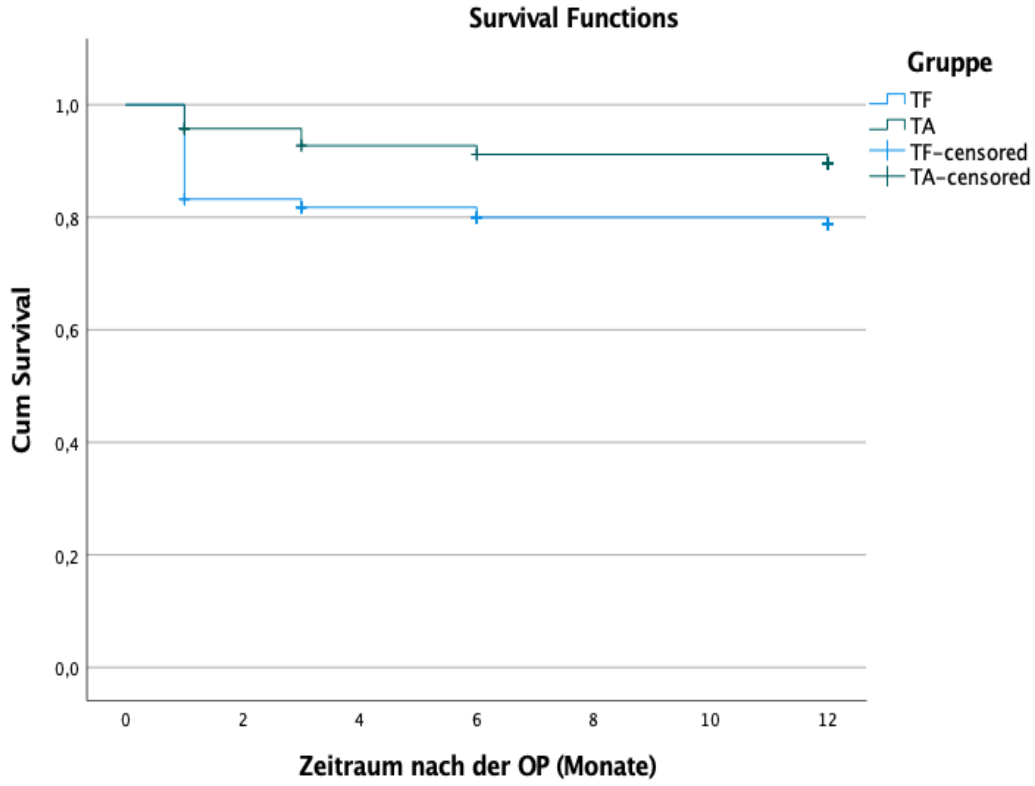


Abb. 4: **Darstellung der PPI-Rate nach tf und ta TAVI im 1-Jahres-FU anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve** (Legende: y-Achse: Cum Survival = kumulative Rate an Patienten ohne PPI, x-Achse: Zeitraum nach der OP in Monaten, censored= Überlebensrate nach x-Monaten unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten)

3.6.3 1-Jahres Schlaganfallrate

In der folgenden Tabelle wird die Anzahl der zerebralen Hirninfarkte und TIA der jeweiligen Kohorte (Patientenanzahl n) in Abhängigkeit der Monate und innerhalb eines Jahres nach TAVI aufgelistet. 11 der transfemoral behandelten Patienten (3,1 %) erlitten im 1-Jahres FU einen/eine Schlaganfall/TIA. Auf Seiten der ta behandelten Patienten gab es 4 Patienten (5,6 %), die von einem Schlaganfall betroffen waren. Anhand des Log-Rank-Tests ergab sich trotz prozentualer Überlegenheit auf Seiten der ta Kohorte kein signifikanter Unterschied (p=0,25). Insgesamt erlitten nach allen TAVI-Prozeduren (n=417) 15 Patienten (3,5 %) einen Schlaganfall bzw. eine TIA.

Zeitpunkt nach der OP (Monate)	Anzahl an zerebralen Infarkten/TIA TF (n=346)	Anzahl an zerebralen Infarkten/TIA TA (n=71)	Anzahl an zerebralen Infarkten/TIA Total (n=417)
1	5 (1,44 %)	2 (2,81 %)	7 (1,67 %)
3	2 (0,57 %)	1 (1,4 %)	3 (0,71 %)
6	2 (0,57 %)	0	2 (0,47 %)
12	2 (0,57 %)	1 (1,4 %)	3 (0,71 %)
Total	11(3,17 %)	4 (5,63 %)	15 (3,59 %)

Tabelle 17: **Anzahl der neuen zerebralen Infarkte/TIA der beiden Kohorten zu den gegebenen Zeiträumen 1,3,6,12 Monate und die totale Anzahl an Strokes/TIA innerhalb eines Jahres**

Die Abbildung stellt die Hirninfarkt-Rate innerhalb eines Jahres beider Kohorten in Form einer Kaplan-Meyer-Kurve dar. Die blaue Kurve symbolisiert die Ereignisse der tf Kohorte und die grüne, der ta Kohorte. Die blauen bzw. die grünen Kreuze markieren die Zensurpunkte zu den Zeitpunkten 1,3,6 und 12 Monate postinterventionell an denen im Rahmen der FU-Untersuchungen das Auftreten eines zerebralen Infarktes bzw. einer TIA evaluiert wurde. Zur Darstellung wurden aus der tf Kohorte 346 Patienten und aus der ta Kohorte 71 Patienten einbezogen. In der Grafik befindet sich auf der y-Achse die Anzahl an Schlaganfällen zum gegebenen Zeitpunkt in Prozent und auf der x-Achse wird die Zeit in Monaten angegeben. Auch hier wird zwischen den beiden Kohorten ein nahezu paralleler Verlauf der Kurven ersichtlich.

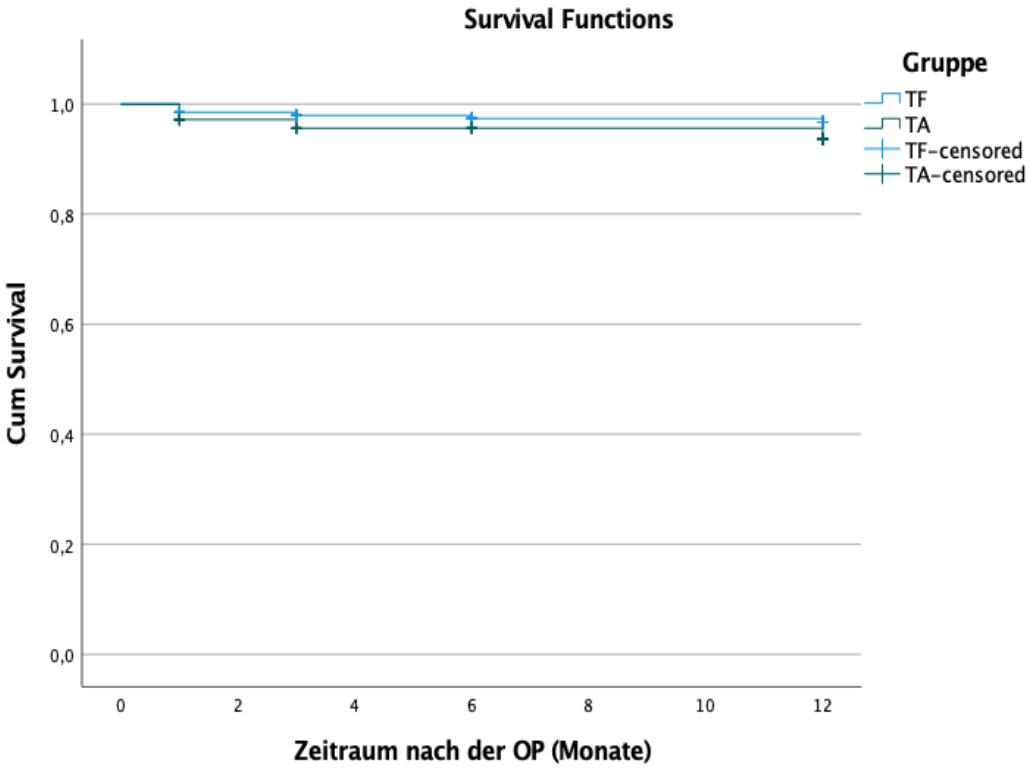


Abb. 5: **Darstellung der Häufigkeit eines/einer Schlaganfalls/TIA nach tf und ta TAVI im 1-Jahres FU anhand einer Kaplan-Meyer-Kurve** (Legende: y-Achse: Cum. Survival = kumulative Rate an Patienten ohne Schlaganfallereignis, x-Achse: Zeitraum nach der OP in Monaten, censored= Überlebensrate nach x-Monaten unter Berücksichtigung der verstorbenen Patienten)

3.7 Prädiktorenanalyse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus den logistischen Regressionsanalysen in Bezug auf die Endpunkte Mortalität und Schlaganfall nach tf oder ta TAVI anhand der ausgewählten Variablen, bestehend aus prä-, intra- und postprozeduralen Patientendaten, dargestellt. Zunächst wurde eine univariate Prädiktorenanalyse durchgeführt, wobei die *Odds Ratio* (OR), die p-Werte sowie Konfidenzintervalle mit einem Niveau von 95% (95%KI) der Parameter errechnet wurden. Anschließend wurden die signifikanten Variablen (p-Wert= <0,05) einer multivariaten logistischen Regression unterzogen, sofern mehr als eine Variable signifikant waren. Ergänzend wurde zu den univariaten und multivariaten logistischen Regressionsanalysen eine ROC-Analyse (*Receiver Operating Characteristic)* durchgeführt. Hierzu wurden die ROC-Kurven und deren Ergebnisse aus der Berechnung der Fläche unter der Kurve (*area under the curve* (AUC)) dargestellt.

3.7.1 1-Jahres Gesamtmortalität

3.7.1.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

In der folgenden Tabelle sind insgesamt 43 Parameter, die aus prä-, intra- oder postprozeduralen Daten von tf TAVI oder ta TAVI stammen, aufgelistet. Die statistischen Auswertungen der univariaten logistischen Regressionsanalysen für die jeweiligen Parameter bezogen auf die Mortalität sind in ihrer entsprechenden Zeile jeweils für die tf und die ta Kohorte aufgelistet. In den Zeilen stehen von links nach rechts die parameterbezogene OR, das 95% KI für die OR, sowie der entsprechende Signifikanzwert (p-Wert). P-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet und entsprechend schwarz markiert.

Parameter	OR tf	OR ta	95%KI tf	95%KI ta	p-Wert tf	p-Wert ta
Vorerkrankungen						
Arterielle Hypertonie	1,29	50521557	0,29-5,71	0-∞	0,74	0,99
COPD	0,54	2,29	0,18-1,58	0,57-9,1	0,25	0,24
DM	1,11	0,22	0,51-2,43	0,03-1,81	0,79	0,16
Pulmonale Hypertonie	1,8	1,02	0,75-4,27	0,28-3,7	0,18	0,98
AVK	0,57	0,15	0,23-1,42	0,03-0,75	0,22	**0,021**
Vorhandene KHK	1,08	0,96	0,48-2,41	0,23-4,11	0,85	0,97
Z.n. zerebrovaskulären Ereignis	0,82	1,26	0,28-2,45	0,23-6,81	0,72	0,79
AV-Block prä	0,74	0	0,17-3,29	0-∞	0,69	0,99
LSB prä	0,51	0	0,07-3,96	0-∞	0,52	0,99
RSB prä	0	5,9	0-∞	0,34-102,18	0,99	0,22
VHF prä	1,31	3,04	0,62-2,77	0,82-11,28	0,47	0,1
Voroperationen						
Z.n. OP (Bypass-OP, Herzklappen-OP, Aorta-OP)	0,3	0,44	0,07-1,3	0,09-2,25	0,11	0,33
Z.n. Myokardinfarkt	0,84	3,71	0,37-1,86	0,88-15,62	0,66	0,07
Vorhandener Schrittmacher/ICD	0,91	0,65	0,26-3,15	0,07-5,79	0,88	0,7
Präoperative Echokardiographie						
LV-Funktion (mittel-, hochgradig)	0,85	2	0,25-2,93	0,35-11,5	0,79	0,43
Durchschn. KÖF planimetrisch	2,18	11,43	0,25-18,95	0,04-3568,41	0,48	0,4

AI ≥ 2	0,28	2,44	0,04-2,15	0,41-14,57	0,22	0,32
MI ≥ 2	0,85	4,22	0,25-2,93	0,62-28,87	0,79	0,14
MS ≥ 2	1,6	0	0,19-13,7	0-∞	0,67	0,99
TI ≥ 2	1,95	1043263171	0,41-9,33	0-∞	0,4	0,99
Prä dPmean AKS	0,99	0,96	0,95-1,02	0,89-1,04	0,46	0,3
Intraprozedural						
Prothesengröße ≤ 23	1,15	0,57	0,33-4,04	0,06-4,98	0,82	0,61
Prothesengröße ≥ 29	0,81	1,71	0,38-1,71	0,44-6,68	0,58	0,43
Prädilatation	1,18	2,9	0,54-2,57	0,24-35,07	0,68	0,4
Nachdehnung	0,66	0	0,19-2,27	0-∞	0,51	0,99
Interventionelle Reanimation	9,75	5,9	0,6-159,64	0,34-102,18	0,11	0,22
Valve-in-Valve	0	1,9	0-∞	0,18-20,14	0,99	0,59
Postprozedural*						
ANV Stad. III	3,23	7,13	0,33-31,96	1,22-41,54	0,316	**0,03**
Postintervent. neue Dialyse	3,23	10,88	0,33-31,96	1,57-75,37	0,316	**0,016**
Lebensbedrohliche Blutung	4,18	15,83	1,23-14,16	3,01-83,3	**0,02**	**0,001**
Major Blutung	1,99	0,45	0,54-7,25	0,05-3,85	0,299	0,462
Minor Blutung	1,4	0	0,62-3,16	0-∞	0,414	0,99
Neuer permanenter AV-Block	0,92	2,9	0,34-2,49	0,24-35,07	0,86	0,4
Neuer Schenkelblock	0,56	0,65	0,19-1,65	0,07-5,79	0,29	0,69
Neuer Schrittmacher/ICD	1,38	13,11	0,57-3,36	1,08-159,87	0,47	**0,04**
Myokardinfarkt	16731939,74	1043263168	0-∞	0-∞	0,99	0,99
Zerebrovaskuläres Ereignis	0	0	0-∞	0-∞	0,99	0,99
Major VASC	1,99	4,34	0,54-7,25	1,14-16,51	0,29	**0,03**
Minor VASC	1,4	0	0,62-3,16	0-∞	0,41	0,99
Medikamente						
SAPT	1,7	1,25	0,78-3,69	0,33-4,73	0,18	0,74
DAPT	2,65	2,13	0,88-7,96	0,47-9,56	0,08	0,32
OAK (Marcumar)	1,56	1,57	0,72-3,36	0,41-6,09	0,25	0,51
DOAK	0,19	0,57	0,03-1,43	0,06-4,98	0,11	0,61

Tabelle 18: **Selektierte Parameter im Rahmen der univariaten Prädiktorenanalysen im Bezug auf die postprozedurale Mortalität aus der tf und ta Kohorte** (*VARC-2-definierte zusammengesetzte Endpunkte nach 30 Tagen postprozedural)

Die Auswertung der univariaten logistischen Regressionsanalyse der tf Kohorte ergab als einzige Variable die lebensbedrohliche Blutung innerhalb 30 Tage postprozedural als signifikant (OR=4,18; p-Wert=0,02). Die Auswertungen der ta Kohorte ergaben 6 signifikante Variablen, darunter die AVK (OR=0,15; p-Wert=0,021), ein ANV im Stadium III (OR=7,13; p-Wert=0,03), eine postinterventionelle neue Dialyse (OR=10,69; p-Wert=0,016), eine lebensbedrohliche Blutung innerhalb von 30 Tagen postprozedural (OR=14,34; p-Wert=0,001), ein neuer postprozeduraler Schrittmacher/ICD (OR=13,11; p-Wert= 0,04) und die Major VASC-Komplikationen (OR=4,34; p-Wert=0,03). Eine vorhandene arterielle Verschlusskrankheit (AVK) hat einen risikosenkenden Einfluss. Die restlichen Variablen ergaben einen erhöhenden Einfluss auf die Mortalität. Die Angaben 0 oder ∞ weisen auf nicht schätzbare Werte aufgrund von Datenproblemen hin.

3.7.1.2 Multivariable logistische Regressionsanalyse und ROC-Analysen

Nachfolgend werden die Ergebnisse der multivariaten logistischen Regressionsanalyse sowie der ROC-Analysen in Bezug auf die signifikanten Parameter aus der vorherigen univariaten logistischen Regressionsanalyse dargestellt – zunächst für die tf-Kohorte, anschließend für die ta-Kohorte. Für die tf-Kohorte ergab die univariate Prädiktoranalyse lediglich eine signifikante Variable. Daher wurde keine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Modellgüte nach Nagelkerke zeigte einen R^2-Wert von 0,026, was auf eine geringe Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Anwendbarkeit hinsichtlich der Vorhersage der Mortalität durch die identifizierte signifikante Variable hinweist. Im Folgenden werden die Ergebnisse der ROC-Analyse und der AUC im Zusammenhang mit der univariaten logistischen Regressionsanalyse dargestellt, wobei die lebensbedrohliche Blutung als unabhängige Variable betrachtet wurde.

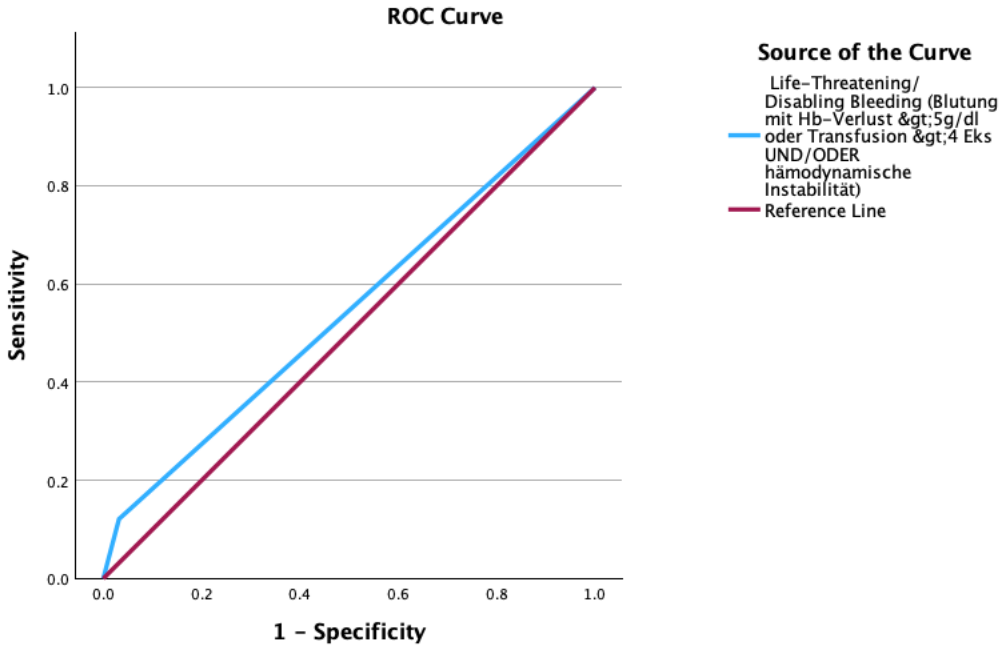


Abb. 6: **ROC-Analyse mit Anlage einer ROC-Kurve zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage der Mortalität nach tf TAVI anhand der oben genannten unabhängigen Variable** (*Life-Threatening/Disabling Bleeding* = Parameter lebensbedrohliche Blutung, *Source of the Curve*= Quelle beziehungsweise Parameter der Kurve)

Parameter	AUC
Lebensbedrohliche Blutung	0,545

Tabelle 19: **Ergebnis aus der Berechnung der AUC der ROC-Analyse in Bezug auf die mortalitätsbezogene univariate logistische Regressionsanalyse der oben genannten Variable für die tf-Kohorte**

Das Ergebnis der ROC-Analyse zeigt zunächst einen sehr kurzen, steilen Anstieg der Kurve um 0,1 auf der y-Achse, die sich anschließend der diagonalen Referenzlinie annähert. Die AUC verdeutlicht, dass die Variable lebensbedrohliche Blutungen nur einen geringen Einfluss auf das Modell zur Vorhersage der postinterventionellen Mortalität nach tf TAVI hat.

In der folgenden Tabelle sind die sechs unabhängigen Variablen aufgeführt, die sich zuvor in der univariaten Regressionsanalyse in der ta Kohorte als signifikant erwiesen haben. In den Zeilen sind von links nach rechts die parameterbezogene OR, das 95%KI sowie der jeweilige Signifikanzwert (p-Wert) dargestellt. P-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet und entsprechend schwarz hervorgehoben. Die Modellgüte nach Nagelkerke ergab einen R^2-Wert von 0,56, was als „gut“ bzw. als starker Effekt auf das Auftreten der Mortalität interpretiert werden kann.

Parameter	Koeffizient B	OR	95%KI	p-Wert
AVK	-2,375	0,093	0,008-1	0,053
ANV Stad. III	-19	0	0	1
Postintervent. neue Dialyse	22	4025921213	0	1
Lebensbedrohliche Blutung	3,3	28	1,6- 473	**0,021**
Neuer Schrittmacher/ICD	2,7	15	0,86-270	0,063
Major VASC	0,688	1,99	0,217-18	0,543

Tabelle 20: **Selektierte Parameter zur mortalitätsbezogenen logistischen Regressionsanalyse im Rahmen der multivariablen Prädiktorenanalyse in Bezug auf die ta-Kohorte**

Die Ergebnisse zeigen, dass der unabhängige Parameter lebensbedrohliche Blutung, die Wahrscheinlichkeit für die Mortalität signifikant erhöht (p-Wert=0,021). Die restlichen unabhängigen Parameter zeigten sich ohne Einfluss. Die zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Klassifizierungsmodells angelegte ROC-Kurve und die Ergebnisse aus der Berechnung der AUC werden nachfolgend dargestellt:

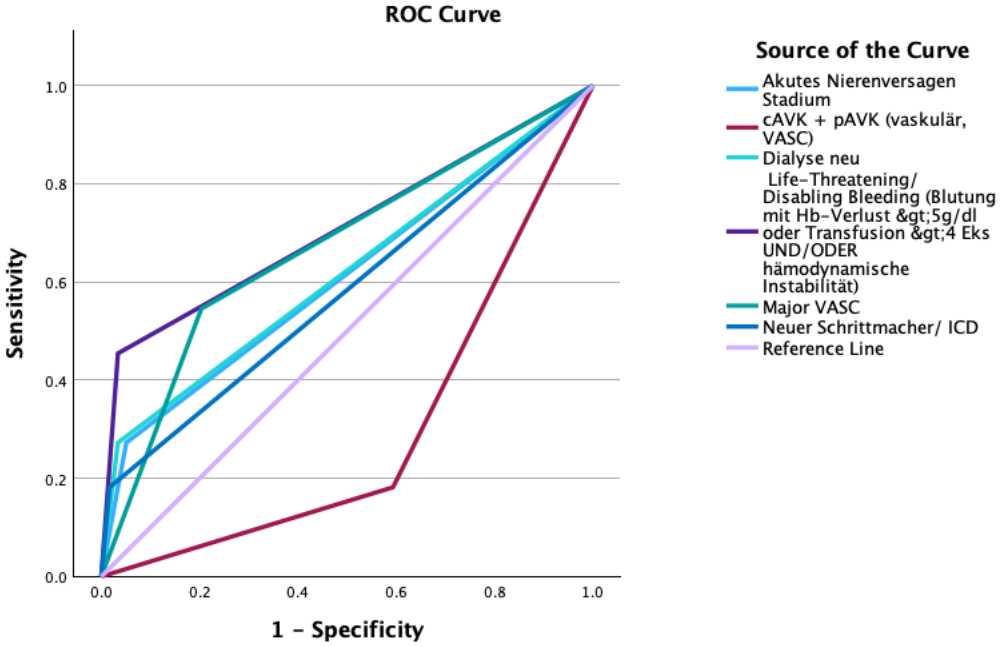


Abb. 7: **ROC-Kurven zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der multivariaten logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage der Mortalität nach ta TAVI** (*Life-Threatening/Disabling Bleeding* = Parameter lebensbedrohliche Blutung, *Source of the Curve*= Quelle beziehungsweise Parameter der Kurve)

Parameter	AUC
Lebensbedrohliche Blutungen	0,71
Neuer Schrittmacher/ICD	0,582
Postintervent. neue Dialyse	0,619
ANV III°	0,611
AVK	0,294
Major VASC	0,671

Tabelle 21: **Ergebnisse aus den Berechnungen der AUC von der ROC-Analyse in Bezug auf die mortalitätsbezogenen multivariaten logistische Regressionsanalyse der oben genannten Variablen für die ta-Kohorte**

Das Ergebnis der ROC-Analyse zeigt die unterschiedlichen Kurvenverläufe. Bezüglich der Parameter lebensbedrohliche Blutungen und major VASC zeigt sich zunächst ein steiler Kurvenverlauf, welcher sich im Verlauf der diagonalen Referenzkurve nähert. Die drei Parameter neuer Schrittmacher/ICD, ANV und postinterventionelle neue Dialyse zeigen einen niedrigeren steilen Anstieg mit anschließender Näherung der diagonalen Referenzlinie. Der Parameter AVK verläuft unterhalb der Referenzlinie. Die Ergebnisse der AUCs verdeutlichen bezüglich der Parameter lebensbedrohliche Blutungen und major Gefäßkomplikationen (major VASC), dass es sich um ein akzeptables Klassifikationsmodell im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse handelt. Die Ergebnisse der weiteren Parameter deuten eine schlechtere Leistungsfähigkeit an. Das Ergebnis der AUV für den Parameter AVK verdeutlicht, dass das Modell für die Vorhersage der postinterventionellen Mortalität nach tf TAVI im Rahmen der multivariaten logistischen Regressionsanalyse anhand des Parameters AVK nur einem Zufall entspricht.

3.7.2 Schlaganfall

3.7.2.1 Univariate logistische Regressionsanalyse

In der folgenden Tabelle sind insgesamt 42 Parameter, die aus prä-, intra- oder postprozeduralen Daten von tf TAVI oder ta TAVI stammen, aufgelistet. Die statistischen Auswertungen der univariablen Analysen für die jeweiligen Parameter bezogen auf das Auftreten eines postprozeduralen Schlaganfalls sind in der entsprechenden Zeile jeweils für die tf und die ta Kohorte aufgelistet. In den Zeilen stehen von links nach rechts die parameterbezogene OR, das KI95% für die OR, sowie der entsprechende Signifikanzwert (p-Wert). P-Werte <0,05 wurden als signifikant gewertet und entsprechend schwarz markiert.

Parameter	OR tf	OR ta	95%KI tf	95%KI ta	p-Wert tf	p-Wert ta
Vorerkrankungen						
Arterielle Hypertonie	0,89	16510138	0,11-7,18	0-∞	0,913	0,998
COPD	0,36	0	0,05-2,86	0-∞	0,335	0,997
DM	1,28	1,78	0,38-4,34	0,27-11,53	0,696	0,546
Pulmonale Hypertonie	0,63	0,8	0,2-2,04	0,13-5,11	0,444	0,813
AVK	2,8	0,2	0,88-8,9	0,02-1,85	0,082	0,155
Vorhandene KHK	2,03	1,5	0,44-9,42	0,16-14,34	0,368	0,725
Z.n. zerebrovaskulären Ereignis	2,09	1,4	0,54-8	0,14-13,86	0,238	0,774
AV-Block prä	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
LSB prä	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
RSB prä	0,52	0	0,06-4,27	0-∞	0,541	0,998
VHF prä	3,28	1,43	1-10,57	0,22-9,2	**0,047**	0,707
Voroperationen						
Z.n. OP (Bypass-OP, Herzklappen-OP, Aorta-OP)	0,45	0,54	0,06-3,57	0,06-5,04	0,451	0,587
Z.n. Myokardinfarkt	1,14	1,25	0,33-3,86	0,13-12,28	0,837	0,848
Vorhandener Schrittmacher/ICD	0	1,81	0-∞	0,18-18,31	0,998	0,614
Präoperative Echokardiographie						
LV-Funktion (mittel- bis hochgradig)	0,78	2,11	0,1-6,2	0,21-21,6	0,811	0,53
Durchschn. KÖF planimetrisch	4,05	0	0,15-105	0-4,35	0,401	0,119
AI ≥ 2	3,51	0	0,9-13,67	0-∞	0,071	0,998

MI ≥ 2	0,78	0	0,1-6,2	0-∞	0,811	0,998
MS ≥ 2	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
TI ≥ 2	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
Prä *dPmean* AKS	1	0,93	0,94-1,06	0,84-1,03	0,99	0,162
Intraprozedural						
Prothesengröße ≤23	2,37	1,58	0,49-11,3	0,16-15,81	0,282	0,696
Prothesengröße ≥29	1,43	0	0,38-5,4	0-∞	0,595	0,998
Prädilatation	2,59	45591578, 12	0,56-12	0-∞	0,224	0,998
Nachdehnung	1,39	0	0,27-6,57	0-∞	0,677	0,998
Interventionelle Reanimation	0	0	0-∞	0-∞	0,999	0,998
Valve-in-Valve	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
Postprozedural*						
ANV Stad. III	0	3,05	15478620	0,28-32,74	0,998	0,357
Postintervent.neue Dialyse	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
Lebensbedrohliche Blutung	2,24	0	0,27-18,7	0-∞	0,455	0,998
Major Blutung	0	1,25	0-∞	0,13-12,28	0,998	0,848
Minor Blutung	0,72	3,88	0,15,3,34	0,35-43,29	0,67	0,271
Neuer permanenter AV-Block	0,96	0	0,21-4,52	0-∞	0,963	0,998
Neuer Schenkelblock	0,38	0	0,05-2,97	0-∞	0,353	0,998
Neuer Schrittmacher/ICD	1,69	8	0,44-6,45	0,59-108	0,442	0,118
Myokardinfarkt	0	0	0-∞	0-∞	0,998	0,998
Major VASC	0,89	0,67	0,11-7,11	0,07-6,37	0,911	0,725
Minor VASC	0,98	18,3	0,26-3,69	2,46-136	0,972	**0,005**
Medikamente						
SAPT	0,99	1,04	0,31-3,17	0,16-6,64	0,981	0,968
DAPT	1,2	3,73	0,12-11,9	0,55-25,25	0,875	0,177
OAK (Marcumar)	2,2	0,56	0,68-7,1	0,09-3,65	0,189	0,546
DOAK	0,6	1,58	0,08-4,76	0,16-15,81	0,628	0,696

Tabelle 22: **Selektierte Parameter zur Schlaganfall-assoziierten univariablen Prädiktorenanalyse bezüglich der tf und ta Kohorte** (*VARC-2-definierte zusammengesetzte Endpunkte nach 30 Tagen postprozedural)

Die Auswertungen der tf Kohorte zeigen ein präoperatives VHF als signifikante Variable (OR=3,28; p-Wert=0,047). Die Auswertungen der ta Kohorte ergab ebenfalls mit den postoperativen minor Gefäßkomplikationen (minor VASC) Ereignissen (OR=18,3; p-Wert=0,005) eine signifikante Variable. Die minor VASC-Ereignisse nach den VARC-2 Kriterien zeigen eine Risikoerhöhung in Bezug auf das Vorkommen eines postprozeduralen Schlaganfalls. Die Angaben 0 oder ∞ weisen auf nicht schätzbare Werte aufgrund von Datenproblemen hin.

3.7.2.2 ROC-Analysen

Für die tf- und ta-Kohorte wurden keine multivariaten logistischen Regressionsanalysen durchgeführt, da jeweils nur eine signifikante Variable identifiziert wurde. Die Modellgüte nach Nagelkerke ergab einen R^2-Wert von 0,044, was auf eine geringe Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Anwendbarkeit hinsichtlich der Vorhersage eines Schlaganfalls hinweist. Nachfolgend werden die Ergebnisse der ROC-Analysen der signifikanten Variablen aus der vorherigen univariaten logistischen Regressionsanalyse dargestellt – zunächst für die tf Kohorte, anschließend für die ta Kohorte. Ergänzend dazu folgen die entsprechenden AUC-Werte.

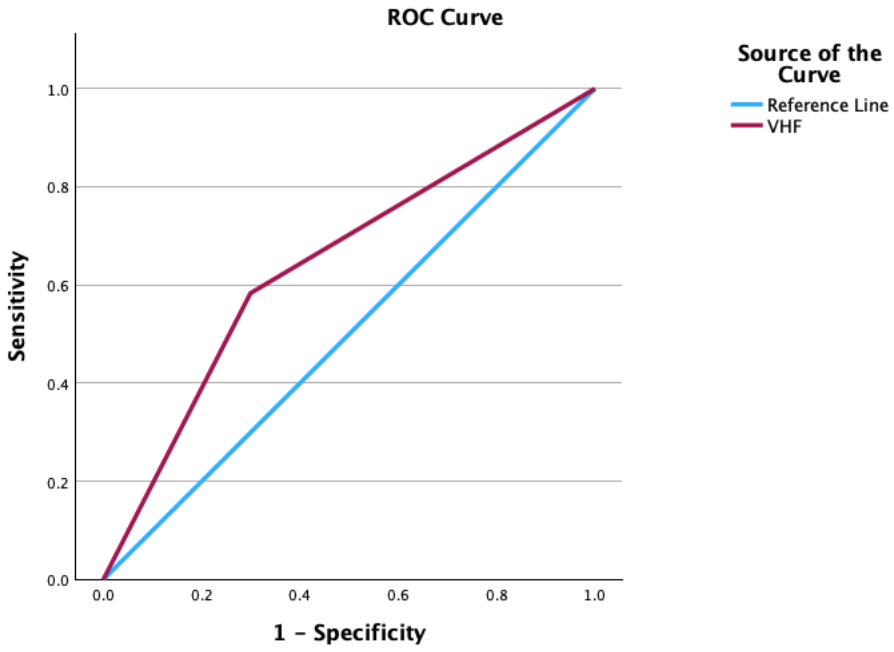


Abb. 8: **ROC-Analyse mit Anlage einer ROC-Kurve zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der univariaten logistischen Regressionsanalyse im Bezug auf ein präinterventionellen VHF zur Vorhersage eines Schlaganfalls nach tf TAVI** (*Source of the Curve*= Quelle beziehungsweise Parameter der Kurve)

Parameter	AUC
Vorhofflimmern präinterventionell	0,642

Tabelle 23: **Ergebnis aus der Berechnung der AUC der ROC in Bezug auf die schlaganfallbezogene univariate logistische Regressionsanalyse der oben genannten Variablen für die tf-Kohorte**

Das Ergebnis der ROC-Analyse zeigt sich zunächst ein steilerer Kurvenverlauf, welcher sich im Verlauf der diagonalen Referenzkurve nähert. Das Ergebnis der AUC verdeutlicht bezüglich des Klassifizierungsmodells, dass sie einen mäßigen Einfluss auf das Modell zur Vorhersage eines postinterventionellen Schlaganfalls durch ein präinterventionelles VHF nach tf TAVI hat. In Bezug auf die ta-Kohorte wurde ebenfalls keine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, da es nur eine signifikante Variable gab. Hierzu ergab die Modellgüte nach Nagelkerke einen R^2-Wert von 0,262, welches für eine schlechte Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Anwendbarkeit zur Vorhersage eines Schlaganfalls interpretiert werden kann. Im Folgenden stehen die Ergebnisse der ROC-Analyse und das Ergebnis der AUC im Bezug auf die univariate logistische Regressionsanalyse einer postprozeduralen minor VASC als unabhängige Variable.

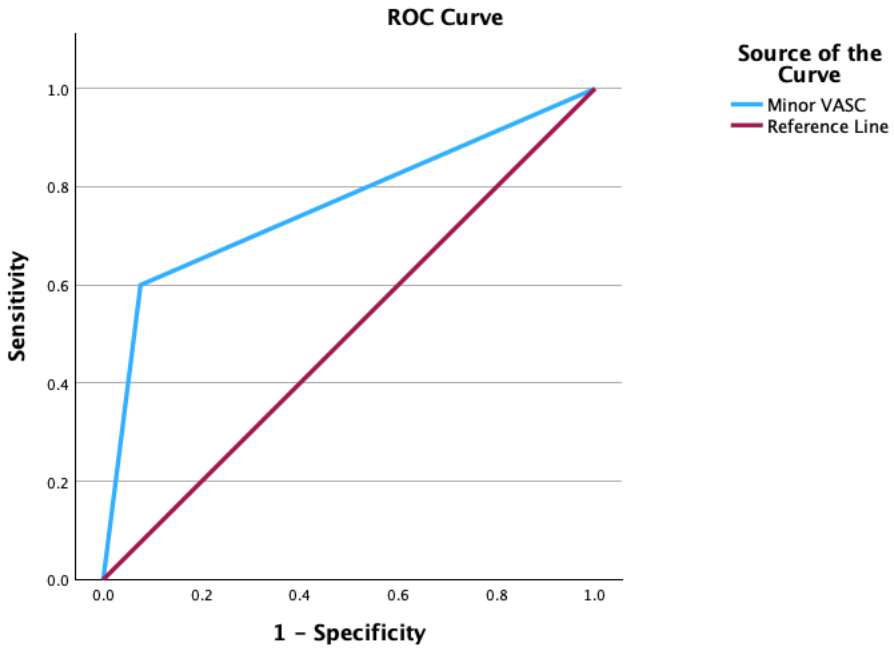


Abb. 9: **ROC-Analyse mit Anlage einer ROC-Kurve zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der univariaten logistischen Regressionsanalyse zur Vorhersage eines Schlaganfalls nach ta TAVI** (*Source of the Curve*= Quelle beziehungsweise Parameter der Kurve)

Parameter	AUC
Minor VASC	0,762

Tabelle 24: **Ergebnis aus der Berechnung der AUC der ROC für die Variable minor VASC Komplikation postprozedural in Bezug auf die schlaganfallbezogene Prädiktoranalyse in der ta-Kohorte**

Das Ergebnis der ROC-Analyse zeigt sich zunächst mit einem steilen Kurvenverlauf, welcher sich im Verlauf der diagonalen Referenzkurve nähert, jedoch nicht parallel zu ihr läuft. Das Ergebnis der AUC verdeutlicht, dass die Variable lebensbedrohliche Blutungen einen akzeptablen Einfluss auf das Modell zur Vorhersage der postinterventionellen Mortalität nach tf-TAVI hat.

3.8 PPI in Abhängigkeit der Klappenprothese

In diesem Abschnitt wird die Relation zwischen den unterschiedlichen verwendeten Klappenprothesen (SE und BE) und das Auftreten einer PPI bei tf TAVI analysiert. In der unten aufgeführten Tabelle ist die Anzahl der PPI in Bezug auf die Gesamtzahl sowie die prozentualen Anteile der jeweils verwendeten Klappenprothesen dargestellt. In die tf-Kohorte wurden insgesamt 345 Patienten einbezogen, wobei ein Patient aufgrund einer Konversion zur Chirurgie ausgeschlossen wurde. Es zeigt sich, dass unter Verwendung der selbstexpandierenden CV-Prothese die meisten PPI (28 %) erforderlich waren, während bei Anwendung der CV Evolut R die niedrigste PPI-Rate (16,05 %) beobachtet wurde.

Klappenprothese bei tf TAVI	Insgesamt verwendet im 1-Jahres-FU	Anzahl der PPI nach tf TAVI im 1-Jahres-FU
SE Klappenprothesen		
CV	105	30 (28,5 %)
CV Evolut R	137	22 (16 %)
CV Evolut Pro	33	8 (24,2 %)
BE Klappenprothesen		
SAPIEN 3	66	7 (10,6 %)
SAPIEN XT	5	0 (0 %)

Tabelle 25: **Listung der Anzahl an PPI im 1-Jahres-FU nach tf TAVI mit prozentualem Anteil im Bezug auf alle verwendeten Klappenprothesen**

Im unten aufgeführten Säulendiagramm wird der prozentuale Anteil der PPI bezüglich der jeweils verwendete Klappenprothese bei tf TAVI dargestellt.

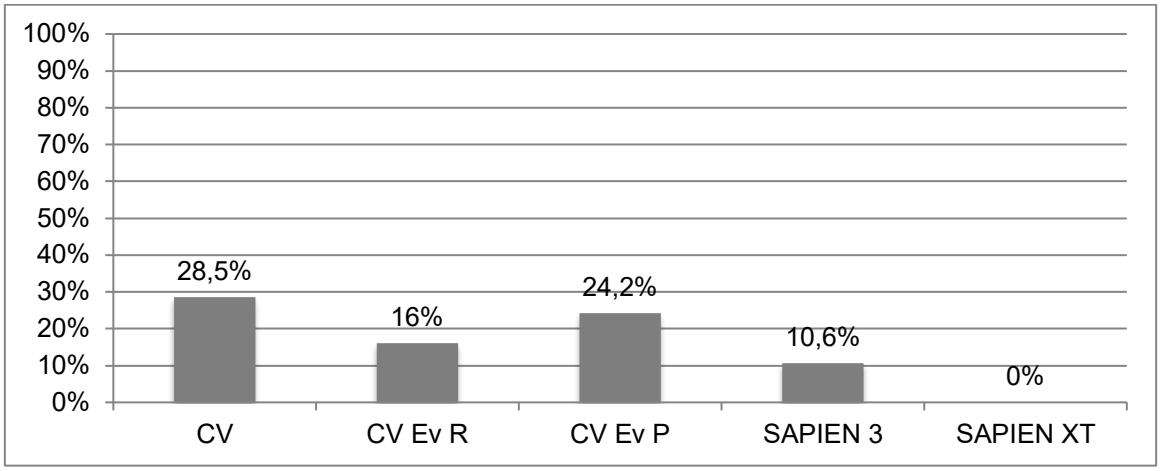


Abb. 10: **Säulendiagramm zur Abbildung des prozentualen Anteils einer PPI nach Verwendung aller unterschiedlichen Klappenprothesen nach tf TAVI**

Im unten abgebildeten Säulendiagramm wird der prozentuale Anteil der PPI im Verhältnis zu jeweils allen verwendeten SE oder BE Klappenprothesen angegeben. Hier wird ersichtlich, dass bei 275 implantierten SE Klappenprothesen 66 Patienten (24%) von einer PPI betroffen waren. Nach der Implantation von 142 BE Klappenprothesen waren es 14 Patienten (9,8 %). Die weitere Analyse ergab einen signifikanten Unterschied (p-Wert= <0,001) zwischen den beiden Prothesentypen hinsichtlich einer PPI im 1-Jahres-FU.

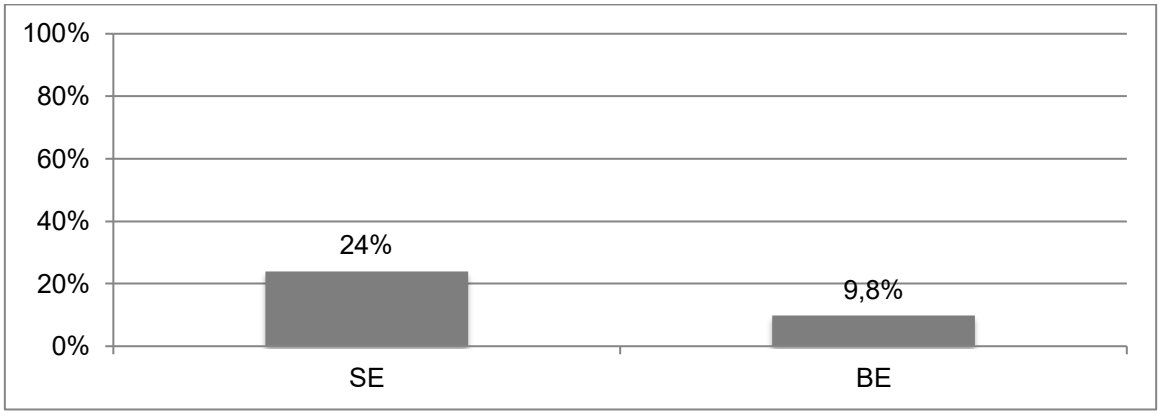


Abb. 11: **Säulendiagramm zur Abbildung der PPI nach Verwendung einer SE oder BE Klappenprothese zur TAVI**

4 Diskussion

4.1 Kohortenvergleich

Wie auch in unserer Studie zeigte sich seit dem Jahre 2009, wie auch in vorherigen Vergleichsstudien, die Anzahl an transapikal durchgeführten TAVI absteigend. Die Gründe für diese Entwicklung sind vielfältig und umfassen unter anderem die verringerten Größen der Zugangswege für die tf TAVI-Systeme und die verbesserte Genauigkeit der Computertomographie als Diagnoseinstrument. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem *STS-Score* <4 eingeschlossen. Diesbezüglich zeigte sich zwischen den beiden Kohorten kein relevanter Unterschied im Risiko für die 30-Tage Mortalität (tf:2,7 ± 0,7 vs. ta: 2,7 ± 0,8, p-Wert=0,752). Die Recherchen nach früheren Vergleichsstudien zwischen tf und ta TAVI ergaben hinsichtlich der Risikoprofile von Patientengruppen einen *STS-Score* von >4 [124]. Bekeredjian et. al verglichen das TAVI-Verfahren (transvaskulär bei 5113 und transapikal bei 943) mit der SAVR in einem Niedrigrisiko-Kollektiv anhand Daten aus dem GARY. Hierbei ergab sich in der TAVI-Kohorte ein *STS-Score* im Mittel von 2,8 ± 0,72 [141]. Dieser ähnelt dem Mittelwert unserer ta Kohorte. Im Jahr 2019 haben Schaefer et al. anhand einer unizentrischen Studie in Hamburg das tf TAVI-Verfahren mit dem SAVR bei Niedrigrisikopatienten verglichen, wobei die angegebenen *Baseline*-Charakteristika zum Vergleich mit unseren Daten herangezogen wurden [142]. Der direkte Altersvergleich zwischen unseren Kohorten verdeutlicht den Unterschied zu früheren Studien: Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten lag in beiden Gruppen unter 80 Jahren (tf: 78,4 ± 6,2; ta: 75,4 ± 7,3). Im Gegensatz dazu waren die Patienten in Hochrisiko-Kollektiven früherer Vergleichsstudien im Durchschnitt deutlich älter. So lag das mittlere Alter in der Studie von Schmyk et al. – unter Einschluss von 1000 Patienten mit intermediärem bis hohem Mortalitätsrisiko (tf: n = 587; ta: n = 413) – bei 81,5 Jahren (tf) bzw. 82,2 Jahren (ta). In der PARTNER-I-Studie von Blackstone et al. (1002 Patienten, tf: n = 501; ta: n = 501) betrug das durchschnittliche Alter 85 Jahre. In anderen Studien hingegen ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie in dieser. Bei Schaefer et al. lag das mittlere Alter in der tf TAVI-Kohorte bei 78,8 ± 7,2 und in der Studie von Bekeredjian et al. bei 78,8 ± 5,6, die in direkter Relation zu unseren Werten stehen [141, 142]. Bezüglich der geschlechtlichen Verteilung zeigte sich in unserer Auswertung in der ta Kohorte ein niedriger Anteil an weiblichen Patienten von 23,9 %, während sich in der tf Kohorte ein Anteil von 42,7 % zeigte. Weibliche Patienten machen laut Laricchia et al. in TAVI Kohorten etwa einen Anteil von 50 Prozent aus [143]. Dies schilderten Panchal et al. ebenso in der Metaanalyse zum Vergleich zwischen tf und ta TAVI in einem Hochrisiko-Kollektiv unter Einschluss von 16 Studien (2978 Patienten, tf n=1465, ta n=1,513), wobei 49,1 % auf tf Seite und 50,8 % auf ta Seite weiblich waren, oder bei Schmyk et al. mit Raten von 60,3 % vs. 51,1 % und bei Blackstone et al. 44 % vs. 46 %, wodurch sich

verdeutlicht, dass weder Frauen noch Männer durch eines der beiden TAVI-Verfahren bevorzugt behandelt werden [72, 123, 124]. In einer Vergleichsstudie zwischen einer transaortalen und ta TAVI bei Hochrisikopatienten mit ungeeigneten peripher-vaskulären Zugangsweg von Casado et al. ergaben sich in den *Baseline*-Charkateristika auf Seiten der ta TAVI-Kohorte ebenfalls eine ähnlich niedrige weibliche Patientenanzahl von 27,6 %. Begründet wird dies mit der Absicht des Chirurgen, dass die Wahrscheinlichkeit von submammilären Wundheilungsstörungen verringert wird. Die niedrige Anzahl an ta TAVI behandelten Patienten (n=47) gibt ebenso wie in unserer Auswertung Anreiz, das Verhältnis zwischen Mann und Frau in größeren Kohorten, wie in den o.g. Vergleichsstudien, zu betrachten [144]. Ferner erscheint es möglich, dass weibliche Patientinnen aus der ta Kohorte aufgrund ihres Geschlechts, das als unabhängiger Risikofaktor bei der *STS-Score* Berechnung mit einfließt, und aufgrund der ausgeprägteren Multimorbidität sowie anderen Faktoren (wie z.B. höheres Alter und einem höheren Risiko mit einem *STS-Score* >4) zugeteilt und dadurch nicht in das Niedrigrisiko-Kollektiv aufgenommen wurden [38]. Im Vergleich zur Auswertung von Schaefer et al. bezüglich des tf TAVI-Verfahren in einem Niedrigrisiko-Kollektiv zeigt sich ein weiblicher Anteil von 53,8 % [142]. Die signifikant höheren prozentualen Anteile an Vorerkrankungen wie eine pAVK, cAVK, COPD oder stattgehabte kardiale Voroperationen auf Seiten der ta Kohorte spiegeln das Verhältnis zwischen den Kohorten aus anderen Vergleichsstudien [123]. In dieser Arbeit wurde auf eine Unterscheidung zwischen pAVK und cAVK verzichtet, da durch das Vorliegen einer AVK die Inkompatibilität für eine tf TAVI und somit die Anwendung einer ta TAVI bestimmt wurden. Als Folge des erhöhten Anteils an Patienten mit Nikotinabusus innerhalb der ta Kohorte demonstrierte sich auch eine quantitative Überlegenheit hinsichtlich einer pAVK. Eine erhöhte Anzahl an COPD hat sich nicht im Zusammenhang mit einer ta TAVI gezeigt [123, 124, 128]. Im Falle einer Vorerkrankung mit DM sind in beiden unserer Kohorten 28 % der Patienten betroffen gewesen. Bei Reents et al. zeigten sich in den Vergleichsstudien zwischen den tf und ta TAVI bei Hochrisikopatienten Anteile von 33 % vs. 35 % und bei Blackstone et al. 37 % vs. 37 % [72, 128]. In der Vergleichsstudie von Biancari et al. ergaben die Ergebnisse bei Patienten mit durchschnittlich intermediären Mortalitätsrisiko 26,1 % (tf Kohorte) zu 25,1 % (ta Kohorte) [145]. In einer Analyse von Useini et al. hinsichtlich der ta TAVI bei Patienten mit einem intermediären Risiko ergab sich ein Anteil von 31 % [76]. Betrachtet man die unterschiedlichen Vergleichsstudien, ergibt sich bezüglich eines DM ein Patientenanteil-Spektrum von 25 - 37 %. Laborchemisch zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Kohorten. Auffällig waren niedrige Kreatininwerte und eine durchschnittliche Niereninsuffizienz Stadium 2 (nach KDIGO). In anderen Metaanalysen wiesen Patienten mit *STS-Score* > 4 hingegen höhere Kreatininwerte (1,3–1,4 mg/dl) und eine GFR < 60 ml/min auf [72, 126, 145], was auf das erhöhte Mortalitätsrisiko bei Multimorbidität zurückgeführt werden kann. Die geringe Patientenanzahl auf Seiten der ta Kohorte stellt eine wesentliche Einschränkung dieser Studie dar. Eine Vergleichsstudie mittels *Propensity score matching* wäre hilfreich, um einer Verzerrung der Daten entgegenzuwirken. Bezüglich einer eingeschränkten LVEF

ergaben die Auswertungen in der tf- bzw. ta-Kohorte 15% vs. 9%. Ähnlich zeigten sich bei Schaefer et al. in der Niedrigrisiko tf TAVI-Kohorte 11,4 % der Patienten mit einer mittel- bis hochgradig eingeschränkten LVEF [142]. Da andere Studien den Mittelwert der prozentual gemessenen LVEF in den Kohorten angeben, können keine Vergleiche mit unseren Daten vorgenommen werden [72, 92, 123, 141]. Durch die Daten können geringere Anteile an mittel- bis hochgradig eingeschränkter LVEF in Niedrigrisiko-Kohorten erwartet werden. Hinsichtlich der Gradienten über der AK ergaben sich vergleichsweise niedrige Mittelwerte ohne signifikanten Unterschied (tf: 35,3 ± 15,1 vs. ta: 37,7 ± 12,8) gegenüber Vergleichsstudien mit Hochrisiko-Kollektiven mit höheren mittleren Gradienten über der AK, wie bei Reents et al. mit 46 ± 15 vs 45 ± 15, bei Blackstone et al. mit 44 ± 14 vs. 44 ± 14 oder bei Biancari et al. mit 46 ± 15 vs. 49 ± 15. Auch dort zeigten sich keine signifikanten Unterschiede [72, 128, 145]. In einem Niedrigrisiko-Kollektiv von Bekeredjian et al. mit Einschluss von 6062 transvaskulären oder ta behandelten Patienten wurde ein Gradientenmittelwert von 44,06 ± 15,65 analysiert [141]. Ähnlich wie in dieser Studie zeigte sich in der Niedrigrisiko-Kohorte für eine ta TAVI von Schaefer et al. ein Gradientenmittelwert von 39,1 ± 15,1 [142]. Die Häufigkeit einer moderat bis schweren Mitralklappeninsuffizienz unterschied sich zwischen den Kohorten asymmetrisch im Vergleich zu anderen Studien: Während Schmyk et al. in einem Hochrisiko-Kollektiv ähnliche Raten fanden (tf 15 % vs. ta 11,9 %), zeigten Schaefer et al. in einem Niedrigrisiko-Kollektiv eine höhere Rate von 21,7 % bei tf bzw. ta behandelten Patienten [123, 142]. Diese Ergebnisse können mit der inkompletten Datensammlung der Patienten verbunden sein, wodurch sich ein Bedarf an weiteren Untersuchungen ergibt. Im Hinblick auf die präprozedurale echokardiografisch gemessene KÖF zeigte sich, wie auch in anderen Studien mit Niedrigrisiko-Kollektiven bei TAVI, eine durchschnittlich höhere KÖF im Vergleich zu Patientenkohorten mit einem höherem Mortalitätsrisiko, wo sich die durchschnittliche KÖF um bis zu >0,1 cm^2 niedriger zeigte [69, 128, 141, 142, 145, 146]. Intraprozedurale und postprozedurale Parameter, wie zum Beispiel die verringerte angewendete Kontrastmittelmenge sowie die verlängerte Aufenthaltsdauer auf einer ICU zur Überwachung auf Seiten der ta Kohorte gegenüber der tf Kohorte aus unserer Studie, stimmen mit den Ergebnissen anderer Vergleichsstudien überein [72, 128, 145]. Die kleinere durchschnittliche Prothesengröße in der ta Kohorte resultiert aus der nahezu ausschließlichen Verwendung BE Klappenprothese, insbesondere der Sapien-Reihe, die maximal mit einem Durchmesser von 29 mm verfügbar ist. Bezüglich der Prozedurdauer zeigten sich in anderen Vergleichstudien zwischen tf und ta TAVI unterschiedliche Ergebnisse, wobei sich die Dauer einer ta TAVI im Mittelwert in einigen Studien länger, bei Blackstone et al. ähnlich lang oder wie in der Vergleichsstudie von Ewe et al. kürzer (64 vs. 71 Minuten) zeigte [69, 72, 128, 147]. In dieser Studie ergab sich eine kürzere Prozedurdauer im Mittelwert auf Seiten der ta TAVI. Generell kann bei einer ta TAVI nicht von einer längeren Prozedurdauer ausgegangen werden, da sich in anderen Vergleichsstudien unterschiedliche Prozedurlängen in Niedrigrisiko-Kohorten bei tf TAVI mit einem Mittelwert von 60 oder 90 Minuten zeigten [92, 142]. Diese unterschiedlichen Werte können

vermutlich auf die Expertise der jeweiligen Operateure zurückgeführt werden. Aufgrund der höheren Anzahl an durchgeführten tf TAVI in Herzzentren ist ein genauer Vergleich der Prozedurdauer gegenüber einer ta TAVI derzeit nicht evaluierbar.

4.2 Follow Up Ergebnisse

4.2.1 Mortalität

In unserer Studie wurden die Mortalitätsraten nach 1, 3, 6 und 12 Monaten nach tf und ta TAVI ausgewertet und miteinander verglichen. Hinsichtlich der Mortalität nach einem Monat zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,11). Beim Vergleich der 1-Jahres Mortalität zwischen tf TAVI (9,5 %) und nach ta TAVI (16,9 %) ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied, jedoch konnte ein Trend (p=0,057) hin zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko auf Seite der ta TAVI-Kohorte beobachtet werden. Bisherige Ergebnisse aus Vergleichsstudien zu Beginn der letzten Dekade, darunter auch Daten aus deutschen, englischen und französischen Registern in Hochrisiko-Kollektiven, ergaben wiederholt, dass sich das ta Verfahren gegenüber dem tf Verfahren hinsichtlich der 30 Tage sowie der 1-Jahres Mortalität signifikant unterlegen zeigte [70, 73, 148]. Hierbei sollte beachtet werden, dass die ta Patientenkollektive von multiplen Vorerkrankungen und höherem Alter betroffen waren [66]**.** Zahlreiche andere Vergleichsstudien an Hochrisiko-Kollektiven zeigten ähnlich zu dieser Studie erhöhte Mortalitätsraten ohne Signifikanz auf Seite der ta Kohorten [126]**.** Hemann et al. zeigten anhand von Daten eines europäischen Registers ein erhöhtes frühes Sterberisiko nach ta TAVI, jedoch keinen Nachteil gegenüber dem tf TAVI-Verfahren im Langzeit-FU über einen Zeitraum von zwei Jahren [149]. Die in früheren Vergleichsstudien häufiger ausgeprägte Multimorbidität in ta-Kohorten könnte als Risikofaktor für die höhere Mortalitätsrate gelten. In der vorliegenden Studie trifft dies jedoch nicht zu, da die ta-Kohorte laut deskriptiver Statistik – mit Ausnahme der AVK – nicht signifikant multimorbider ist als die tf-Kohorte. Entscheidend im Bezug auf die Mortalitätsrate nach einer tf oder ta TAVI ist auch die jeweilige Expertise. Murashita et al. verdeutlichen in ihrer Arbeit die hohe Wahrscheinlichkeit für eine höhere Mortalität nach ta TAVI bei geringer Expertise, da sie in der Behandlung der ersten 33 Patienten eine Mortalitätsrate von 15,2 % und bei den darauffolgenden 183 Patienten nur eine Rate von 1,1 % feststellen konnten [126]**.** Daten einer unizentrischen Analyse in Leipzig von Holzhey et al. mit Einbezug von 439 ta behandelten Patienten zwischen 2006 und 2011 ergaben, dass die Kurz- und Langzeitmortalität deutlich geringer war, wenn die ersten 120 Patienten mit den darauffolgenden 120 Patienten (Patienten 121-240) verglichen wurden, obwohl letztere einen höheren ES aufwiesen [129]. Diese Daten bestätigen gegenüber früheren Veröffentlichungen den positiven Effekt der steigenden Lernkurve auf die klinischen Ergebnisse [150, 151]. So zeigen auch Schymik et al. in

Karlsruhe aus dem Jahr 2015 in einer prospektiven Langzeitstudie mit Beobachtungszeiträumen von bis zu 5 Jahren, dass sich bei der Beobachtung von 1000 Patienten, die einer ta oder tf TAVI unterzogen wurden, nach *Propensity score matching* kein signifikanter statistischer Unterschied in der Mortalität zeigte [123]. Die geringe Fallzahl in der ta Kohorte dieser Studie lässt keine präzisen Aussagen über eine mögliche Veränderung der Mortalitätsrate bei größerer Patientenzahl zu. Eine randomisierte Vergleichsstudie beider Verfahren wäre für eine genauere Bewertung sinnvoll. Angesichts der bisherigen bestehenden Evidenz und der höheren Expertise für ein tf TAVI-Verfahren ist ihre Notwendigkeit jedoch fraglich. Ein weiterer Aspekt, welcher zur Abklärung des Mortalitätsrisikos nach ta TAVI mit hinzugezogen werden könnte, ist die beobachtete postprozedurale eingeschränkte LVEF, die sich in Untersuchungen von Ribeiro et al. mit signifikant geringerer Verbesserung und einer erweiterten globalen Längsdehnung nach 6 bis 12 Monaten im Vergleich zu transaortal behandelten Patienten zeigte [152]. Wenn die höhere Mortalität bei ta TAVI auf Myokardschäden durch Ventrikulotomie zurückzuführen ist, könnten kleinere Geräte und weniger invasive, portähnliche Zugangssysteme die Ergebnisse künftig verbessern [123]. Das ta TAVI-Verfahren spielt zukünftig eine alternative Rolle bei Niedrigriskopatienten mit unzureichenden femoralen Zugangswegen, sodass weitere Untersuchungen des *Outcomes* unentbehrlich erscheinen. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass die Expertise für eine ta TAVI außerhalb von hochvolumigen Zentren vorhanden sein wird. Es ist ein Argument dafür, bestimmte Verfahren in Zentren anzuwenden, die eine Mindestanzahl dieser Eingriffe durchführen. Eine norwegische Veröffentlichung aus dem Jahre 2019 ergab, dass eine pAVK und Patienten, die durch ein ta Zugangsweg behandelt werden mussten, einen negativen Einfluss als unabhängige Risikofaktor auf die 30-Tage-Mortalität haben [153]. Unsere Daten weisen auf eine signifikant erhöhte Anzahl an pAVK bei Patienten in der ta Kohorte hin. Im Rahmen der Prädiktoranalyse hat sich allerdings nur eine univariate Assoziation gezeigt. Zusammenfassend sind unsere Auswertungen hinsichtlich der *low-risk* Kollektive nach tf oder ta TAVI nicht aussagekräftig genug, damit sie, zum Beispiel für einen Risiko-*Score*, hinzugezogen werden können. Weitere Daten von *low-risk* Kohorten sollten analysiert werden, um die Validität der oben genannten Ergebnisse zu überprüfen.

4.2.2 Schlaganfall

In unserer Studie wurde die kumulierte Inzidenz von Schlaganfällen und TIAs nach tf und ta TAVI innerhalb von 30 Tagen sowie im Verlauf von 12 Monaten postinterventionell analysiert. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zugangswegen (nach 30 Tagen: tf= 1,7 % vs ta= 4,2 %; p=0,18; nach 12 Monate: tf= 3,1 % vs. ta= 5,6 %; p=0,25). Die Schlaganfallrate im ta TAVI-Kollektiv blieb trotz der mehr als doppelt so hohen Prävalenz von vaskulären

Vorerkrankungen (cAVK und pAVK) unverändert. Athappan et al. zeigten in ihrer umfangreichen Metanalyse mit Daten aus multi- und unizentrischen Vergleichsstudien, dass die tf TAVI stets höhere prozentuale Schlaganfallraten ohne signifikante Relevanz im 30-Tage FU hat (multizentrisch: tf=1,9 - 3,0 % vs. ta= 1,1 – 2,8 %, unizentrisch: tf=3,2 - 4,8% vs. ta= 2,2 -4,8 %) [90]. Ebenso zeigte sich in der Metaanalyse von Panchal et al. mit Einschluss von 1421 tf behandelten Patienten und 1463 ta behandelten Patienten der prozentuale Anteil an Schlaganfällen im 30-Tage FU nach tf TAVI höher (tf= 3,72 % vs. ta= 3,21 %) [124]. Beide der genannten Metaanalysen bestanden aus Patientenkollektiven mit einem hohen Mortalitätsrisiko. Jedoch sollten die prozentual erhöhte Schlaganfallrate und die niedrige Patientenanzahl in der ta Kohorte kritisch betrachtet werden. Die prozentual abweichenden Schlaganfallraten beider Patientenkohorten dieser Studie könnten im Zusammenhang mit dem niedrigen Mortalitätsrisiko (*STS-Score* <4) verbunden sein. Für einen besseren Vergleich wären Metaanalysen mit FU-Daten nach einem Jahr geeignet. Zudem sollten bereits identifizierte Risikofaktoren für postinterventionelle Schlaganfälle nach TAVI berücksichtigt werden. Im Hinblick auf den gewählten Zugangsweg ergab sich im Vergleich der beiden TAVI-Verfahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Schlaganfallrisikos. In den Vergleichsstudien von Popma et al. und Mack et al. zwischen dem tf TAVI-Verfahren mit dem SAVR in Niedrigrisiko-Kohorten zeigten sich bei Patienten, die mit BE Klappenprothesen behandelt wurden, eine Rate von 1,3 % und nach Behandlung mittels SE Klappenprothesen eine Rate von 5,6 % (mit Einbezug aller aufgetretenen TIA) [92, 93]. Kumulativ ergibt sich aus den beiden Studien nach 12 Monaten bezüglich der aufgetretenen Schlaganfälle nach tf TAVI eine Rate von insgesamt 3,9 %, die der Rate der tf TAVI-Kohorte in dieser Arbeit entspricht. Eine neuere Studie aus Bochum von Useini et al. mit Fokus auf die ta TAVI bei 55 Patienten mit hohem und intermediärem Mortalitätsrisiko ergab eine relativ deckungsgleiche Schlaganfallrate von 4% [76, 154]. Weitere Untersuchungen anhand ta und tf Patientenkollektiven sind notwendig, um das Schlaganfallrisiko genauer zu evaluieren. Ebenso werden weitere Vergleichsstudien, vor allem in Niedrigrisiko-Kollektiven, benötigt. Ein weiterer Risikofaktor für einen Schlaganfall im 30-Tage-FU ist ein postinterventionell neu diagnostiziertes Vorhofflimmern [96, 97, 155, 156]. Im Vergleich zwischen den beiden Kohorten zeigte sich, dass in der ta Kohorte im 30-Tage-FU eine prozentual erhöhte Schlaganfallrate (tf=1,7 % vs. ta=4,2 %), als auch eine höhere Anzahl an neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen in Form eines Vorhofflimmerns (tf= 6,9 % vs. ta= 16,9 %) sind. Jedoch zeigten sich die prozentualen Unterschiede nicht statistisch signifikant. Dies könnte mit der niedrigen Patientenanzahl der ta Kohorte verbunden sein. Andere vorbekannte und unzuverlässige Prädiktoren, wie zum Beispiel eine längere Prozedurdauer oder eine Nachdilatation erwiesen sich im Falle unserer tf Kohorte trotz ihrer hohen Anzahl nicht als Risikofaktoren [85]. Andere Studienergebnisse aus den Jahren 2019 und 2021, welche Risikofaktoren für einen postinterventionellen Schlaganfall analysierten, bestätigen den Einfluss von DM auf die postinterventionelle Schlaganfallrate [157, 158]. Hier zeigte sich ein DM als tendenziell unabhängiger Prädiktor eines Schlaganfalls. Zur

Risikoeinschätzung eines postinterventionellen Schlaganfalls sollte ein DM hinzugezogen werden. In einer Metaanalyse von Woldendorp et al. aus Sydney, Australien zur Untersuchung von klinisch unauffälligen Hirninfarkten nach einer TAVI konnte bei 1601 Patienten eine Assoziation mit präinterventionellem DM (p=0,003), eingeschränkter Nierenfunktion sowie einer periinterventionellen Prädilatation nachgewiesen werden [159]. Die Ergebnisse erscheinen nachvollziehbar, da ein DM bekanntermaßen als Einflussfaktor für einen Schlaganfall gilt [160]. Eine präinterventionelle Karotisstenose hingegen, wovon vermehrt Patienten der ta Kohorte betroffen waren, zeigte sich ohne Einfluss auf die Schlaganfallrate. In weiteren Vergleichsstudien und einer anderen Metaanalyse zeigte sich ebenfalls kein erhöhtes Schlaganfallrisiko bei vorliegenden Karotisstenosen nach einer ta TAVI [90, 124, 126, 161]. Bereits im Jahre 2009 konnte kein signifikanter Einfluss der Karotisstenose bei ta TAVI Patienten gezeigt werden, obwohl ein Fünftel der Patienten davon betroffen waren [162]. Hatfield et al. beschäftigten sich im Jahre 2019 anhand von 1022 Studienteilnehmern mit den Prädiktoren eines postinterventionellen Schlaganfalls und analysierten, dass sowohl eine Karotisstenose als auch ein ta Zugangsweg als Prädiktoren gelten [154]. Andere Autoren hatten zuvor ähnliche Ergebnisse präsentiert [163, 164]. Miller et al. beobachteten anhand Patientendaten der PARTNER-Studie eine höhere Schlaganfallrate bei Anwendung von nicht transfemoralen Zugangswegen [165]. Denen gegenüber stehen multiple Beispiele, die gegensätzliche Resultate demonstrierten, wie in der Metanalyse von Panchal et al. im Jahre 2014, die keinen Unterschied in der Schlaganfallrate zwischen der tf und der ta TAVI zeigte, wobei sich eine hohe Anzahl an katheterassoziiierten embolischen Schlaganfällen nach einer tf TAVI ergaben [124]. Die Autoren diskutierten bereits die Rolle der Karotisstenosen in der ta Kohorte und die dadurch bedingte zerebrale Minderperfusion intraprozedural, die ursächlich für einen Schlaganfall sein könnte. Im Vergleich zu dieser Arbeit handelt es sich jedoch um ein Hochrisiko-Kollektiv. Eine aktuellere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer vorhandenen Karotisstenose (ausschließlich mit Verengungen ab 70 %) und der Schlaganfallrate nach TAVI (unabhängig vom Zugangsweg), wobei sich kein Vorteil gegenüber einer höhergradigen Stenosierung zeigte. Folglich konstatierten die Autoren, dass ein präinterventionelles AVK-Screening das Schlaganfallrisiko nicht vorhersagen kann [166]. Anders erscheinen die Ergebnisse einer Kohortenanalyse aus Pittsburgh, Pensylvania, USA aus dem Jahre 2018. Dort wurden die Schlaganfallraten bei 16 Patienten mit Karotisstenosierungen über 70 % untersucht, die im Rahmen einer TAVI (tf und ta) eine Thrombendarteriektomie erhalten haben. Daraus resultierend erlitt keiner der Patienten einen postinterventionellen Schlaganfall im 30-Tage-FU [98]. Die Rolle einer Karotisstenose bleibt unklar und benötigt weitere Untersuchungen mit neuen zukünftigen Ansätzen. Zur besseren Beurteilung und zum Vergleich beider Verfahren wäre eine Vergleichsstudie mit Patienten, die alle von einer cAVK betroffen sind, sinnvoll. Ebenso sollte eine Vergleichsstudie im Sinne eines *Propensity score matching* im Bezug auf weitere Vorerkrankungen, die

Klappenprothesenwahl und die Expertise des Operateurs erfolgen, um eine bessere Vergleichsqualität und eine gleiche Risikowahrscheinlichkeit zu erzeugen.

4.2.3 Schrittmacherimplantation

Unsere Ergebnisse heben das deutliche Risiko einer PPI nach tf TAVI im 30-Tage-FU signifikant hervor (30-Tage-FU: tf TAVI 16,7 % vs. ta TAVI 4,2 %). Denn in Hinblick auf das 1-Jahres-FU zeigt sich unter Exklusion der PPIs aus dem 30-Tage-FU kein Unterschied zwischen den beiden Verfahren (4,5 % vs. ta = 5,6 %). Ältere Vergleichsstudien zwischen tf und ta TAVI aus den Jahren 2011 und 2015 zeigen bezüglich der tf TAVI in deren 30-Tage-FU unter Anwendung von SE und BE Klappenprothesen ähnliche PPI-Raten (13,6 % und 15,7 %). Nach einer ta TAVI, die ausschließlich mittels BE Klappenprothesen durchgeführt wurden, zeigten sich ähnliche (5,6 %) und deutlich höhere (10,7 %) PPI-Raten [123, 167]. Eine chinesische Metaanalyse von Zhifang Liu et al. zeigte anhand von fünf Vergleichsstudien eine signifikant höhere PPI-Rate nach tf TAVI (13,4 % vs. 4,6 %), ohne dabei auf die Klappenprothesentypen einzugehen. [125]. Viele weitere Vergleichsstudien ermittelten die postprozeduralen PPI-Raten, jedoch ausschließlich nach Anwendung von BE Klappenprothesen. Die PPI-Raten beider Verfahren rangieren dabei von 3,4 - 7,3 %, sodass sich im 30-Tage-FU kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ. [146, 168-170]. Im Hinblick auf die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer PPI nach Anwendung einer SE Klappenprothese signalisierten unsere Ergebnisse ein signifikantes Risiko bei Anwendung einer SE Klappenprothese (24 % vs. 9,85 %). Aktuellere Ergebnisse aus 2019 von Popma et al. im Bezug auf eine tf TAVI mit SE Klappenprothesen in einem Niedrigrisiko-Kollektiv ergaben eine PPI Rate von 17,4 % [93]. Die im Folgejahr veröffentlichte Vergleichsstudie von Bisson et al. zeigte unter Einschluss von 13289 Patienten, die mit SE oder BE Klappenprothesen behandelt wurden, eine verhältnismäßig höhere PPI Rate im 30-Tage-FU als auch im weiteren FU bei Patienten, die eine SE Klappenprothese erhielten (30-Tage-FU: SE= 24,3% - 25,5% vs. BE= 20,7% – 21,9%), die sich auch als unabhängiger Prädiktor erwies [171]. Somit konkretisiert sich, dass unter Anwendung einer SE Klappenprothese bei einer tf TAVI ein höheres Risiko für eine PPI besteht. Weiterhin deutet die Analyse dieser Arbeit an, dass sich die PPI-Raten im Bezug auf die unterschiedlichen Generationen der Klappenprothesen unterscheiden. Dabei fällt auf, dass die CV Klappenprothese und die SAPIEN XT als Vorreiter der neueren Klappenprothesen ihrer Reihen deutlich geringere PPI Raten innerhalb von einem Jahr postinterventionell haben. Andere Analysen bestätigen ebenfalls unsere Ergebnisse [172, 173]. Die PPI-Rate nach TAVI stellt gegenüber der SAVR bei Niedrigrisikopatienten einen Schwachpunkt dar, der eine Optimierung des TAVI-Verfahrens zur Risikosenkung benötigt, um den jüngeren Patienten mit einer längeren Lebenserwartung als in der Hochrisikohorte zum Beispiel eine bessere Therapieoption zu ermöglichen [141, 142]. In Anbetracht der wachsenden Anzahl an TAVI-

Anwendungen bei Patienten mit niedrigem Mortalitätsrisiko bedarf es auch eine Optimierung der Risikoermittlungen für eine PPI. So können Änderungen der Erregungsausbreitung, der Herzrhythmusfunktion, eine PPI und die damit einhergehenden Einschränkungen der Lebensqualität eventuell vemieden werden. Aktuell liegen keine weiteren Vergleichsstudien zu den beiden Verfahren in Niedrigrisiko-Kollektiven vor. Für eine höhere Aussagekraft wird eine höhere Patientenanzahl in der ta Kohorte benötigt. Ferner wäre es sinnvoll, FU Untersuchungen bis zu fünf Jahre postprozedural zu beobachten, um eine höhere Aussagekraft zu erzielen.

4.3 Prädiktorenanalyse

4.3.1 Mortalität

Im Rahmen unserer Prädiktoranalysen hinsichtlich der 1-Jahres Mortalität nach tf oder ta TAVI zeigten sich unterschiedliche signifikante Parameter in den beiden Kohorten. In der univariablen logistischen Regressionsanalyse für die ausgewählten Variablen ergab sich für die tf Kohorte nur die postprozedurale lebensbedrohlichen Blutung (OR=4,18; p-Wert=0,02) als signifikante Variable. In der ta Kohorte zeigten sich 6 signifikante Variablen. Darunter die postprozedurale lebensbedrohliche Blutung (OR=15,83, p-Wert=0,001), die sich auch in der darauffolgenden multivariaten Regressionsanalyse signifikant zeigte (OR=28, p-Wert=0,021) und in der ROC-Analyse eine akzeptable Trennschärfe andeutete. Untersuchungen früherer Ergebnisse von Hochrisikopatienten aus den Jahren 2007 bis 2011, die mittels tf, ta oder anderen Zugangswegen eine TAVI erhalten haben, zeigten bereits einen relevanten Einfluss von perioperativen lebensbedrohlichen Blutungen auf die postprozedurale Mortalität [174]. In einer portugiesischen Studie mit Einschluss von 2346 Patienten, die mittels einem tf oder alternativen Zugangsweg zwischen 2007 und 2018 landesweit behandelt wurden, zeigte sich ebenfalls eine postprozedurale lebensbedrohliche Blutung als Prädiktor der Mortalität im 1-Jahres-FU [175]. Pollari et al. untersuchten das Outcome nach tf oder ta TAVI von 24 Patienten mit einer postprozeduralen schweren Thrombozytopenie (<50000/µL) im Vergleich mit Patienten ohne oder nur milder Thrombozytopenie (n=883). In der ersten Gruppe zeigten sich erwartungsgemäß vermehrte lebensbedrohliche Blutungen und damit eine signifikant erhöhte 30-Tage-Mortalität [176]. Zuvor erwiesen sich im Jahre 2015 schwere vaskuläre Komplikationen gemeinsam mit lebensbedrohlichen postprozeduralen Blutungen als die häufigsten mit der Mortalität assoziierten Komplikationen [177]. Untersuchungen hinsichtlich der prä- und postprozeduralen Thrombozytenzahlen und mögliche Ursachen für eine lebensbedrohliche Blutung sollten bei Niedrigrisiko-Kollektiven zukünftig genauer analysiert werden, um das Risiko einer Blutung besser einschätzen zu können. Auswertungen der weltweiten multizenzentrischen Studie SOURCE 3 in 2017 ergaben ähnlich zu den Analysen dieser Arbeit, dass schwere vaskuläre

Komplikationen Prädiktoren für die postinterventionelle Mortalität darstellen [178]. Die Autoren vermuteten, dass vaskuläre Komplikationen in der Vergangenheit nur selten auftraten und bei den wenigen betroffenen Patienten besser behandelt wurden [102]. Allerdings zeigte sich dieser Parameter nur in der univariaten Analyse mit statistisch signifikantem Einfluss. Weiterhin zeigte sich eine mittel- bis hochgradige Mitralklappeninsuffizienz, wie auch in früheren Analysen von Tamburino et al., in der univariaten Prädiktoranalyse signifikant [81]. Hierzu könnte man in zukünftigen Untersuchungen die Beziehung des Klappenvitiums zu anderen Vorerkrankungen oder periprozeduralen Komplikationen, die sich als Prädiktoren erwiesen haben, genauer analysieren. Eine weitere Vorerkrankung mit Einfluss auf die Mortalität scheint ein postprozedurales schweres Nierenversagen zu sein. Unsere Ergebnisse aus der univariaten Analyse der ta Kohorte zeigten ein postprozedurales ANV III als signifikant beeinflussenden Parameter. Weitere Auswertungen der weltweiten multizentrischen SOURCE 3 Studie von 1946 Patienten im Jahre 2017, die mittels einer BE SAPIEN 3 Klappenprothese behandelt wurden, zeigten eine präprozedurale Niereninsuffizienz, ein postprozedurales Nierenversagen und eine Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV) als unabhängige Mortalitätsprädiktoren [178]. Wichtig zu erwähnen wäre, dass in vorherigen Ergebnissen, das Risiko eines akuten Nierenversagens nach einer TAVI insgesamt bei 12 – 57 % liegt [179]. Tamburino et al. berichteten, dass Patienten, die durch eine tf TAVI behandelt wurden, häufiger postprozedural verstarben, wenn sie präoperativ von einer Niereninsuffizienz betroffen waren [81]. Im Bezug auf unsere Daten zeigt sich, dass es auf Seiten der tf Kohorte prozentual mehr Patienten mit einer präprozedural mittelgradig erniedrigten glomerulären Filtrationsrate gab als in der ta Kohorte. Somit lässt sich kein kausaler Zusammenhang zwischen der präoperativen Niereninsuffizienz und einem postprozeduralen Nierenversagen vermuten. Es bedarf weitere Untersuchungen zum Vergleich der beiden Verfahren. Grund für die Abweichung unserer Ergebnisse könnte durch den Vergleich mit Hochrisiko-Kohorten aus früheren Studien entstanden sein, die deutlich multimorbider als Niedrigrisikopatienten sind. Ein anderer Parameter, welcher in unserer univariaten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität zeigte, war die AVK. Diese hat in Form einer pAVK bereits einen vorbekannten Einfluss auf die postinterventionelle Mortalitätsrate. Eine Metaanalyse von Takagi et al. aus 2019 ergab unter Einschluss von mehreren multizentrischen weltweiten Daten, dass die pAVK vor allem Einfluss auf die frühe Mortalität nach einer TAVI hat – unabhängig von einem tf Zugangsweg [180]. Sie postulierten ebenfalls, dass eine pAVK das Risiko für schwere Komplikationen nach einer TAVI erhöht und dadurch mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert sei. Bezüglich einer cAVK zeigte sich bei Vella et al. eine höhere 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten, die davon betroffen waren [181]. In Zusammenschau unserer erhobenen Ergebnisse und den bereits veröffentlichten Analysen können Parameter wie ein akutes Nierenversagen und eine perioperative lebensbedrohliche Blutung die Prädiktion der postprozeduralen Mortalität prognostizieren. Wenn zukünftig weitere Studien diese Beobachtungen beweisen, könnten die genannten Parameter zur Vorhersage des Mortalitätsrisikos nach einer TAVI

bei Patienten unterschiedlicher Risikogruppen, eventuell in Form eines Scores, herangezogen werden.

4.3.2 Schlaganfall

In der Prädiktorenanalyse der 45 Parameter hinsichtlich postprozeduraler Schlaganfälle innerhalb eines Jahres zeigten sich unterschiedliche signifikante Prädiktoren für die tf- und ta-Kohorten. In der univariaten Analyse war präprozedurales Vorhofflimmern in der tf-Kohorte signifikant, während in der ta-Kohorte Minor-Gefäßkomplikationen signifikant waren. Wie bereits in früheren Studien beschrieben, zeigte auch unsere Analyse, dass prä- oder postprozedurales Vorhofflimmern ein Prädiktor für Schlaganfälle ist. Bereits 2012 wurde dies bei Hochrisikopatienten nach tf TAVI mit selbst-expandierender Klappe nachgewiesen [182]. Eine weitere Studie aus dem gleichen Jahr mit über 1000 Hochrisikopatienten bestätigte den signifikanten Einfluss des präprozeduralen Vorhofflimmerns auf postinterventionelle Schlaganfälle nach 3–24 Monaten [163]. Auch dort wurden Patienten mit SE oder BE Klappenprothesen eingeschlossen. Zudem wurde gezeigt, dass sowohl ein präprozedurales, als auch ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern, wichtige Prädiktoren für postprozedurale Schlaganfälle darstellen [97]. Schlussfolgernd wäre es sinnvoll, den Einfluss eines Vorhofflimmerns auf das postinterventionelle Schlaganfallrisiko in die präoperative Risikoevaluation mit einzubeziehen. Trotz der ähnlichen Prävalenz von Vorhofflimmern in den beiden Kohorten zeigt sich nach unserer Analyse ein signifikanter Einfluss bei Patienten der tf Kohorte. Zur besseren Einordnung dieser Ergebnisse sind größere Fallzahlen von *low-risk* Patienten mit einer ta TAVI erforderlich. Weiterhin zeigte sich in der Prädiktorenanalyse der ta Patientenkohorte, dass eine geringgradige Gefäßkomplikationen mit postprozeduralen Schlaganfällen assoziiert ist. Obwohl sich die VARC-2-Kriterien für Minor-Komplikationen primär auf den transfemoralen Zugangsweg beziehen, können auch beim transapikalen Zugang oberflächliche oder apikale Blutungen sowie kleinere Hämatome entsprechend klassifiziert werden. Eine kanadische Studie aus dem Jahre 2012 mit Einschluss von 178 Patienten, die mittels ta TAVI behandelt wurden, führte zwar keine Prädiktoranalyse hinsichtlich der Schlaganfallrate durch, berichtete jedoch von einer Rate (während des Krankenhausaufenthaltes) von 3,6 % (vs. 5,6 % in unserer Analyse) und eine Rate an vaskulären Komplikationen von 9 % (vs. 38,02 % bei uns), was deutliche Abweichungen zu unseren Ergebnissen zeigt [183]. Die Autoren weisen auf den verfahrensgebundenen Lerneffekt hin, der beim Vergleich der ersten 89 Patienten mit den darauffolgenden 89 Patienten auffiel, wodurch mit zunehmender Erfahrung die Komplikationsraten sanken - insbesondere für Blutungen (20,2 % vs. 4,7 %, p=0,04) und vaskuläre Komplikationen (14,6 % vs. 3,5 %, p=0,02). Dies verdeutlicht die Relevanz der Expertise für die TAVI und ihre Auswirkung auf die Komplikationsraten. Im Bezug auf die ta TAVI könnte es somit zukünftig bei

Niedrigrisiko-Kohorten eine bessere Alternative im Gegensatz zur tf TAVI darstellen. In anderen Studien, die Prädiktoren für Schlaganfälle nach einer TAVI analysierten, wurden die Patienten nicht mittels einer ta TAVI behandelt [184-186]. Insgesamt liegen kaum Daten zur Prädiktorenanalyse eines postinterventionellen Schlaganfalls nach einer ta TAVI vor. Zusätzlich werden mehr Daten von behandelten Niedrigrisiko-Kohorten benötigt.

5 Limitationen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse eines einzelnen Zentrums. Die Anzahl an ta TAVI behandelten Patienten ist im Gegensatz zur tf Kohorte sehr niedrig, um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen den beiden Verfahren vorzunehmen. Gerade im Bezug auf die low risk Kohorten müssen künftig weitere Studien zur Untersuchung der genannten Endpunkte nach einer TAVI vorgenommen werden. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse und der Auswertung lagen sehr wenige Studien mit Einschluss von *low-risk* Kohorten zur TAVI-Behandlung vor. Die retrospektive Natur dieser Studie beinhaltet Informationsverzerrungen, die durch intern und extern erhobenen Daten durch Dritte entstehen können. Weiterhin war es nicht möglich die Hypothesen auf dem Boden von modernsten Verfahren und heutigen Standards zu überprüfen, da während des Studienzeitraums technische Fortschritte im Bereich der Klappenprothesen stattgefunden haben und weiterhin stattfinden. Weitere Ungleichmäßigkeiten zwischen den Patientenkohorten ergeben sich wahrscheinlich aus der Entwicklung der TAVI und anderen internistischen Therapien seit der ältesten TAVI dieser Studie, die den prä- und postprozeduralen Allgemeinzustand eines Patienten beeinflussen könnten. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass unsere Ergebnisse fast nur mit Daten aus Patientenkohorten, die ein höheres Mortalitätsrisiko hatten, verglichen wurden. Diese Selektionsverzerrung sollte bis auf Weiteres kritisch betrachtet werden, bis mehrere Daten aus Niedrigrisiko-Kollektiven zur Verfügung stehen. Idealerweise sollte eine Anpassung der *Baseline*-Charakteristika in Form eines *propensity-score-matching*, um dem Selektionsbias entgegenzuwirken. Dadurch kann der Einfluss von Confounding durch beobachtete Kovarianten minimiert werden. Adversität ergibt sich ebenfalls aus der Risikoeinstufung durch den *STS-Score*, dessen Kategorisierung nur indirekt das Mortalitätsrisiko von Patienten bei tf oder ta TAVI prognostiziert. Weitere Einschränkungen entstehen durch die Nutzung von gezielten Daten aus einem einzigen Patientenregister, wodurch bei der Beurteilung einer Behandlungsmethode noch unbekannte mögliche Faktoren oder unberücksichtigte Faktoren, wie z.B. der Einfluss der unterschiedlichen Operateure und deren Lernkurve, verborgen bleiben. Zudem sollte die praktische Fähigkeit des Operateurs in Betracht gezogen werden. Hinsichtlich der tatsächlichen Rate an postprozeduralen Schlaganfällen oder transitorischen ischämischen Attacken im FU könnte bei betroffenen Patienten durch die ausgebliebene Diagnostik aufgrund einer kurzanhaltenden Symptomatik oder durch unzureichende ärztliche Abklärung aufgrund der Incompliance eines

Patienten nach dem Krankenhausaufenthalt limitiert sein. Im Falle der Prädiktorenanalyse wurde keine Subanalyse zum Vergleich des zeitlichen Auftretens der Endpunkte Mortalität und Schlaganfall durchgeführt. Somit kann nicht unterschieden werden, wie der jeweilige Prädiktor den Zeitpunkt des Auftretens einer untersuchten Komplikation nach TAVI beeinflusst. Das hier angewandte Studienmodell, in welchem nur Patienten mit schlechten peripheren Zugangswegen für eine ta TAVI ausgewählt wurden, erzeugt eine Ungleichheit zwischen den Patientenkollektiven, wodurch eventuell unbekannte Abweichungen der Resultate entstehen konnten. Ebenso sind die Ergebnisse durch die Anwendung von verschiedenen Klappengenerationen limitiert.

Besser wäre es, nur eine Klappenprothese und nur eine Größe für einen möglichst ähnlichen Vergleich anzuwenden. Zudem wäre eine randomisierte Studie zum Vergleich von tf und ta TAVI mit Patienten, die für beide Zugangswege geeignet sind, methodisch überzeugender. Durch die aktuelle Etablierung des tf Zugangswegs ist eine solche randomisierte Studie jedoch keine realistische Perspektive.

6 Literaturverzeichnis

1. Anderson, R.H., *Clinical anatomy of the aortic root.* Heart, 2000. **84**(6): p. 670-3.
2. Charitos, E.I. and H.H. Sievers, *Anatomy of the aortic root: implications for valve-sparing surgery.* Ann Cardiothorac Surg, 2013. **2**(1): p. 53-6.
3. 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.
4. Sutton, J.P., 3rd, S.Y. Ho, and R.H. Anderson, *The forgotten interleaflet triangles: a review of the surgical anatomy of the aortic valve.* Ann Thorac Surg, 1995. **59**(2): p. 419-27.
5. Buser, M. *Schwere symptomatische Aortenstenose*. [PDF] 2012 Ausgabe Nr. 2012/14-15].
6. Stachon, P., et al., *Risk-Adjusted Comparison of In-Hospital Outcomes of Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement.* J Am Heart Assoc, 2019. **8**(7): p. e011504.
7. Iung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of valvular heart disease in the adult.* Nat Rev Cardiol, 2011. **8**(3): p. 162-72.
8. Laudari, S. and G. Subramanyam, *A study of spectrum of rheumatic heart disease in a tertiary care hospital in Central Nepal.* Int J Cardiol Heart Vasc, 2017. **15**: p. 26-30.
9. *Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur*. 2019; Available from: https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur (Zugriffsdatum: 26.2.2021)
10. Thomas C., R.L., Pedro T.T, *Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen. Teil 2. Behandlung*, in *Schweizer Med Forum*. 2006: Semantic Scholar.
11. Horstkotte, D. and F. Loogen, *The natural history of aortic valve stenosis.* Eur Heart J, 1988. **9 Suppl E**: p. 57-64.
12. Sawaya, F., et al., *Aortic stenosis: a contemporary review.* Am J Med Sci, 2012. **343**(6): p. 490-6.
13. Cowell, S.J., et al., *Calcific aortic stenosis: same old story?* Age Ageing, 2004. **33**(6): p. 538-44.
14. Carita, P., et al., *Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications.* J Geriatr Cardiol, 2016. **13**(6): p. 489-98.
15. Wallby, L., et al., *Inflammatory Characteristics of Stenotic Aortic Valves: A Comparison between Rheumatic and Nonrheumatic Aortic Stenosis.* Cardiol Res Pract, 2013. **2013**: p. 895215.
16. Wang, L., et al., *Bicuspid Aortic Valve: A Review of its Genetics and Clinical Significance.* J Heart Valve Dis, 2016. **25**(5): p. 568-573.
17. Pohle, K., et al., *Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors.* Circulation, 2001. **104**(16): p. 1927-32.
18. Wagner, S. and A. Selzer, *Patterns of progression of aortic stenosis: a longitudinal hemodynamic study.* Circulation, 1982. **65**(4): p. 709-12.
19. Ross, J., Jr. and E. Braunwald, *Aortic stenosis.* Circulation, 1968. **38**(1 Suppl): p. 61-7.
20. Vahanian, A., et al., *Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European*

Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **42**(4): p. S1-44.
21. Mitarbeiter, G.H.u., *Innere Medizin*. 2017.
22. al., T.B.e., *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie.* Clinical Research in Cardiology Supplements, 2009. **4**: p. 3-51.
23. Garcia, D., et al., *Discrepancies between catheter and Doppler estimates of valve effective orifice area can be predicted from the pressure recovery phenomenon: practical implications with regard to quantification of aortic stenosis severity.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(3): p. 435-42.
24. Thomas Böhmeke, A.S., *Checkliste Echokardiogaphie*. Vol. 5. 2015: Thieme. 200.
25. P, Z., *Klappenestenosen.* Austrian Journal of Cardiology, 2014: p. 29-37.
26. Bernard, Y., et al., *Planimetry of aortic valve area using multiplane transoesophageal echocardiography is not a reliable method for assessing severity of aortic stenosis.* Heart, 1997. **78**(1): p. 68-73.
27. 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.
28. al., S.U.e., *Perkutane Aortenklappenimplantation*, in *Die Kardiologie*. 2010, Springer Link. p. 135-148.
29. Hoffmann, R., Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie—Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie R. H. Strasser, D. Andresen, F. de Haan, G. Ertl, H. Mudra, A. Osterspey, H. J. Trappe, K. Werdan, *Positionspapier zu Qualitätsstandards in der Echokardiographie*, in *Zeitschrift für Kardiologie*. 2004, Springer Link. p. 975-986.
30. Nishimura, R.A., et al., *2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(22): p. 2438-88.
31. Baumgartner, H., et al., *Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice.* J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(1): p. 1-23; quiz 101-2.
32. J Turina, O.H., F Sepulcri, H P Krayenbuehl, *Spontaneous course of aortic valve disease.* European Heart Journal, 1987. **8**(5).
33. Iung, B. and A. Vahanian, *Epidemiology of acquired valvular heart disease.* Can J Cardiol, 2014. **30**(9): p. 962-70.
34. Nashef, S.A., et al., *European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE).* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **16**(1): p. 9-13.
35. Roques, F., et al., *Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(6): p. 816-22; discussion 822-3.
36. Stahli, B.E., et al., *Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores.* Cardiology, 2013. **126**(1): p. 15-23.
37. Wendt, D., et al., *Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(2): p. 468-74; discussion 474-5.
38. O'Brien, S.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S23-42.

39. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S2-22.
40. Shahian, D.M., et al., *The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery.* Ann Thorac Surg, 2009. **88**(1 Suppl): p. S43-62.
41. Arsalan, M., et al., *TAVI risk scoring using established versus new scoring systems: role of the new STS/ACC model.* EuroIntervention, 2018. **13**(13): p. 1520-1526.
42. Silaschi, M., et al., *Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools.* Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **63**(6): p. 472-8.
43. Holmes, D.R., Jr., et al., *2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(13): p. 1200-54.
44. Kofler, M., et al., *EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2018. **26**(3): p. 413-419.
45. ; Available from: http://www.euroscore.org/calc.html & http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate (Zugriffsdatum: 17.11.2021)
46. Rossebo, A.B., et al., *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis.* N Engl J Med, 2008. **359**(13): p. 1343-56.
47. Chan, K.L., et al., *Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial.* Circulation, 2010. **121**(2): p. 306-14.
48. Cowell, S.J., et al., *A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis.* N Engl J Med, 2005. **352**(23): p. 2389-97.
49. Capoulade, R., et al., *Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(11): p. 1236-1246.
50. Thanassoulis, G., et al., *Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis.* N Engl J Med, 2013. **368**(6): p. 503-12.
51. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
52. ·, K.-H.K.S.B.H.E.S.E., C.F.H.M.H.N.H.T. ·, and H.T.G.W.-G.T. Walther, *Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesell schaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aorten klappenimplantation (TAVI) 2020*, in *Der Kardiologe*. 2020.
53. Nishimura, R.A., D.R. Holmes, Jr., and G.S. Reeder, *Percutaneous balloon valvuloplasty.* Mayo Clin Proc, 1990. **65**(2): p. 198-220.
54. Lieberman, E.B., et al., *Balloon aortic valvuloplasty in adults: failure of procedure to improve long-term survival.* J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(6): p. 1522-8.
55. Bonhoeffer, P., et al., *Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction.* Lancet, 2000. **356**(9239): p. 1403-5.
56. Cribier, A., et al., *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description.* Circulation, 2002. **106**(24): p. 3006-8.

57. Hanzel, G.S., et al., *Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis.* Catheter Cardiovasc Interv, 2005. **64**(3): p. 322-6.
58. Cribier, A., *Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey.* Arch Cardiovasc Dis, 2012. **105**(3): p. 146-52.
59. 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.
60. 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.
61. Baumgartner, H., et al., *2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease.* Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2739-2791.
62. Cribier, A., *Historical perspective: 10th year anniversary of TAVI.* EuroIntervention, 2012. **8 Suppl Q**: p. Q15-7.
63. Adams, D.H., et al., *Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis.* N Engl J Med, 2014. **370**(19): p. 1790-8.
64. Möllmann H., F.C., *32. Deutscher Herzbericht 2020*. 2021. p. 81.
65. 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.
66. Biasco, L., et al., *Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes.* Front Cardiovasc Med, 2018. **5**: p. 88.
67. Eltchaninoff, H., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: technical aspects, results and indications.* Arch Cardiovasc Dis, 2008. **101**(2): p. 126-32.
68. Cribier, A., et al., *Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience.* J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(6): p. 1214-23.
69. Bleiziffer, S., et al., *Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. **138**(5): p. 1073-80.
70. Gilard, M., et al., *Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients.* N Engl J Med, 2012. **366**(18): p. 1705-15.
71. D'Onofrio, A., et al., *Medium term outcomes of transapical aortic valve implantation: results from the Italian Registry of Trans-Apical Aortic Valve Implantation.* Ann Thorac Surg, 2013. **96**(3): p. 830-5; discussion 836.
72. 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.
73. Mohr, F.W., et al., *The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease.* Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **46**(5): p. 808-16.
74. 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.
75. Kempfert, J., et al., *Transapical aortic valve implantation: therapy of choice for patients with aortic stenosis and porcelain aorta?* Ann Thorac Surg, 2010. **90**(5): p. 1457-61.
76. Useini, D., et al., *Transapical transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic diseases.* Eur J Cardiothorac Surg, 2021. **59**(6): p. 1174-1181.
77. Kodali, S., et al., *Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis.* Eur Heart J, 2016. **37**(28): p. 2252-62.

78. Krasopoulos, G., et al., *European real world trans-catheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis of European national registries.* J Cardiothorac Surg, 2016. **11**(1): p. 159.
79. Xuebiao Li, M.K., Daming Jiang, Aiqiang Dong, *Comparison 30-day clinical complications between transfemoral versus transapical aortic valve replacement for aortic stenosis: a meta-analysis review.* Journal of cardiothoracic surgery, 2013.
80. Chakos, A., et al., *Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond.* Ann Cardiothorac Surg, 2017. **6**(5): p. 432-443.
81. Tamburino, C., et al., *Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis.* Circulation, 2011. **123**(3): p. 299-308.
82. 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.
83. Mach, M., et al., *Impact of COPD on Outcome in Patients Undergoing Transfemoral versus Transapical TAVI.* Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **67**(4): p. 251-256.
84. Davlouros, P.A., et al., *Transcatheter aortic valve replacement and stroke: a comprehensive review.* J Geriatr Cardiol, 2018. **15**(1): p. 95-104.
85. Kapadia, S., et al., *Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves).* Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(9).
86. Barbanti, M., et al., *Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis.* Int J Cardiol, 2017. **245**: p. 83-89.
87. Hauville, C., et al., *Clinical and silent stroke following aortic valve surgery and transcatheter aortic valve implantation.* Cardiovasc Revasc Med, 2012. **13**(2): p. 133-40.
88. Eggebrecht, H., et al., *Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients.* EuroIntervention, 2012. **8**(1): p. 129-38.
89. Gaasch, W.H. and R.S. D'Agostino, *Transcatheter aortic valve implantation: The transfemoral versus the transapical approach.* Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(2): p. 200-5.
90. Athappan, G., et al., *Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature.* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(20): p. 2101-2110.
91. Kapadia, S.R., et al., *Stroke After Surgical Versus Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial.* J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(20): p. 2415-2426.
92. 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.
93. 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.
94. Werner, N., et al., *Incidence and Clinical Impact of Stroke Complicating Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the German TAVI Registry.* Catheter Cardiovasc Interv, 2016. **88**(4): p. 644-653.

95. Muralidharan, A., et al., *Meta-Analysis of Perioperative Stroke and Mortality in Transcatheter Aortic Valve Implantation.* Am J Cardiol, 2016. **118**(7): p. 1031-45.
96. Di Pasquale, G., G.V. Coutsoumbas, and S. Zagnoni, *Risk of stroke after transcatheter prosthetic aortic valve implant with aortic bioprosthesis: subclinical thrombosis and possible therapeutic implications.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2018. **19 Suppl 1**: p. e46-e49.
97. Mastoris, I., et al., *Stroke after transcatheter aortic valve replacement: incidence, risk factors, prognosis, and preventive strategies.* Clin Cardiol, 2014. **37**(12): p. 756-64.
98. Moraca, R.J., et al., *Combined carotid endarterectomy and transcatheter aortic valve replacement: Technique and outcomes.* J Card Surg, 2018. **33**(5): p. 265-269.
99. van der Boon, R.M., et al., *New conduction abnormalities after TAVI--frequency and causes.* Nat Rev Cardiol, 2012. **9**(8): p. 454-63.
100. Vernooy, K., et al., *Left bundle branch block induces ventricular remodelling and functional septal hypoperfusion.* Eur Heart J, 2005. **26**(1): p. 91-8.
101. Siontis, G.C., et al., *Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(2): p. 129-40.
102. Wendler, O., et al., *SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve.* Circulation, 2017. **135**(12): p. 1123-1132.
103. Toggweiler, S. and R. Kobza, *Pacemaker implantation after transcatheter aortic valve: why is this still happening?* J Thorac Dis, 2018. **10**(Suppl 30): p. S3614-S3619.
104. Webb, J., et al., *Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve.* J Am Coll Cardiol, 2014. **64**(21): p. 2235-43.
105. Murray, M.I., et al., *First experience with the new generation Edwards Sapien 3 aortic bioprosthesis: procedural results and short term outcome.* J Interv Cardiol, 2015. **28**(1): p. 109-16.
106. Tarantini, G., et al., *Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve.* EuroIntervention, 2015. **11**(3): p. 343-50.
107. Munoz-Garcia, A.J., et al., *Factors predicting and having an impact on the need for a permanent pacemaker after CoreValve prosthesis implantation using the new Accutrak delivery catheter system.* JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 533-539.
108. Husser, O., et al., *Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(3): p. 244-254.
109. Roten, L., et al., *Incidence and predictors of atrioventricular conduction impairment after transcatheter aortic valve implantation.* Am J Cardiol, 2010. **106**(10): p. 1473-80.
110. Maan, A., et al., *Incidence and Predictors of Pacemaker Implantation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement.* Pacing Clin Electrophysiol, 2015. **38**(7): p. 878-86.
111. Banerjee, K.e.a., *Meta-analysis of the Impact of Avoiding Balloon Predilation in Transcatheter Aortic Valve Implantation.* The American Journal of Cardiology, 2018. **122**(3): p. 477-482.
112. Kapadia, S.e.a., *Lessons learned from balloon aortic valvuloplasty experience from the pre-transcatheter aortic valve implantation era.* Journal of interventional cardiology, 2010: p. 499-508.

113. Zhang, Y., et al., *Small balloon strategy associated with low pacemaker implantation rate after self-expanding transcatheter valve implantation.* World J Emerg Med, 2021. **12**(1): p. 48-53.
114. Lange, P.e.a., *Reduction of pacemaker implantation rates after CoreValve® implantation by moderate pre-dilatation.* EuroIntervention, 2014.
115. Kiani, S.e.a., *Development of a Risk Score to Predict New Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement.* JACC. Cardiovascular Interventions, 2019: p. 2133-2142.
116. Rodes-Cabau, J., et al., *Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25): p. 2349-2359.
117. Werner, N., et al., *Patients at Intermediate Surgical Risk Undergoing Isolated Interventional or Surgical Aortic Valve Implantation for Severe Symptomatic Aortic Valve Stenosis.* Circulation, 2018. **138**(23): p. 2611-2623.
118. Kliger, C., et al., *Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure.* Eur Heart J, 2013. **34**(9): p. 638-49.
119. Duncan, B.F., et al., *Paravalvular regurgitation after conventional aortic and mitral valve replacement: A benchmark for alternative approaches.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **150**(4): p. 860-8 e1.
120. Saia, F., et al., *Long-term outcomes of percutaneous paravalvular regurgitation closure after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter experience.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(5): p. 681-8.
121. Sinning, J.M., et al., *Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(1): p. 11-20.
122. 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.
123. 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).
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Kowalski, M., et al., *Transcatheter aortic valve implantation at a high-volume center: the Bad Rothenfelde experience.* Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2017. **14**(4): p. 215-224.
128. 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.
129. Holzhey, D.M., et al., *Transapical aortic valve implantation - The Leipzig experience.* Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(2): p. 129-37.

130. Schymik, G., et al., *Acute and late outcomes of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at high- and low-surgical risk.* J Interv Cardiol, 2012. **25**(4): p. 364-74.
131. Thyregod, H.G., et al., *Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial.* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(20): p. 2184-94.
132. FDA, *FDA expands indication for several transcatheter heart valves to patients at low risk for death or major complications associated with open-heart surgery*. 2019, U.S. Food & Drug Administration.
133. Murdock, J.E., H.A. Jensen, and V.H. Thourani, *Nontransfemoral Approaches to Transcatheter Aortic Valve Replacement.* Interv Cardiol Clin, 2015. **4**(1): p. 95-105.
134. Leon, M.B., et al., *Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium.* Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 205-17.
135. Kappetein, A.P., et al., *Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document.* Eur Heart J, 2012. **33**(19): p. 2403-18.
136. Genereux, P., et al., *Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies.* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(25): p. 2317-26.
137. Ikeda, K., M. Ho, and M. Kawahara, *Valve Academic Research Consortium Consensus report: the pharmaceutical and medical devices agency perspective.* J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(7): p. 777.
138. Orvin, K., et al., *Usefulness of the CHA2DS2-VASc Score to Predict Outcome in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation.* Am J Cardiol, 2018. **121**(2): p. 241-248.
139. Pisters, R., et al., *A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.* Chest, 2010. **138**(5): p. 1093-100.
140. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
141. Bekeredjian, R., et al., *Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY).* Eur Heart J, 2019. **40**(17): p. 1323-1330.
142. Schaefer, A., et al., *Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in low-risk patients: a propensity score-matched analysis.* Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(6): p. 1131-1139.
143. Laricchia, A., et al., *Sex and Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact of Female Sex on Clinical Outcomes.* Interv Cardiol, 2019. **14**(3): p. 137-141.
144. Casado, A.P., et al., *Midterm outcomes of transaortic and transapical TAVI in patients with unsuitable vascular anatomy for femoral access: A propensity score inverse probability weight study.* J Card Surg, 2021. **36**(3): p. 872-878.
145. 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.

146. Himbert, D., et al., *Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(4): p. 303-11.
147. Ewe, S.H., et al., *Outcomes after transcatheter aortic valve implantation: transfemoral versus transapical approach.* Ann Thorac Surg, 2011. **92**(4): p. 1244-51.
148. Blackman, D.J., et al., *Do outcomes from transcatheter aortic valve implantation vary according to access route and valve type? The UK TAVI Registry.* J Interv Cardiol, 2014. **27**(1): p. 86-95.
149. Hemmann, K., et al., *The STS score is the strongest predictor of long-term survival following transcatheter aortic valve implantation, whereas access route (transapical versus transfemoral) has no predictive value beyond the periprocedural phase.* Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013. **17**(2): p. 359-64.
150. Wendt, D., et al., *[Experience and learning curve with transapical aortic valve implantation].* Herz, 2009. **34**(5): p. 388-97.
151. Wendler, O., et al., *The SOURCE Registry: what is the learning curve in trans-apical aortic valve implantation?* Eur J Cardiothorac Surg, 2011. **39**(6): p. 853-9; discussion 859-60.
152. Ribeiro, H.B., et al., *Myocardial Injury After Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement.* Ann Thorac Surg, 2015. **99**(6): p. 2001-9.
153. Kjonas, D., et al., *Predictors of early mortality after transcatheter aortic valve implantation.* Open Heart, 2019. **6**(1): p. e000936.
154. Hatfield, S.A., et al., *Predictors and outcomes of stroke after transcatheter aortic valve replacement.* J Card Surg, 2020. **35**(1): p. 21-27.
155. Kontogeorgos, S., et al., *Prevalence and risk factors of aortic stenosis and aortic sclerosis: a 21-year follow-up of middle-aged men.* Scand Cardiovasc J, 2020. **54**(2): p. 115-123.
156. Erdoes, G., et al., *Transcranial Doppler-detected cerebral embolic load during transcatheter aortic valve implantation.* Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 778-83; discussion 783-4.
157. Bjursten, H., B. Norrving, and S. Ragnarsson, *Late stroke after transcatheter aortic valve replacement: a nationwide study.* Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 9593.
158. Vlastra, W., et al., *Predictors, Incidence, and Outcomes of Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation Complicated by Stroke.* Circ Cardiovasc Interv, 2019. **12**(3): p. e007546.
159. Woldendorp, K., et al., *Silent brain infarcts and early cognitive outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2021. **42**(10): p. 1004-1015.
160. Shukla, V., et al., *Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective.* J Neuroinflammation, 2017. **14**(1): p. 21.
161. Rodes-Cabau, J., et al., *Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches.* J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(1): p. 18-28.
162. Bleiziffer, S., et al., *Results of percutaneous and transapical transcatheter aortic valve implantation performed by a surgical team.* Eur J Cardiothorac Surg, 2009. **35**(4): p. 615-20; discussion 620-1.
163. Nombela-Franco, L., et al., *Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation.* Circulation, 2012. **126**(25): p. 3041-53.

164. Kleiman, N.S., et al., *Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials.* Circ Cardiovasc Interv, 2016. **9**(9).
165. Miller, D.C., et al., *Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2012. **143**(4): p. 832-843 e13.
166. St Hilaire, C., et al., *Carotid Duplex Poorly Predicts Stroke Risk During Transcatheter Aortic Valve Replacement.* Ann Vasc Surg, 2022. **84**: p. 107-113.
167. Eltchaninoff, H., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry.* Eur Heart J, 2011. **32**(2): p. 191-7.
168. Thomas, M., et al., *Thirty-day results of the SAPIEN aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) Registry: A European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve.* Circulation, 2010. **122**(1): p. 62-9.
169. Dworakowski, R., et al., *Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis-a new paradigm for multidisciplinary intervention: a prospective cohort study.* Am Heart J, 2010. **160**(2): p. 237-43.
170. Gurvitch, R., et al., *Transcatheter aortic valve implantation: lessons from the learning curve of the first 270 high-risk patients.* Catheter Cardiovasc Interv, 2011. **78**(7): p. 977-84.
171. Bisson, A., et al., *Pacemaker Implantation After Balloon- or Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis.* J Am Heart Assoc, 2020. **9**(9): p. e015896.
172. Stachon, P., et al., *In-hospital outcomes of self-expanding and balloon-expandable transcatheter heart valves in Germany.* Clin Res Cardiol, 2021. **110**(12): p. 1977-1982.
173. Fadahunsi, O.O., et al., *Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(21): p. 2189-2199.
174. Pilgrim, T., et al., *Transcatheter aortic valve implantation and bleeding: incidence, predictors and prognosis.* J Thromb Thrombolysis, 2013. **35**(4): p. 456-62.
175. Guerreiro, C., et al., *Short and long-term clinical impact of transcatheter aortic valve implantation in Portugal according to different access routes: Data from the Portuguese National Registry of TAVI.* Rev Port Cardiol (Engl Ed), 2020. **39**(12): p. 705-717.
176. Pollari, F., et al., *A New Definition of Thrombocytopenia Following Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence, Outcome, and Predictors.* J Cardiovasc Dev Dis, 2022. **9**(11).
177. Schymik, G., et al., *European experience with the second-generation Edwards SAPIEN XT transcatheter heart valve in patients with severe aortic stenosis: 1-year outcomes from the SOURCE XT Registry.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(5): p. 657-69.
178. Wendler, O., et al., *SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve.* Eur Heart J, 2017. **38**(36): p. 2717-2726.
179. Bagur, R., et al., *Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement.* Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 865-74.

180. Takagi, H., et al., *Meta-analysis of prognostic impact of peripheral arterial disease on mortality after transcatheter aortic valve implantation.* J Cardiovasc Surg (Torino), 2019. **60**(6): p. 723-732.
181. Vella, A., et al., *Meta-Analysis of the Prognostic Significance of Carotid Artery Stenosis in Patients Who Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation.* Am J Cardiol, 2023. **200**: p. 225-231.
182. Nuis, R.J., et al., *Frequency and causes of stroke during or after transcatheter aortic valve implantation.* Am J Cardiol, 2012. **109**(11): p. 1637-43.
183. Higgins, J., et al., *Transapical aortic valve implantation: The Vancouver experience.* Ann Cardiothorac Surg, 2012. **1**(2): p. 138-44.
184. Aurigemma, C., et al., *Impact of vascular complications after transcatheter aortic valve implantation. VASC-OBSERVANT II sub-study.* Catheter Cardiovasc Interv, 2023. **102**(2): p. 381-391.
185. Berkovitch, A., et al., *Clinical Predictors for Procedural Stroke and Implications for Embolic Protection Devices during TAVR: Results from the Multicenter Transcatheter Aortic Valve Replacement In-Hospital Stroke (TASK) Study.* J Pers Med, 2022. **12**(7).
186. Castelo, A., et al., *Outcomes and predictors of periprocedural stroke after transcatheter aortic valve implantation.* J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023. **32**(5): p. 107054.

Danksagung

Die Entstehung dieser Dissertation wurde von einigen Menschen begleitet, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Zeus (Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie) und Frau Prof. Dr. med. Veulemans (Helios Klinikum Siegburg, Klinik für Kardiologie, Rhythmologie und Angiologie) für die engagierte Betreuung, das entgegengebrachte Vertrauen und die kontinuierliche Unterstützung während des gesamten Promotionszeitraums.

Ich danke meinen ehemaligen Mitgliedern aus der Arbeitsgruppe für den gemeinsamen Austausch, die hilfreichen Anregungen und die kollegiale Unterstützung während meiner Promotion.

Ich danke dem Team der Medical Research School der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die zuverlässige Unterstützung und die kompetente Beratung in organisatorischen Angelegenheiten.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinem Bruder und vor allem meiner Ehefrau, die mich während der gesamten Promotion mit Geduld, Verständnis und großem Rückhalt begleitet haben. Ihre Ermutigung, ihre Zuversicht und ihre Unterstützung – gerade in schwierigen Phasen – haben entscheidend dazu beigetragen, dass ich diese Dissertation erfolgreich abschließen konnte.