

**Klinik für Herzchirurgie**

Direktor: Prof. Dr. med. Gustav Steinhoff

Direktor (kommissarisch): Dr. med. Bernd Westphal

Medizinische Fakultät der Universität Rostock

**Risikostratifizierung vor transapikaler  
transkatheter Aortenklappenimplantation**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von Andrea Bergter, geb. am 03.01.1985 in Krefeld

aus Rostock

Rostock, 2017

Dekan: Prof. Dr. med. univ. E. C. Reisinger

**Gutachter:**

PD Dr. med. Alexander Kaminski, Universitätsmedizin Rostock, Herzchirurgie

Prof. Dr. med. Hüseyin Ince, Universitätsmedizin Rostock, Kardiologie

Prof. Dr. med. Hans-Georg Wollert, Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabeteszentrum

**Jahr der Einreichung:** 2017

**Jahr der Verteidigung:** 2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1 Übersicht .....	5
1.2 Aortenklappenstenose .....	7
1.2.1 Prävalenz .....	7
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	7
1.2.3 Pathophysiologie .....	8
1.2.4. Symptomatik .....	8
1.2.5 Diagnostik .....	9
1.2.6 Risikoscores .....	10
1.2.7 Therapie.....	11
1.3 Ziel der Arbeit .....	14
1.3.1 Fragestellung .....	14
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Studie.....	15
2.2 Studienpopulation .....	15
2.3 Datensammlung .....	17
2.4 Das Verfahren der transapikalen Implantation.....	21
2.5 Endpunkte .....	24
2.6 Statistik.....	24
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>26</b>
3.1 Patientenbasisdaten.....	26
3.2 Endpunkte .....	27
3.3 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen hinsichtlich des Auftretens des Kombinationsendpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod) innerhalb der ersten 30 Tage nach OP .....	28
3.4 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen auf eine höhergradige postinterventionelle Aorteninsuffizienz.....	30
3.5 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen auf einen erhöhten postinterventionellen Druckgradienten.....	32
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>34</b>
4.1 Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien .....	34
4.1.1 Kombinationsendpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod) .....	34

4.1.2 Endpunkt höhergradige Aorteninsuffizienz .....	36
4.1.3 Endpunkt erhöhter Druckgradient .....	37
4.2 Klinische Bedeutung der erhaltenen Daten .....	38
4.3 Klinische Bedeutung einer Risikoanalyse .....	38
4.4 Ausblick und Limitationen .....	40
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>42</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>43</b>
<b>7 Thesen .....</b>	<b>46</b>
<b>8 Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>48</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ACC	American College of Cardiology
BMI	Body Mass Index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	European Society of Cardiology
KÖF	Klappenöffnungsfläche
MSCT	Multislice-Computertomographie
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation

# 1 Einleitung

## 1.1 Übersicht

Aortenvitien gehören mit 65% zu den am häufigsten erworbenen Herzklappenfehlern. Davon machen die Aortenklappenstenosen etwa 50% und die Aortenklappeninsuffizienzen etwa 20% aus. Zu etwa 30% liegen kombinierte Aortenvitien vor. Die Aortenklappenstenose ist die häufigste erworbene Herzklappenerkrankung in Europa und Nordamerika [1]. Die Inzidenz der Aortenklappenstenose liegt in der Altersgruppe der Über-65-Jährigen bei bis zu 7% in der Bevölkerung. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung nimmt die Größe dieses Kollektivs stetig zu [2]. Daher besteht ein steigendes Interesse daran, Möglichkeiten zu entwickeln und zu etablieren, die auch für alte Menschen mit verschiedenen Vorerkrankungen und einem hohen operativen Risiko eine Option darstellen ihre Lebensqualität bei einer bestehenden Aortenklappenstenose zu verbessern. Denn nach Daten des European Heart Survey (2003) wurde offensichtlich, dass etwa ein Drittel der Patienten, bei denen eine Indikation für einen operativen Aortenklappenersatz bestand, nicht operiert wurde. Grund hierfür waren Komorbiditäten, die ein erhöhtes Operationsrisiko darstellen [3].

Bevor herzchirurgische Eingriffe durchgeführt werden konnten, gab es zur Behandlung der Aortenklappenstenose lediglich die Möglichkeit der medikamentösen Therapie. 1953 gelang es erstmals eine Operation am stillgelegten Herzen mit Hilfe einer Herzlungenmaschine durchzuführen [4]. Dieser Erfolg stellte die Grundlage der in der Folge möglichen chirurgischen Klappenimplantationen dar. Die Möglichkeit des chirurgischen Aortenklappenersatzes erhöhte deutlich das Langzeitüberleben der Patienten [5–7]. Da aber die medikamentöse Behandlung der Aortenklappenstenose keine wesentlichen Vorteile bringt und der chirurgische Eingriff nicht für jeden Patienten mit einer Aortenklappenstenose in Frage kommt, wurde an der Entwicklung neuer Verfahren gearbeitet. Denn multimorbide und alte Patienten werden in der Herzchirurgie häufig so eingeschätzt, dass sie aufgrund des hohen Operationsrisikos nicht von einer neuen Aortenklappe profitieren können.

Die Fortschritte in der Katheter- und Stenttechnologie führten dazu, dass heute einem größeren Spektrum von Patienten eine Therapie angeboten werden kann. Ein neues Verfahren ist die transkatheter Implantation einer neuen Aortenklappe (TAVI) über die Arteria femoralis oder über die Herzspitze unter Verwendung eines kleinen chirurgischen Zugangs am lateralen Thorax. Es gibt mehrere Klappensysteme, die bei transkatheter Aortenklappenimplantationen

Verwendung finden. Bei den Edwards SAPIEN Klappen, die bei den in dieser Arbeit berücksichtigten Patienten implantiert wurden, handelt es sich um ballonexpandierbare Klappen. Hier wird eine Klappe auf einem kleinen Ballon befestigt, der im Bereich der verkalkten Klappe mit hohem Druck aufgeblasen wird. Dadurch wird die Klappe freigesetzt. Es gibt außerdem verschiedene selbstexpandierende Klappensysteme. Bei diesen Systemen ist die neue Klappe auf einem Gerüst aus Nitinol befestigt, das nach Verformung wieder seine ursprüngliche Form einnehmen kann.

Im Jahr 2002 fand erstmals die Implantation einer ballonexpandierbaren biologischen Klappenprothese statt. Seitdem wurde schon vielen Patienten geholfen, indem ihnen ein noch längeres Leben mit guter Lebensqualität, besonders Aktivität und Mobilität betreffend, ermöglicht wurde [5].

Aber welche Faktoren können Auskunft darüber geben, dass ein Mensch, der alt, multimorbide und nach gängigen Risikoscores für eine Operation nicht geeignet ist, eine gute Chance hat, einen minimalinvasiven Eingriff gut zu überstehen und davon zu profitieren?

Besonders etabliert ist im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen der EuroSCORE. Dieser erfasst 17 Risikofaktoren und schätzt die postoperative Mortalität für die Patienten ein, bei denen eine offene Herzoperation stattfindet. Ein hohes Risiko besteht ab einem Wert von mehr als 20 (logistischer EuroSCORE). Ein ebenfalls gebräuchlicher Score ist der STS-Score der Society of Thoracic Surgeons. Dieser verwendet ähnliche, häufig noch detailliertere Angaben. Beide Scores zeigen aber keine optimale Einschätzung der Situation in Bezug auf eine TAVI Prozedur. Denn eine Auswahl alleine nach einem hohen Risikoscore, so wie es derzeit in der Regel die Praxis ist, ermöglicht keine Prognose hinsichtlich des funktionellen und klinischen Ergebnisses der TAVI Prozedur [8].

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Betrachtung möglicher Risikofaktoren und soll solche Faktoren identifizieren, bei deren Vorliegen mit einem guten oder schlechten funktionellen bzw. klinischen Ergebnis nach TAVI zu rechnen ist. Berücksichtigt werden muss, dass es sich bei dem Patientengut aufgrund von hohem Alter und Multimorbidität ohnehin um ein risikobehaftetes Klientel handelt.

## 1.2 Aortenklappenstenose

### 1.2.1 Prävalenz

Bei über 30% der über 65-Jährigen ist eine Aortenklappenstenose als Vorstufe der kalzifizierenden Aortenklappenstenose nachweisbar [9]. In 80% der Fälle sind Männer betroffen [1].

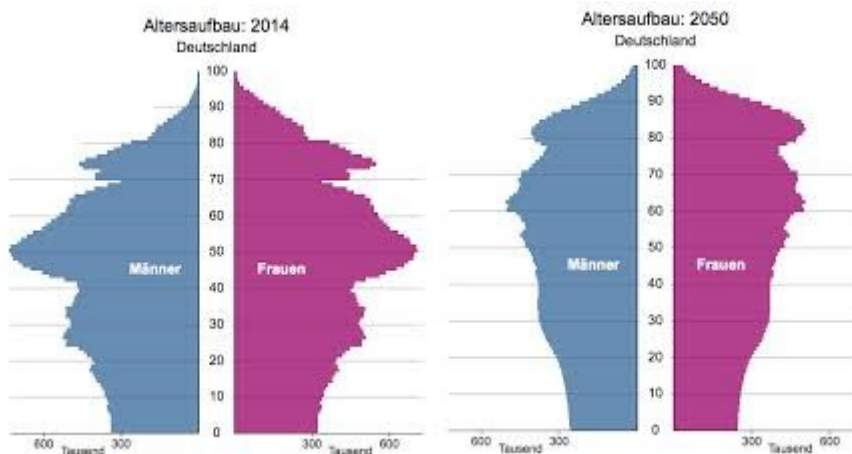


Abb.1 Bevölkerungspyramiden und Entwicklung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland laut des Statistischen Bundesamtes [10]

### 1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Es konnte gezeigt werden, dass es sich bei der kalzifizierenden Aortenklappenstenose, nicht, wie lange angenommen, um einen degenerativen Prozess handelt, sondern der Entstehungsmechanismus dem der Atherosklerose ähnelt [11]. Nach beginnender Kalzifikation im Bereich des Anulus kalzifizieren nach und nach auch Klappenbasis und freie Klappenränder. Es kommt zu einem schrittweisen Übergang von Aortenklappenstenose zur Aortenklappenstenose [1].

Weitere Entstehungsmechanismen sind narbige Umbauprozesse mit Verklebungen und Schrumpfungen nach vorausgegangenen Entzündungen im Rahmen von rheumatischen oder infektiösen Erkrankungen. Dabei kommt es im Rahmen der Entzündung zu einer Fusion der Kommissuren. Eine konsequente antibiotische Behandlung in der heutigen Zeit hat dazu geführt, dass das rheumatische Fieber als Ursache deutlich an Bedeutung abnimmt [1].

Selten ist auch eine kongenital erkrankte Klappe möglich. Diese weist bereits bei der Geburt eine Stenose auf [1].

### 1.2.3 Pathophysiologie

Bei einer Aortenklappenstenose besteht eine Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Ebene der Aortenklappe. Die normale Öffnungsfläche der Aortenklappe liegt beim Erwachsenen zwischen 2,5 und 3,5 cm<sup>2</sup>. Bei einer Öffnungsfläche unter 1 cm<sup>2</sup> kommt es zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Ausflusswiderstandes [12]. Ohne dass sich das Herzzeitvolumen reduziert, kann jahrelang ein hoher Druckgradient bestehen. Nach einer langjährigen Druckbelastung kommt es zunächst zu einer konzentrisch linksventrikulären Hypertrophie, was einen erhöhten Sauerstoffbedarf nach sich zieht und zu einem Druckgefälle zwischen prä- und poststenotischem Abschnitt führt. Aus der Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs und durch die Hypertrophie bedingte verminderte subendokardiale Durchblutung resultiert eine Ischämie des Myokards [13]. Bei Fortbestehen des Vitiums dilatiert der linke Ventrikel und die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels nimmt ab. Es kommt zu einer dekompensierten Aortenklappenstose mit Zeichen der Linksherzinsuffizienz [1].

### 1.2.4. Symptomatik

Symptome entstehen meistens dann, wenn die Klappenöffnungsfläche weniger als 1 cm<sup>2</sup> beträgt. Neben den Zeichen der Linksherzinsuffizienz gehören Schwindel und Synkopen als Ausdruck der cerebralen Minderperfusion zu den Leitsymptomen der Aortenklappenstenose. Ebenso kommt es zu Angina pectoris aufgrund der Myokardischämie [13]. Die Linksherzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch Belastungs- und Ruhedyspnoe, Orthopnoe, Rasselgeräusche über der Lunge, Husten, Lungenödem, Zyanose und Einsatz der Atemhilfsmuskulatur. Die Dyspnoe mit Stauungslunge entsteht durch die Druckerhöhung im kleinen Kreislauf und die pektanginösen Beschwerden durch die Minderversorgung des hypertrophierten Myokards [1].

Die Aortenklappenstenose kann eine gewisse Zeit asymptomatisch bleiben, ist jedoch eine chronisch progressiv verlaufende Erkrankung. Auch eine kritische Aortenklappenstenose kann einige Jahre bestehen, ohne Beschwerden zu verursachen, da der hypertrophierte Ventrikel die Fähigkeit hat einen hohen intraventrikulären Druck aufzubringen. Die initiale symptomfreie Periode mit guter Prognose geht mit dem Auftreten von Symptomen in einen Krankheitsabschnitt mit schlechter Prognose über. Abhängig vom Lebensalter ist ab Beginn einer Symptomatik mit einer erhöhten Mortalität zu rechnen (1-Jahres-Mortalität bis 50%, 2-Jahres-Mortalität bis 68%) [2]. Erste Symptome einer Aortenklappenstenose können Schwindelanfälle, Synkopen, Angina pectoris und Herzrhythmusstörungen sein. Es besteht in

der Regel keine Korrelation zwischen Schweregrad der Stenose und Symptomatik. Eine Operationsindikation besteht dann, wenn der Druckgradient über 40mmHg zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens liegt [12].

Grob lässt sich die Aortenklappenstenose nach den Kriterien der AHA/ACC- Guideline in drei Kategorien einteilen [14].

<b>Schweregrad</b>	<b>Klappenöffnungsfläche (KÖF)</b>	<b>Druckgradient</b>	<b>Flussgeschwindigkeit</b>
<b>Grad I</b>	< 1,5 cm <sup>2</sup>	< 20 mmHg	2,0-2,9 m/s
<b>Grad II</b>	1-1,5 cm <sup>2</sup>	20-39 mmHg	3,0-3,9 m/s
<b>Grad III</b>	< 1 cm <sup>2</sup>	>=40 mmHg	>=4 m/s

*Tabelle 1 Einteilung der Aortenklappenstenose in Schweregrade nach den Kriterien der AHA/ACC-Guideline [14]*

### 1.2.5 Diagnostik

Die klinische Untersuchung ist der erste Schritt bei der Diagnose einer Herzklappenerkrankung und zur Bestimmung des Schweregrades unentbehrlich.

Bei der Aortenklappenstenose ist der arterielle Blutdruck in der Regel im normotonen Bereich. In fortgeschrittenen Stadien kommt es jedoch zur Abnahme des Herzzeitvolumens und der systolische Blutdruck sinkt. Peripher kann ein Pulsus parvus et tardus getastet werden. Es kommt zu systolischen Vibrationen über den Karotiden. Als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie ist der Herzspitzenstoß nach lateral verlagert. Auskultatorisch ist bei der Aortenklappenstenose charakteristisch ein systolisches Austreibungsgeräusch, das kurz nach dem ersten Herzton einsetzt und dann an Intensität zunimmt, festzustellen. Nachdem es sein Maximum in der Mitte der Austreibungsphase erreicht hat, endet es kurz vor dem Klappenschluss. Es kann in der Regel ein niederfrequentes und raues Geräusch mit Punctum maximum über der Herzbasis im zweiten Interkostalraum rechts auskultiert werden, welches ins Jugulum und in die Karotiden fortgeleitet wird [1].

Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste nichtinvasive Untersuchungsmethode bei der Diagnostik einer Aortenklappenstenose. Hier wird der Druckgradient über der

Aortenklappe ermittelt. Beim Gesunden gibt es einen solchen Gradienten nicht. Je nachdem wie hoch der Anstieg über der Aortenklappe ist, findet eine Gradeinteilung statt (s. Tabelle 1).

Die transösophageale Echokardiographie erlaubt eine noch detailliertere Diagnostik hinsichtlich der Morphologie der Klappe und einer möglichen begleitenden Klappeninsuffizienz.

Durch diese Verfahren kann der Verkalkungsgrad der Klappe, die Wanddicke sowie die systolische und diastolische Funktion erfasst werden.

Zur Abschätzung des Schweregrades einer Klappenstenose sollten die Klappenöffnungsfläche (KÖF) sowie flussabhängige Parameter wie der mittlere Druckgradient und die maximale Flussgeschwindigkeit bestimmt werden. Eine hochgradige Aortenklappenstenose besteht dann, wenn die KÖF  $< 1,0 \text{ cm}^2$  ist, der Körperflächenindex  $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  beträgt, der mittlere Druckgradient über 40 mmHg liegt oder die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe  $> 4 \text{ m/s}$  ist (s. Tabelle 1).

### 1.2.6 Risikoscores

Derzeit werden präoperativ zur Abwägung, ob ein Patient für einen Eingriff an der Aortenklappe in Frage kommt, der EuroSCORE und der STS-Score genutzt. Allerdings nur dahingehend, dass ein Patient, der für den chirurgischen Aortenklappenersatz nach den Scores nicht geeignet ist, ein guter Kandidat für eine TAVI Prozedur sein soll. Solche Rückschlüsse zu ziehen, ist jedoch nicht ursprüngliche Zielstellung dieser Scores. Denn ursprünglich wurden beide Scores zur Risikoabschätzung für Patienten, die einer offenen Herzoperation unterzogen werden, entwickelt.

Veröffentlicht wurde der EuroSCORE erstmals 1999. Hier werden 17 patientenbezogene, herz- und operationsabhängige Faktoren analysiert, mit deren Hilfe die postoperative Mortalität eingeschätzt wird. Der EuroSCORE entstand auf Grundlage einer großen europäischen Datenbank mit 13000 Patienten [15]. Zwei verschiedene Varianten des EuroSCOREs werden angewendet: das ursprüngliche additive Modell und das erst im Nachhinein entwickelte aufwändigere Modell des logistischen Scores. Bei dem logistischen Score wird nicht jeder Risikofaktor mit einem Punkt bewertet, sondern für dessen Berechnung wird ein Computer benötigt [16].

Etwas später, im Jahr 2007, wurde der STS-Score der Society of Thoracic Surgeons (STS) veröffentlicht. Auch hier werden 17 Faktoren erfasst, die jedoch nicht in jedem Punkt mit dem

EuroSCORE übereinstimmen. Außerdem müssen detailliertere Angaben gemacht werden. Mit Hilfe einer Software wird dann die postoperative Mortalität vorhergesagt. Im Gegensatz zum EuroSCORE können u.a. aber auch Berechnungen erfolgen bezüglich eines kombinierten Endpunktes aus Morbidität und 30-Tages-Mortalität, neurologischer Beeinträchtigung und Reoperationsnotwendigkeit [17].

### **1.2.7 Therapie**

#### ***1.2.7.1 Medikamentöse Therapie***

Durch eine medikamentöse Therapie kann keine Lebensverlängerung erreicht werden. Die Zweijahresmortalität bei schwerer Aortenklappenstenose unter konservativer Therapie, die neben der medikamentösen Behandlung auch eine Valvuloplastie der Klappe beinhaltet, liegt bei 50,7%. Die konservative Therapie stellt also keine kausale Behandlungsoption dar [18]. Nach neueren Studienergebnissen kommen ACE-Hemmer, die früher kontraindiziert waren, bei der Aortenklappenstenose zum Einsatz. Ob Statine einen positiven Effekt auf das Fortschreiten der Aortenklappenstenose haben, bleibt umstritten [19]. Laut der Leitlinien von ESC (European Society of Cardiology) und DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung) können Vasodilatoren und Inotropika für eine Kurzzeittherapie vor einem operativen Eingriff verwendet werden. Es gibt aber keine gesicherten Daten, dass diese Medikamente einen positiven Effekt beim asymptomatischen Patienten ohne Bluthochdruck bewirken [20].

#### ***1.2.7.2 Chirurgische Therapie***

Die Therapie der Wahl stellt bei einer relevanten Aortenklappenstenose der chirurgische Aortenklappenersatz dar. Diese Therapieoption führt zu Symptomfreiheit und zu einer deutlichen Prognoseverbesserung. Hier werden 3-Jahres-Überlebensraten von mehr als 80% beschrieben. Die operative Mortalität, die im Gesamtkollektiv der chirurgisch behandelten Patienten bei 3% liegt, steigt aber in Abhängigkeit vorhandener Erkrankungen und Risikofaktoren deutlich an [19]. Der chirurgische Eingriff stellt auch eine erhebliche Belastung für den Körper dar, so dass es einer ausführlichen Abwägung bedarf, inwiefern der Patient einer solchen Belastung ausgesetzt werden kann. Wenn diese Therapie der Wahl bei Hochrisikopatienten nicht zum Einsatz kommen kann, ist es seit einiger Zeit möglich, katheterbasierte Maßnahmen zur Implantation einer neuen Aortenklappe anzuwenden.

### **1.2.7.3 Interventionelle Therapie**

Die katheterbasierten Maßnahmen haben sich als eine gute Behandlungsoption für Patienten mit einem hohen Risiko für eine konventionelle Operation oder für als inoperabel eingeschätzte Patienten etabliert. Es gibt zum einen die Möglichkeit der Aortenklappenimplantation über einen femoralen arteriellen Zugang retrograd zum Herzen. Zum anderen kann durch einen minimalinvasiven chirurgischen Eingriff die Herzklappe über einen kleinen Zugang im seitlichen Thorax über die Herzspitze (transapikal) eingebracht werden. Diese Methode steht in der hier vorliegenden Arbeit im Mittelpunkt und wird dahingehend beleuchtet, welche patienten- oder zugangsbezogenen Faktoren ein günstiges bzw. ungünstiges Ergebnis der Prozedur prognostizieren.

Patienten, die einer katheterbasierten Methode unterzogen werden, sind deutlich älter und haben stark ausgeprägte Risikoprofile, so dass sie für einen konventionellen chirurgischen Eingriff nicht mehr geeignet wären. Lange Zeit war die Valvuloplastie einer stenosierten Herzklappe mit Hilfe eines von peripher eingeführten Ballonkatheters eine palliative Option für inoperable Patienten. Für diese selektierte Patientengruppe stellen die kathetergestützten Verfahren eine gute Alternative dar. Kleine randomisierte Studien zeigen ein akzeptables Ergebnis für die Hochrisikopatienten und inoperablen Patienten im Hinblick auf die transvaskulären und transapikalen Eingriffe im Vergleich zur konservativen Behandlung und zur konventionellen Chirurgie [21]. Dies konnte im Rahmen der prospektiven PARTNER-Studie untersucht und gezeigt werden. Diese klinische von der Industrie finanzierte Studie vergleicht die kathetergestützte Aortenklappenimplantation (Edwards-SAPIEN-System) mit der chirurgischen Therapie (Kohorte A) und der medikamentösen Standardbehandlung (Kohorte B). Bezüglich der Überlebensrate bei Hochrisikopatienten zeigte sich eine TAVI als gleichwertige Methode im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz. Beim transapikalen Zugang waren die Ergebnisse nach einem Jahr mit denen eines konventionellen chirurgischen Eingriffes vergleichbar. Die Gesamtmortalität zeigt, dass bei einer TAVI Prozedur (transapikal und transfemoral) die Sterblichkeit um 20% niedriger liegt als bei einer medikamentösen Behandlung ohne Intervention [22].

Das transapikale Verfahren zur Behandlung der kalzifizierten Aortenklappenstenose kann bei Patienten angewendet werden, bei denen die offene herzchirurgische Operation mit hohen Risiken verbunden ist. Das Risiko wird derzeit mit den unter 1.2.6 beschriebenen Euro- und STS-Scores ermittelt.

Nach der Implantation der neuen Aortenklappe kommt es prompt zu einer hämodynamischen Verbesserung, die nach den registrierten Erfahrungen auch über 5 Jahre anhält [19]. Im Rahmen der minimalinvasiven Chirurgie kann es zu paravalvulären Leckagen an der Implantationsstelle kommen. In diesem Zusammenhang ist eine ständige technische Verbesserung der Klappen zu beobachten. Im Ganzen ist die Methodik der Aortenklappenimplantation dem chirurgischen Aortenklappenersatz in Bezug auf das frühpostoperative und 3-Jahres-Überleben im Kollektiv der Hochrisikopatienten nicht unterlegen [23]. Das zeigen auch die Zahlen des deutschen Aortenklappen-Registers. Dieses Register erfasst über einen längeren Zeitraum die Ergebnisse der durchgeführten konventionell-chirurgischen Verfahren und der Katheter-Verfahren. Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit einem hohen perioperativen Risiko von einer TAVI Prozedur mindestens genauso gut profitieren wie von einer großen Operation. Dabei ist das Katheterverfahren aber als der schonendere Eingriff anzusehen [21].

### **1.3 Ziel der Arbeit**

In den letzten Jahren galt der chirurgische Aortenklappenersatz als der Goldstandard zur Therapie einer Aortenklappenstenose. Allerdings kann nicht jedem Patienten eine solche Belastung zugemutet werden. Doch es bedarf einer gründlichen Untersuchung, ob denn für einen Patienten, der für einen großen chirurgischen Eingriff als ungeeignet eingeschätzt wird, ein gutes Ergebnis einer TAVI Prozedur prognostiziert werden kann. Es hat eine große klinische Bedeutung Vorhersagen über ungewollte Ereignisse während und nach einer Intervention bereits vor chirurgischen, bzw. minimalinvasiven Eingriffen zu treffen. Die etablierten Scores prognostizieren zwar das Risiko eines konventionellen Aortenklappenersatzes; möglicherweise sind sie aber nicht optimal für die Prognose der TAVI Ergebnisse.

Ziel dieser Arbeit ist es bei Patienten mit einer relevanten Aortenklappendysfunktion eine individuelle Risikoanalyse durchzuführen, um dann schon im Vorhinein zu ermitteln, mit welchen Komplikationen im Rahmen der transapikalen Implantation zu rechnen ist. Letztendlich soll eine systematischere Patientenselektion erreicht werden.

Es wurden Faktoren in einer retrospektiven Analyse registriert, von denen aufgrund der Erfahrungen im klinischen Alltag vermutet wurde, dass sie einen relevanten Einfluss auf das postoperative Ergebnis haben könnten. Untersucht werden soll, ob gegebenenfalls Faktoren vorhanden sind, die bei einem alten multimorbiden Patienten als ein prognostisch günstiger bzw. ungünstiger Faktor für eine transapikale TAVI Prozedur anzusehen sind. Eine Überlegung ist, ob es in diesem Patientenkollektiv vielleicht gar nicht mehr möglich ist zu identifizieren, welche Faktoren schon im Vorfeld der Prozedur eine Tendenz für ein gutes oder schlechteres Ergebnis zeigen.

Ein gutes Ergebnis stellt in dieser Arbeit eine komplikationslose Implantation ohne artifiziell verursachte Aorteninsuffizienz, mit einem niedrigen Druckgradienten über der neuen Klappe dar. Zusätzlich zu diesen beiden Endpunkten wurde als ungünstiges Ergebnis ein Kombinations-Endpunkt festgelegt, in dem die aufgetretenen Fälle von Schlaganfall, Herzinfarkt und Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff festgehalten wurden.

#### **1.3.1 Fragestellung**

Gibt es bei Hochrisikopatienten mit einer Indikation für eine transapikale TAVI Faktoren, die als prognostische Faktoren für das Ergebnis einer transapikalen TAVI Prozedur genutzt werden können?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studie

Diese Arbeit beruht auf einer retrospektiven Analyse von Patientendaten. Es handelt sich dabei um eine Single-Center-Kohortenstudie. Berücksichtigt werden die Patienten, die im Zeitraum von 2010 bis 2012 in der Herzchirurgie der Universitätsklinik Rostock eine transapikale TAVI erhalten haben. Ziel der Studie ist es, patienten- und verfahrensbezogene Einflüsse zu identifizieren, die einen ungünstigen Verlauf der Aortenklappenimplantation für den Patienten begünstigen.

### 2.2 Studienpopulation

Es handelt sich dabei um die ersten Patienten, bei denen das Verfahren der transapikalen Aortenklappenimplantation in Rostock angewendet wurde. Von den Patienten, die sich in der Herzchirurgie Rostock in den Jahren 2010-2012 zu einer Operation bei symptomatischer Aortenklappenstenose vorstellten, wurden 60 Patienten mit einer minimalinvasiven transapikalen Implantation einer Aortenklappe behandelt. Bei diesen 60 Patienten wurde das Risiko einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine im Vorfeld als zu hoch eingeschätzt. Für 41 Patienten ist die Datenerfassung und das Follow up vollständig.

Es wurde das biologische Klappensystem der Firma Edwards-SAPIEN aus Rinderperikard, Anulusdurchmesser 23, 26 und 29 mm, implantiert. Das Patientenalter bei der Operation lag zwischen 61 und 87 Jahren. Das Follow up liegt für einen Monat nach dem Eingriff vor.

Die ausgewählten Patienten waren in einem fortgeschrittenen Alter, der logistische EuroSCORE war  $\geq 20$  oder es bestanden andere Risikofaktoren, wie z.B. eine sogenannte Porzellanaorta. Diese liegt vor, wenn diffus verteilt Plaques mit Ulzerationen oder flächige Verkalkungen ohne Ulzerationen, abschnittsweise die gesamte Aorta ascendens ausfüllend, auftreten und so ein starres Rohr entsteht. Bei Patienten mit Porzellanaorta gibt es im Rahmen eines offenen herzchirurgischen Eingriffes besonders kritische Operationsschritte. Bei der Kanülierung der Aorta für die Verwendung der Herz-Lungen-Maschine, beim Abklemmen, Eröffnen und Nähen der Aorta besteht ein sehr hohes Risiko für Gefäßwandverletzungen und Embolisierungen [24]. Schon ab einem logistischen EuroSCORE über 10 nimmt die Letalität bei einem konventionellen Aortenklappenersatz gravierend zu. Ab einem Score von 20 werden konventionelle Operationen in der Regel abgelehnt [25].

Präoperativ wird bei den Patienten zunächst eine Anamnese erhoben und eine klinische Untersuchung durchgeführt.

Als diagnostische Verfahren kommen eine transthorakale und eine transösophageale Echokardiographie zur Feststellung einer Aortenklappenstenose zum Einsatz. Hiermit wird der Druckgradient über der Aortenklappe ermittelt. Weiterhin wird die Pumpfunktion des Herzens bestimmt. Auch ein Erkennen von Begleitvitien ist von Bedeutung, um abschätzen zu können, ob die Implantation einer neuen Aortenklappe die kardiale Situation wirklich verbessern kann.

Außerdem wird eine Computertomographie (CT) des Thorax angefertigt, die schon eine spezifische Vorbereitung auf die TAVI Prozedur darstellt. Darauf können Verkalkungen der Aorta und der Aortenklappe gesehen werden. Die Größe der Aortenklappe wird ausgemessen und der Winkel zwischen linksventrikulärer Ausstrombahn und Aorta ascendens berechnet. Mit Hilfe dieser wichtigen Informationen können vor der Implantation die Größe der zu implantierenden Klappenprothese und der optimale Zugangsweg festgelegt werden. Diese Informationen aus den CT-Bildern werden von zwei unabhängigen Untersuchern erhoben.

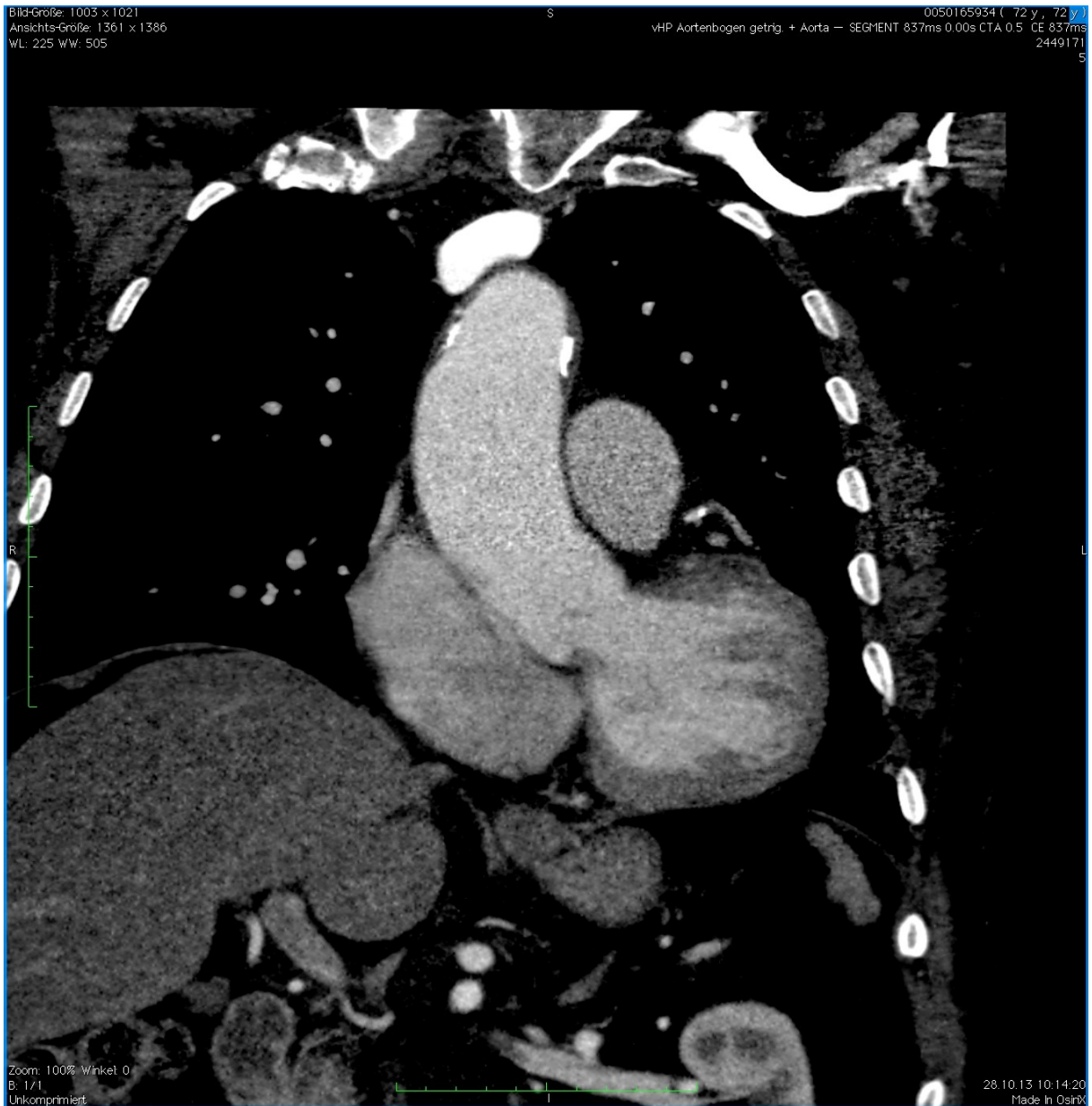
Im interdisziplinären Team bestehend aus Herzchirurg, Kardiologe und Kardioanästhesist wird dann auf Grundlage der in den diagnostischen Verfahren erhobenen Befunde und nach Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten im CT-Bild sowie unter Berücksichtigung der perioperativen Risikoscores die Indikation zur transapikalen Aortenklappenimplantation gestellt. Immer im Blick bleiben dabei Allgemeinzustand, die Begleiterkrankungen und die Voroperationen des Patienten.

### **2.3 Datensammlung**

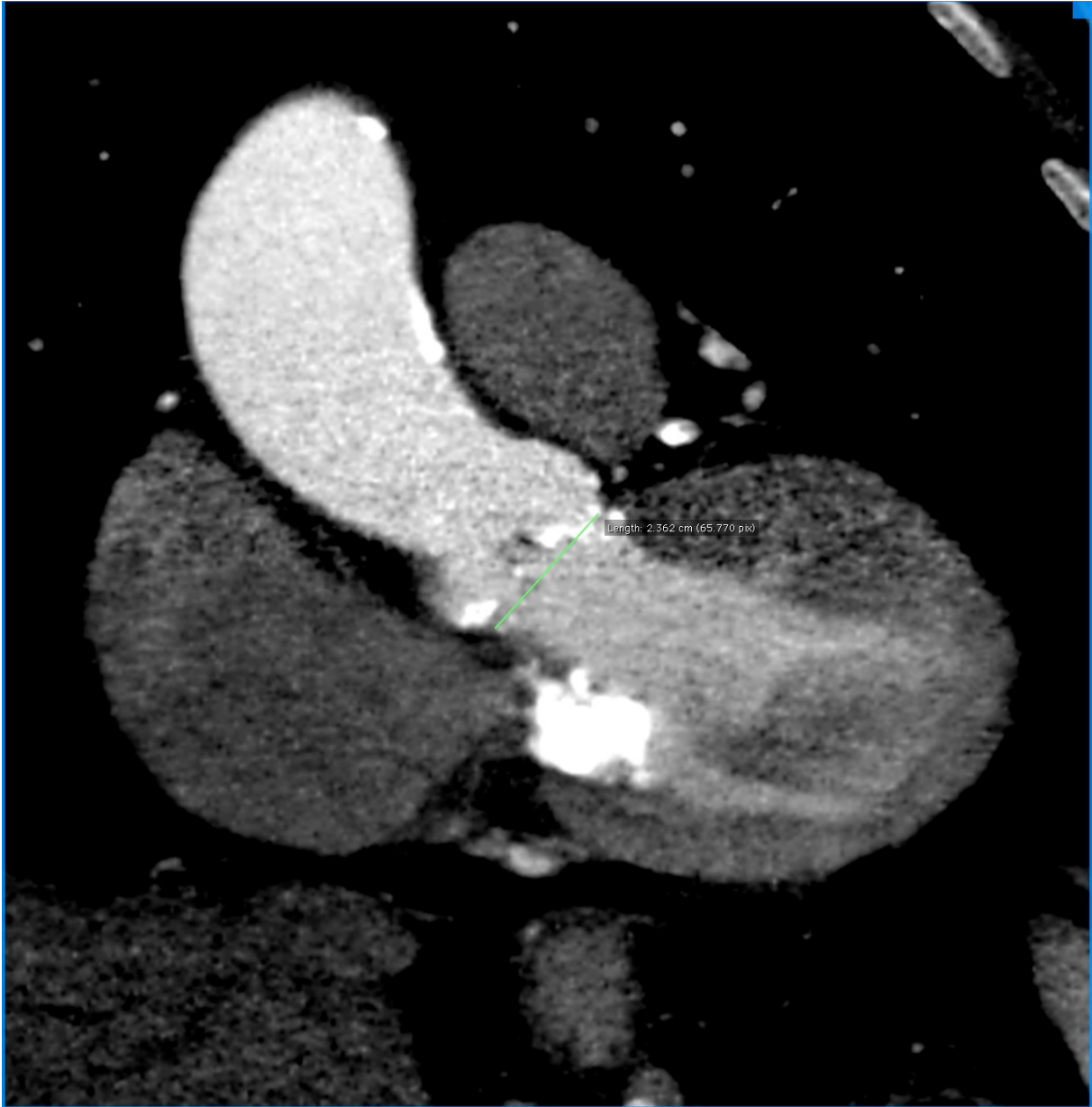
Die Datenerfassung erfolgte durch Aktenrecherche.

Klinische und prozedurale Daten sowie auch die Informationen zum Zustand des Patienten 30 Tage nach dem Eingriff wurden auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse, Operationsprotokolle und Entlassungsbriefe der anschließenden ambulanten oder rehabilitativen Versorgung erfasst.

Es fand eine Analyse von computertomographischen Thoraxaufnahmen mit Hilfe des Computerprogramms OsiriX (Version 3.7.1 64-bit) statt. Hier konnte semiquantitativ der Grad der Verkalkung der Aorta erfasst werden. Dabei wurden der sinutubuläre Übergang, die Region kurz vor dem Abgang des Truncus brachiocephalicus und der dazwischen liegende Verlauf der Aorta ascendens betrachtet. Lagen Kalzifikationen im Bereich aller genannten Stellen vor, wurde dies als „starke“ Verkalkung eingestuft. Traten verkalkte Herde nur an zwei der genannten Orte auf, so wurde dies als „mäßige“ Verkalkung eingeschätzt. Trat nur an einer der Stellen eine Verkalkung auf, so lag nur ein „geringer“ Verkalkungsgrad vor. Die Größe der Aortenklappe und der Winkel zwischen Ausstrombahn aus dem linken Ventrikel und Aorta ascendens wurden berechnet. Zur Beurteilung der Linksherzhypertrophie wurde die Dicke des Myokards im Bereich des Ventrikelseptums gemessen.



*Abb.2 Repräsentatives Bild der in unserer Klinik durchgeführten CT-gestützten Ausmessung in koronarer Achse. Dargestellt wird Kalk in der Aorta.*



*Abb.3 Repräsentatives Bild der in unserer Klinik durchgeführten CT-gestützten Ausmessung in koronarer Ebene. Dargestellt wird die Messung der Anulusbreite der Aortenklappe.*



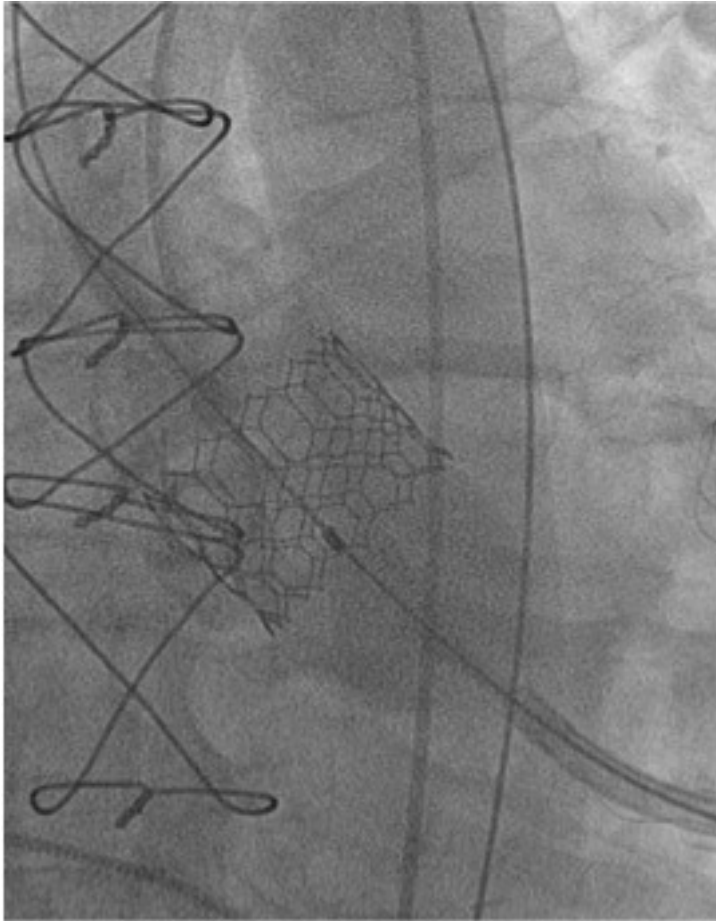
*Abb.4 Repräsentatives Bild der in unserer Klinik durchgeführten CT-gestützten Ausmessung in koronarer Ebene. Dargestellt ist die Messung des Winkels zwischen linksventrikulärer Ausstrombahn und Aorta ascendens.*

### **2.4 Das Verfahren der transapikalen Implantation**

Die kathetergestützte transapikale Klappenimplantation wird ohne Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen durchgeführt und findet unter Intubationsnarkose in Rückenlage statt. Der transapikale Zugang erfolgt durch eine Minithorakotomie links anterolateral. Nach einem submammären Hautschnitt wird der 5. oder 6. Intercostalraum eröffnet. Danach erfolgt eine Perikardiotomie über der Herzspitze und es werden zwei filzarmierte Tabaksbeutelnähte spitzennah lateral des Ramus interventricularis anterior angelegt. Ein in der Aorta descendens platzierter steifer Draht dient als Führung. Antegrad wird dann über die liegende Schleuse ein Ballonkatheter zur Ballonvalvuloplastie eingeführt.

Die Ballonvalvuloplastie findet unter tachykarder Ventrikelstimulation („Rapid Pacing“) mit etwa 160 bis 180 Impulsen pro Minute durch eine temporäre Elektrode statt. Nach Aufdehnung der nativen Klappe wird ein Katheter mit der noch zusammengefalteten Klappenprothese bis zur Zielposition vorgeschoben. Es wird eine Bioprothese aus tierischem Perikard implantiert. Dazu stehen verschiedene Klappensysteme zur Verfügung. In unserer Klinik wurde die SAPIEN-Bioprothese der Firma Edwards Lifesciences verwendet. Es handelt sich hierbei um eine trikuspide Klappe aus Rinderperikard, die auf einem Stentgerüst befestigt ist. Das Gerüst besteht aus Kobalt und Chrom. Durch die Faltung der Prothese an der Spitze des einzuführenden Katheters wird ein Durchmesser von 6–8 mm erreicht. Die Lage wird mit Durchleuchtung kontrolliert.

Während der gesamten Prozedur finden über einen liegenden Pigtail-Katheter angiographische Kontrollen statt (s. Abb. 5 und 6). Schließlich wird die SAPIEN-Klappe freigesetzt. Es sind Prothesen in einer Größe von 23, 26 und 29 mm im expandierten Zustand verfügbar. In der vorliegenden Studie wurde das Modell SAPIEN-XT verwendet. Durch die Expansion im Aortenannulus wird die native Klappe an den Rand gedrängt. Die Aufdehnung der künstlichen Klappe erfolgt unter erneutem Rapid Pacing durch eine temporäre Schrittmachersonde. Intraoperativ wird durch eine transösophageale Echokardiographie die korrekte Lage der Klappe bestätigt. Danach wird der Führungsdraht entfernt und die Tabaksbeutelnähte werden geknüpft. Es wird eine Thoraxdrainage eingelegt und die Minithorakothomie wird in Schichten wieder verschlossen [19].



*Abb.5 Repräsentatives intraoperatives Durchleuchtungsbild während der in unserer Klinik durchgeführten Implantation der Aortenklappenprothese*



*Abb.6 Repräsentatives intraoperatives Durchleuchtungsbild nach der in unserer Klinik durchgeführten Implantation der Aortenklappenprothese*

### 2.5 Endpunkte

Es wurden drei Endpunkte definiert.

- Kombinationsendpunkt mit dem Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls oder das Eintreten des Todes innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff
- ein mittlerer Druckgradient  $>14\text{mmHg}$  über der neu implantierten Aortenklappe
- neu entstandene höhergradige ( $\geq$  Grad 2) Aorteninsuffizienz nach der Klappenimplantation.

### 2.6 Statistik

Alle gesammelten Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics 22.0 analysiert. Für kategoriale Variablen wurden die Daten als Häufigkeiten bzw. als Verhältnis in % angegeben. Für die kontinuierlichen Variablen wurden der Durchschnittswert und die Standardabweichung ermittelt. Es wurde eine multivariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um eine Unabhängigkeit der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Endpunkte zu erreichen. Außerdem wurden Odds ratios (OR's) und das jeweilige Konfidenzintervall von 95% berechnet.

Zunächst wurde eine univariate Regressionsanalyse mit den potentiellen Vorhersagefaktoren durchgeführt, um eine Vorauswahl für die anschließende multivariate Analyse zu treffen. Faktoren der univariaten Analyse waren: männliches Geschlecht (vs. weibliches Geschlecht), Alter  $\geq 80$  Jahre (vs.  $< 80$  Jahre), vorausgegangene Herz-OP (vs. keine), COPD  $\geq 2$  (vs. COPD  $< 2$  oder keine), Malignom in der Anamnese (vs. kein Malignom), Niereninsuffizienz  $\geq$  Grad 2 (Glomeruläre Filtrationsrate  $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ) (vs.  $< \text{Grad } 2$  oder keine), vorausgegangener Apoplex (vs. kein Apoplex), BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (vs.  $< 30 \text{ kg/m}^2$ ), präoperatives NT-proBNP  $< 400 \text{ pg/ml}$  (vs.  $\geq 400 \text{ pg/ml}$ ), Pflegestufe vorhanden (vs. keine). Auch Daten zur Beschreibung der Herzanatomie gingen in die univariate Analyse mit ein: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD) vergrößert ( $> 56\text{mm}$ ) (vs. normal), starke oder mäßige Verkalkung der Aorta ascendens (vs. geringe oder keine) basierend auf der Beurteilung der CT-Bilder, Winkel zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta ascendens  $< 120^\circ$  (vs.  $\geq 120^\circ$ ), Septumbreite  $\geq 17\text{mm}$  (vs.  $< 17\text{mm}$ ).

Es wird von einer statistischen Signifikanz ausgegangen, wenn der p-Wert kleiner als 0,05 ist. In der vorliegenden Auswertung wurden die Vorhersagewerte aus der univariaten Analyse, in der die Korrelation von zwei Variablen ermittelt wird, mit  $p < 0,25$  in eine anschließende multivariate Regressionsanalyse, in der mehrere Faktoren zueinander in Beziehung gesetzt werden, aufgenommen. Durch die multivariate Analyse wurden die OR's bereinigt und die jeweiligen p-Werte und Konfidenzintervalle neu berechnet. OR = 2 bedeutet, dass sich das Risiko verdoppelt, OR = 0,5 bedeutet, dass sich das Risiko halbiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenbasisdaten

Die Patientenbasisdaten sind in den nachfolgenden Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Kriterium	Patienten	N
Geschlecht		N=60 (100%)
- männlich	30 (50%)	
- weiblich	30 (50%)	
Z.n. Sternotomie	9 (15%)	N=60 (100%)
COPD $\geq$ GOLD 2	19 (31,7%)	N=60 (100%)
Z.n. Malignom	8 (13,3%)	N=60 (100%)
Niereninsuffizienz $\geq$ Grad 2	33 (55%)	N=60 (100%)
Z.n. Schlaganfall	11 (18,3%)	N=60 (100%)
BMI $\geq$ 30	20 (33,3%)	N=60 (100%)
Aortenverkalkung (mäßig/stark)	22 (43,1%)	N=51 (100%)
Septumhypertrophie $\geq$ 1,7cm	35 (68,6%)	N=51 (100%)
Pflegestufe vorhanden	20 (33,3%)	N=60 (100%)

Tabelle 2 Patientenbasisdaten I der Studienpopulation

Kriterium	Mittelwert	Standardabweichung	N
Alter (in Jahren)	77,70	6,285	N=60 (100%)
NTproBNP (pg/ml)	7427,74	11724,40	N=54 (100%)
LVEDD (mm)	51,12	9,595	N=52 (100%)
Winkel zwischen linksventr. Ausstrombahn und Aorta asc. (°)	132,22	10,169	N=51 (100%)

Tabelle 3 Patientenbasisdaten II der Studienpopulation

### 3.2 Endpunkte

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4 und 5) ist jeweils der prozentuale Anteil der Patienten dargestellt, die die definierten Endpunkte erreichten. Im Falle des Druckgradienten ist der erreichte Mittelwert angegeben.

<b>Ermittelte Endpunkte</b>	<b>Vorfälle</b>	<b>Patienten</b>
Kombinationsendpunkt Myokardinfarkt/Apoplex/Tod innerhalb der ersten 30 Tage	8 (13,6%)	N=59 (100%)
Aorteninsuffizienz bei Entlassung ≥Grad 2	2 (3,7%)	N=54 (100%)

*Tabelle 4 Vorfälle im Kombinationsendpunkt und Auftreten einer höhergradigen Aorteninsuffizienz*

<b>Ermittelter Wert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Patienten</b>
Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe bei Entlassung	12,11mmHg	5,537	N=44 (100%)

*Tabelle 5 Abweichen vom mittleren Druckgradienten im Ergebnis*

### **3.3 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen hinsichtlich des Auftretens des Kombinationsendpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod) innerhalb der ersten 30 Tage nach OP**

Der Kombinationsendpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach der Aortenklappenimplantation) trat insgesamt bei 13,6% der Patienten ein (s. Tabelle 4). Es traten 5 Todesfälle, 2 Myokardinfarkte und 1 Apoplex auf. Hier wurde untersucht, ob es patienten- oder verfahrensassoziierte Parameter gibt, die Potential haben, eine Vorhersage bezüglich des genannten kombinierten Endpunktes zu treffen. Wie bei den anderen Endpunkten, konnten unter den untersuchten Parametern nur bei einigen ein Einfluss auf das frühe postoperative Outcome festgestellt werden. Das männliche Geschlecht (OR 5,88; 95%-Konfidenzintervall 0,50-69,6;  $p=0,160$ ) und ein kleiner Winkel unter  $120^\circ$  zwischen linksventrikulärem Auswurftrakt und Aorta ascendens (OR 6.65; 95% Konfidenzintervall 0,93-47,4;  $p=0,059$ ) zeigen eine Tendenz für einen ungünstigeren postoperativen Verlauf, wobei lediglich der letzte Punkt in die Nähe einer statistischen Signifikanz kommt.

Variable	Univariate logistische Regression			Multivariate logistische Regression		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht männlich vs. weiblich *	9,23	1,06-80,60	0,044	5,88	0,50-69,63	0,160
Z.n. Sternotomie nein vs. ja *	1,30	0,14-12,08	0,816			
COPD GOLD $\geq$ 2 vs. GOLD $<$ 2 *	2,4	0,53-10,88	0,256			
Z.n. Malignom nein vs. ja*	1,11	0,12-10,48	0,925			
Niereninsuffizienz $\geq$ Grad2 vs. $<$ Grad2*	1,48	0,32-6,87	0,615			
Z.n. Schlaganfall ja vs. nein*	1,56	0,27-9,00	0,622			
Alter $\geq$ 80 vs. $<$ 80 *	1,31	0,25-5,63	0,877			
BMI $\geq$ 30 vs. $<$ 30*	1,20	0,26-5,63	0,817			
Aortenverkalkung gering vs. ausgeprägt *	1,52	0,25-9,19	0,648			
Winkel zwischen linksventr. Ausstrombahn und Aorta asc. $<$ 120° vs. $\geq$ 120°*	5,29	0,88-31,74	0,069	6,65	0,93-47,36	0,059
Septumbreite $\geq$ 1,7cm vs. $<$ 1,7cm*	2,33	0,25-21,89	0,458			
Pflegestufe nein vs. ja*	4,16	0,47-36,43	0,198	1,65	0,12-22,63	0,706
*Referenzkategorie						

Tabelle 6 Logistische Regressionsanalyse für mögliche Einflüsse auf das Auftreten von Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod innerhalb der ersten 30 Tage nach transapikaler TAVI Prozedur

### **3.4 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen auf eine höhergradige postinterventionelle Aorteninsuffizienz**

Kleine insbesondere paravalvuläre Insuffizienzen wurden gelegentlich beobachtet. Eine Insuffizienz der Aortenklappe  $\geq 2$ . Grades wurde in der Studienkohorte bei etwa 3,7 % der Patienten beobachtet, also bei 2 Patienten. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse sind in Tabelle 7 dargestellt. Ein BMI von mehr als 30 erhöht im Trend das Risiko eine höhergradige Aorteninsuffizienz nach transapikaler Aortenklappenimplantation davonzutragen (OR 2,57; 95%-Konfidenzintervall 0,69-9,52;  $p=0,157$ ). Eine vorbestehende Niereninsuffizienz steigert das Risiko um das 1,77fache nach der Aortenklappenimplantation eine Aorteninsuffizienz zu bekommen (OR 1,77; 95%-Konfidenzintervall 0,57-5,55;  $p=0,327$ ). Es wird keine statistische Signifikanz erreicht.

Variable	Univariate logistische Regression			Multivariate logistische Regression		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht männlich vs. weiblich*	1,17	0,39-3,49	0,780			
Z.n.Sternotomie ja vs. nein*	1,33	0,3-6,03	0,709			
COPD GOLD $\geq$ 2 vs. GOLD $<$ 2*	1,25	0,38-4,12	0,714			
Z.n. Malignom ja vs. nein*	1,31	0,22-7,87	0,768			
Niereninsuffizienz <Grad2 vs. $\geq$ Grad2*	1,95	0,64-5,95	0,241	1,77	0,57-5,55	0,327
Z.n. Schlaganfall nein vs. ja*	1,06	0,26-4,31	0,936			
Alter <80 vs. $\geq$ 80*	1,09	0,36-3,27	0,876			
BMI $\geq$ 30 vs. <30*	2,76	0,76-10,07	0,124	2,57	0,69-9,52	0,157
LVEDD vergrößert vs. normal*	1,42	0,37-5,47	0,613			
Aortenverkalkung ausgeprägt vs. gering*	1,72	0,53-5,66	0,369			
Winkel zwischen linksventr. Ausstrombahn und Aorta asc. $\geq$ 120° vs. <120°*	1,10	0,25-4,76	0,898			
Septumbreite $\geq$ 1,7cm vs. <1,7cm*	1,58	0,47-5,35	0,459			
NTproBNP präOP <400 vs. $\geq$ 400*	1,38	0,12-16,26	0,798			
Pflegestufe nein vs. ja*	1,23	0,39-3,85	0,721			
*Referenzkategorie						

Tabelle 7 Logistische Regressionsanalyse für mögliche Einflüsse auf eine höhergradige Aorteninsuffizienz bei Entlassung nach transapikaler TAVI Prozedur

### **3.5 Multivariate Analyse zur Ermittlung von begünstigenden Einflüssen auf einen erhöhten postinterventionellen Druckgradienten**

Postinterventionell wurde im Mittel ein mittlerer Druckgradient von  $12,1 \pm 5,5$  mmHg gemessen. Bei 17 Patienten wurde immer noch ein mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe von mehr als 14 mmHg festgestellt. Ein BMI von mehr als 30 (OR 2,32; 95%-Konfidenzintervall 0,57-9,45,  $p=0,242$ ) und ein präoperativer NT-proBNP-Wert unter 400 pg/ml (OR 5,15; 95%-Konfidenzintervall 0,32-81,93;  $p=0,246$ ) geben eine Tendenz in die Richtung, dass ein postoperativer Gradient gemessen wird, der über 14mmHg liegt. Weiterhin zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht (OR 2,01; 95%-Konfidenzintervall 0,52-7,76;  $p=0,309$ ) und das Fehlen oder Vorhandensein einer nur geringgradigen COPD (OR 2,22; 95%-Konfidenzintervall 0,47-10,47;  $p=0,315$ ) einen Risikofaktor darstellen, im Ergebnis einen erhöhten Druckgradienten zu entwickeln. Allerdings wird auch hier keine statistische Signifikanz erreicht.

Variable	Univariate logistische Regression			Multivariate logistische Regression		
	OR	95%-KI	p-Wert	OR	95%-KI	p-Wert
Geschlecht weiblich vs. männlich*	2,64	0,75-9,31	0,131	2,01	0,52-7,76	0,309
COPD GOLD<2 vs. GOLD>=2 *	2,48	0,59-10,47	0,218	2,22	0,47-10,47	0,315
Z.n. Malignom ja vs. nein*	2,07	0,21-20,19	0,532			
Niereninsuffizienz <Grad2 vs. >=Grad2*	1,75	0,52-5,83	0,365			
Z.n. Schlaganfall ja vs. nein*	1,87	0,43-8,19	0,408			
Alter <80 vs. >=80*	1,21	0,36-4,02	0,756			
BMI >=30 vs. <30*	2,23	0,6-8,28	0,231	2,32	0,57-9,45	0,242
LVEDD vergrößert vs. normal*	2,05	0,52-8,12	0,309			
Aortenverkalkung gering vs. ausgeprägt *	1,22	0,32-4,63	0,766			
Winkel zwischen linksventr. Ausstrombahn und Aorta asc. >=120° vs. <120°*	1,38	0,24-7,93	0,722			
Septumbreite >=1,7cm vs. <1,7cm*	2,22	0,51-9,79	0,291			
NTproBNP präOP <400 vs. >=400*	4,77	0,40-57,31	0,218	5,15	0,32-81,93	0,246
Pflegestufe nein vs. ja*	1,56	0,46-5,29	0,479			
*Referenzkategorie						

Tabelle 8 Logistische Regressionsanalyse für mögliche Einflüsse auf den Druckgradienten über der Aortenklappe nach transapikaler TAVI Prozedur bei Entlassung

## **4 Diskussion**

Die klinische Relevanz der minimalinvasiven Klappenimplantationsverfahren nimmt in den letzten Jahren stetig zu. Im Ganzen erzielen die transapikalen Aortenklappenimplantationen bei einem meist ausgeprägtem Risikoprofil gute Ergebnisse. Nach einigen Jahren Erfahrung mit der katheterbasierten Aortenklappenchirurgie mehren sich die Hinweise, dass standardisierte Risiko-Scores wie der logistische EuroSCORE und der STS-Score in ihrer Anwendung beschränkt sind, was die Vorhersage klinischer Ergebnisse bei einer transapikalen TAVI Prozedur angeht.

Auch unsere Patienten wurden für eine TAVI Prozedur aufgrund ihrer Begleiterkrankungen und des als zu hoch eingeschätzten Operationsrisikos bei einem konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz vorgesehen.

### **4.1 Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien**

#### **4.1.1 Kombinationsendpunkt (Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod)**

Trotz hohen Alters und erheblicher Comorbiditäten gibt es aufgrund der minimalinvasiven Verfahren ein ähnliches 30-Tage-Überleben im Vergleich zum konventionellen Aortenklappenersatz bei jüngeren und gesünderen Patienten [26]. Das heißt, dass ältere Patienten mit einem ausgeprägtem Risikoprofil von einer transapikalen TAVI Prozedur so profitieren wie jüngere Patienten ohne erhöhtes Operationsrisiko von einem konventionellen Aortenklappenersatz. In der vorliegenden Arbeit lag der Eintritt von Tod, eines Myokardinfarktes oder Schlaganfalls bei 13,6%.

Dem deutschen Aortenklappenregister ist zu entnehmen, dass bei den transapikalen Aortenklappenimplantationen im Krankenhaus eine Sterblichkeit von 7,7% vorliegt. Dass bei den transapikalen Eingriffen im Vergleich zu anderen Verfahren, wie zum Beispiel die Implantation einer Aortenklappe über den transfemorale Weg, eine etwas erhöhte Sterblichkeit besteht, wird damit begründet, dass die Patienten, die mit diesem Eingriff versorgt werden, ein insgesamt besonders hohes perioperatives Risiko mit schlechtem Gefäßzustand vorweisen [21]. Während der transapikalen Klappenimplantation kommt es nur an wenigen Stellen im Gefäßsystem zu Manipulationen. Das könnte erklären, weshalb das Auftreten von Schlaganfällen bei transapikalen Aortenklappenimplantationen mit 2,2% relativ selten ist [21].

In einer Metaanalyse über transapikale Aortenklappenimplantationen wird die 30-Tage - Mortalität mit 4,7-20,8% angegeben, cerebrovaskuläre Ereignisse mit 0-16,3% und eine Herzinfarktrate von 0-6% [27]. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete kombinierte Endpunkt findet in diesen Ergebnissen Übereinstimmung.

Es konnten zwei Faktoren identifiziert werden, die möglicherweise einen Einfluss darauf haben, dass es zum Eintreten der oben genannten Ereignisse kommt.

Männer könnten im Vergleich zu Frauen ein erhöhtes Risiko haben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff einen Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden oder zu versterben. Insgesamt kommt auch bei der großen systematischen Metaanalyse von Rahnavardi zum Ausdruck, dass Schlaganfälle und Herzinfarkte auch unter großen Patientenpopulationen selten sind [27]. Daher ist es nicht möglich, bei 59 Patienten dazu eine signifikante Aussage zu machen. Aber es ist eine Tendenz erkennbar, dass allein das männliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass Männer grundsätzlich ein erhöhtes Arterioskleroserisiko haben, da ihnen der Schutz der weiblichen Hormone, der vor der Menopause eine Rolle spielt, fehlt.[28,29]

Außerdem ergab die statistische Analyse, dass ein Winkel unter  $120^\circ$  zwischen linksventrikulärem Auswurftrakt und Aorta ascendens ein Hinweis dafür sein könnte, dass nach dem Eingriff eher mit dem Auftreten von Schlaganfall, Myokardinfarkt oder Tod zu rechnen ist.

Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei einem engen Winkel in der Herzkammer eine größere Manipulation mit den Arbeitswerkzeugen stattfindet. Die Manipulationen könnten Ursache für Schlaganfall und Herzinfarkt sein. Durch das kompliziertere Einbringen der neuen Klappe kann es zu einer Verlängerung der Operationszeit kommen. Dies könnte eine weitere Belastung für den Patienten darstellen und auch Ursache für das Todesereignis im frühen postoperativen Verlauf sein.

Bei einer kanadischen Studie (2010) [30] wurden mit Hilfe von MSCT-Bildern vor dem Eingriff Winkel berechnet, die dem Operateur schon im Vorhinein Informationen über die anatomische Situation geben. In dieser Studie wurden 40 Personen untersucht, die in zwei Gruppen zu je 20 Personen unterteilt wurden. Es wurde ein Verfahren angewendet, in dem verschiedene angiographische Projektionen exakt die Ebene der nativen Klappe in mehreren Achsen anzeigen. Es geht also nicht konkret um den Winkel zwischen linksventrikulärem

Auswurftrakt und der Aortenwurzel, aber es konnte in der Gruppe der 20 Patienten, bei der vor dem Eingriff eine Winkelbestimmung stattgefunden hatte, gezeigt werden, dass eine präprozedural durchgeführte Bestimmung verschiedener Winkel bei 90% der Patienten zu exzellenten bis zufriedenstellenden Ergebnissen nach der Klappenimplantation führten.

Eine amerikanische Studie aus dem Jahre 2010 untersuchte ebenfalls 40 Patienten mit MSCT-Bildern. Dabei wurden auch hier verschiedene Projektionen der Aortenwurzel bestimmt. Der Winkel zwischen linksventrikulärem Auswurftrakt und Aortenwurzel wird auch hier nicht explizit erwähnt. Doch mit Hilfe der Technik gelingt eine optimale Darstellung der Ebene der Aortenwurzel. Im Verlauf fand hier keine transapikale TAVI statt; es zeigt sich jedoch der Zusammenhang von computertomographischen Darstellungen und angiographischen Interventionen. Damit kann das Verfahren zur Planung und erfolgreichen Durchführung einer TAVI beitragen [31].

### **4.1.2 Endpunkt höhergradige Aorteninsuffizienz**

Nach der Implantation einer neuen Klappe können Insuffizienzen entstehen. Da die neuen Klappen nicht rundum durch Nähte fixiert werden wie bei einem konventionell-operativen Eingriff, können nach der Entfaltung der Prothese insbesondere paravalvuläre Leckagen bestehen bleiben. Zur Zeit der Datensammlung wurde die SAPIEN-XT Prothese Generation 2 implantiert.

Wesentlich schlechter ist das Ergebnis der Aortenklappenimplantation dann, wenn nicht nur geringe paravalvuläre Leckagen bestehen bleiben, sondern eine höhergradige Aorteninsuffizienz von mehr als Grad 1 das Ergebnis ist. Bleiben nach dem Eingriff mehr als milde paravalvuläre Leckagen bestehen, so beeinflusst das die mittel- und langfristige Mortalität der Patienten ungünstig [32].

Die multivariate Analyse ergab, dass ein deutlich erhöhter BMI von mehr als 30 und eine vorbestehende Niereninsuffizienz das Implantationsergebnis negativ beeinflussen. Diesbezüglich kann der statistische Zusammenhang zunächst jedoch nicht erklärt werden.

Das Auftreten einer höhergradigen Aorteninsuffizienz nach Implantation war mit insgesamt nur zwei Fällen sehr gering.

Dass Patienten mit einem hohen BMI ein schlechteres Outcome bei einer transapikalen TAVI haben, findet in der aktuellen Literatur keine Bestätigung. Eine neuere Studie von 2015 beschäftigt sich mit dem sogenannten Adipositas-Paradoxon. Demnach zeigt eine Metaanalyse

der Daten von 409 Patienten, die eine TAVI erhielten, sogar ein besseres Outcome für übergewichtige Patienten, die sich einem kardiovaskulären minimalinvasiven Eingriff unterziehen [33]. Das Problem der paravalvulären Rückflüsse wurde in den letzten Jahren zunehmend erkannt. Inzwischen wurde die SAPIEN3-Klappenprothese entwickelt und laut neuerer Studien könne man nun mit ebenso guten Ergebnissen wie nach einem chirurgischen Klappenersatz rechnen [34].

### **4.1.3 Endpunkt erhöhter Druckgradient**

Ziel der Aortenklappenimplantation soll ein niedriger mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe sein. Bei einer operationswürdigen Aortenklappenstenose liegt der Gradient über 40mmHg.

Als ungünstig wird im Rahmen dieser Arbeit beim Ergebnis der Aortenklappenimplantation ein Druckgradient von mehr als 14mmHg angesehen.

Ein BMI von über 30 könnte hier wieder einen Risikofaktor darstellen. Diesmal möglicherweise aufgrund eines erhöhten Herzzeitvolumens der Patienten bei engen Verhältnissen im Bereich der Aortenklappe. Aber auch hier sei auf das oben erwähnte Adipositas-Paradoxon hingewiesen, das ein besseres Outcome der Patienten mit einem hohen BMI beschreibt [33].

Ein niedrigerer NT-proBNP-Wert von unter 400 pg/ml, der präoperativ gemessen wird, ergab bezüglich erhöhter Druckgradienten einen Trend in die Richtung prognostisch ungünstig zu sein. Da NT-proBNP bei einem Dehnungsreiz der Herzkammern ausgeschüttet wird, könnte es aber möglicherweise ein Hinweis darauf sein, dass das Herz noch nicht dilatiert ist. Dieses Ergebnis ist wohl mit großer Vorsicht zu betrachten. In der Literatur lassen sich viele Hinweise auf das Gegenteil finden. Unter anderem zeigt eine Studie mit 333 TAVI-Patienten, dass hohe NT-proBNP-Werte als prognostisch ungünstig anzusehen sind [35].

Außerdem zeigt sich eine Tendenz dahingehend, dass im Fall eines postoperativ erhöhten Druckgradienten das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor sein könnte. Auch das konnte in der Literatur nicht bestätigt werden. Eine Veröffentlichung auf Grundlage des deutschen TAVI-Registers, das 1432 Patienten umfasst, zeigt aber, dass bei Frauen vermehrt Blutungen (22,5% vs. 15,2%) und periphervaskuläre Komplikationen (22,5% vs. 15,2%) auftraten. Im Gegensatz zu den vorliegenden Berechnungen kam es bei den Männern in 35,0% der Fälle zu valvulären Dysfunktionen. Bei den Frauen waren hier nur 6,7% betroffen. Die 1-Jahres-Mortalität mit 17,3% bei Frauen zeigte sich hingegen signifikant besser als mit 23,6% bei den Männern [36].

Die paravalvulären Leckagen könnten behandelt werden, indem zusätzlich durch verformbares Material am Außenring eine bessere Anpassung an den vorbestehenden Anulus ermöglicht wird.

### **4.2 Klinische Bedeutung der erhaltenen Daten**

Ziel der Arbeit war es bei dem ohnehin ausgeprägten Risikoprofil der Patienten Faktoren zu identifizieren, die es zulassen ein besonders erhöhtes Risiko für ein nicht optimales Ergebnis bei der Aortenklappenimplantation über den transapikalen Weg zu prognostizieren. Die Betrachtung des Zustandes der Patienten erfolgte direkt nach dem Eingriff und nach einem Monat. Das Follow-up erfolgte durch Analyse der Berichte aus den Rehabilitationskliniken.

Aufgrund der Datenerhebung und Berechnungen lässt sich abschließend sagen, dass hohes Alter und Multimorbidität allein nur unzureichend das prozedurale oder klinische Ergebnis nach einer transapikalen TAVI prognostizieren. Es besteht demnach nicht grundsätzlich ein Grund einem alten bzw. kranken Menschen mit fortgeschrittener Aortenklappenstenose einen Eingriff vorzuenthalten, der das Leben verlängert und die Lebensqualität verbessert [37]. Letztendlich ist festzustellen, dass bei der Komplexität der vorliegenden Erkrankungen und angesichts des hohen Alters immer eine individuelle Entscheidung gefällt werden muss, ob der Patient für einen Eingriff geeignet ist. Die Ergebnisse zeigen zwar Tendenzen, dass es Faktoren gibt, die ein schlechteres TAVI Ergebnis wahrscheinlicher machen, jedoch konnte niemals eine Signifikanz erreicht werden. Es wäre daher notwendig eine neue Untersuchung in größeren Kohorten mit den Faktoren durchzuführen, die eine Tendenz zeigen um möglicherweise einen signifikanten Einfluss nachzuweisen.

### **4.3 Klinische Bedeutung einer Risikoanalyse**

Vor jedem Eingriff besteht die Notwendigkeit ein Risiko für den Patienten zu prognostizieren. Doch eine spezifische Risikostratifizierung bei der Planung einer transapikalen TAVI Prozedur findet nur eingeschränkt statt. Die Risikoanalyse beruht bisher auf der Einschätzung des Risikos für einen chirurgischen Aortenklappenersatz. Wer für diesen Eingriff mit Hilfe des Euro-Scores oder des STS-Scores als Hochrisikopatient eingeschätzt wird, erhält die benötigte Aortenklappe über den minimalinvasiven Weg. An diesem Punkt ist es notwendig eine erneute Risikoabwägung zu treffen, ob der minimalinvasive Eingriff eine zumutbare und

erfolgsversprechende Intervention für den Patienten darstellt. Es ist als sinnvoll anzusehen, schon während des Entscheidungsprozesses für oder gegen eine transapikale Aortenklappenimplantation eine genaue Vorstellung über das individuelle Risiko des zu Operierenden zu haben. So kann dem Patienten und seinen Angehörigen vor dem Eingriff eine verlässlichere Auskunft darüber gegeben werden, wie wahrscheinlich eine erfolgreiche Aortenklappenimplantation ist. Durch die Identifizierung von Risikofaktoren gibt es die Möglichkeit, Einflüsse zu erkennen, die vor dem Eingriff eventuell noch optimiert werden können. Außerdem hat der Operateur dadurch die Möglichkeit sich auf individuelle Herausforderungen, zum Beispiel anatomischer Art, gezielt vorzubereiten und einzustellen.

Die eben genannten Aspekte sind nicht nur für die Hochrisikopatienten von Bedeutung. Die Indikationsstellung für eine transapikale Aortenklappenimplantation soll erweitert werden, so dass auch Patienten mit einem weniger ausgedehnten Risikoprofil eine Aortenklappe über diesen Weg erhalten sollen.

In mehreren Studien konnte bisher gezeigt werden, dass eine TAVI Prozedur bezüglich des chirurgischen Aortenklappenersatzes bei den Hochrisikopatienten keine Unterlegenheit zeigt und damit als eine neue Option für Patienten mit einem geringeren operativen Risiko immer mehr in Betracht gezogen wird.

Die multizentrische randomisierte NOTION-Studie (Nordic Aortic Valve Intervention Trial) erfasste 280 Patienten und gab im Jahr 2015 ihre Einjahresdaten bekannt, die keine Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz im Hinblick auf Mortalität, Myokardinfarkt und Apoplex ergab. Allerdings erfolgt hier der Zugang über den transfemorale Weg [38].

Das deutsche Aortenklappenregister zeigt hinsichtlich der Einjahresmortalität mit 28% bei der transapikalen Aortenklappenimplantation bei den Hochrisikopatienten mit einem EuroSCORE >20% keine Unterlegenheit [39].

Die PARTNER-Studie konnte in den 5-Jahres-Daten einen längerfristigen Erfolg für Hochrisikopatienten bestätigen [23]. Im Jahre 2015 wurden Ergebnisse der PARTNER-II-S3-Studie veröffentlicht. Im Rahmen dieser Studie wird die weiterentwickelte SAPIEN-3-Prothese implantiert. Eingeschlossen in diese Studie sind auch 1078 Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko. Die 30-Tages-Mortalität lag in dieser Gruppe bei 1,1%. Laut dieser Studie können diese Erfolge nach einer TAVI mit den besten Ergebnissen nach einem chirurgischen

Aortenklappenersatz mithalten. Es sollte laut Studienleiter Kodali daher erwogen werden die neue SAPIEN-3-Prothese als Alternative zur konventionellen Operation auch bei Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko zu implantieren [34].

Sollten aber wirklich Patienten mit einem mittleren Operationsrisiko einer TAVI unterzogen werden, wäre es umso wichtiger, sicher sein zu können, dass das funktionelle Ergebnis des Eingriffes, u.a. Druckgradient und postinterventionelle Insuffizienzen betreffend, perfekt ist. Daraus ergibt sich folglich ein Bedarf entsprechende Prädiktoren zu bestimmen.

Eine weitere Studie zur Gleichstellung der TAVI gegenüber dem chirurgischen Aortenklappenersatz läuft noch bis 2021. Die 2013 gestartete SURTAVI-Studie untersucht unter dem Aspekt der allgemeinen Mortalität und des Schlaganfallrisikos bei mittlerem operativen Risiko, ob es eine Unterlegenheit der TAVI gibt. Allerdings wird bei dieser Studie die transfemorale Implantation des Medtronic CoreValve-Systems untersucht. [40]

Bei dem hochrisikobehafteten Patientenkollektel, welches derzeit fast als einzige Gruppe mit einer TAVI versorgt wird, sollte außerdem in Erwägung gezogen werden, dass alleine die Komorbiditäten und nicht so sehr das operative Trauma entscheidend für den individuellen Verlauf sind.

#### **4.4 Ausblick und Limitationen**

Die erhobenen Daten ergeben sich aus dem Patientenkollektiv, die zu den ersten 60 Patienten an unserer Klinik gehörten, welche über den transapikalen Zugangsweg eine TAVI erhielten. Weiterhin wurde nur die Klappe der Firma SAPIEN<sup>EDWARDS</sup>™ implantiert. Eine neue Art der präoperativen Risikoanalyse mit den untersuchten Parametern könnte sich als sinnvoll darstellen. Denn in der vorliegenden Arbeit konnte eine Tendenz herausgestellt werden, dass auch anatomische Gegebenheiten im Endergebnis eine Rolle spielen können. In den letzten Jahren, in denen sich das Transkatheterverfahren immer weiter etabliert, zeigt sich zunehmend, dass die standardmäßig genutzten Scores (EuroSCORE und STS-Score), nur begrenzt für eine Vorhersage des frühen prozeduralen und klinischen Outcome nach einer TAVI einsatzfähig sind [41]. Spezifische anatomische Voraussetzungen finden aber bei den erwähnten etablierten Scores keine Berücksichtigung. Auch die Kalzifikationen im Bereich der Aortenklappe und der abgehenden Aorta werden weder im EuroSCORE noch im STS-Score erfragt. Es fand im Rahmen der vorliegenden Arbeit keine Analyse bezüglich des Ausmaßes der bestehenden

Kalzifikation an der Klappe als Voraussetzung für den Erfolg des Eingriffes statt. Die neu implantierte Klappe wird in dem vorhandenen Kalk verankert. Möglicherweise kann auch die Ausprägung der Verkalkung einen Schluss auf das postprozedurale Outcome zulassen. Die etablierten Scores wurden einst für konventionelle Eingriffe eingeführt. Es wird dementsprechend nicht berücksichtigt, dass ein minimalinvasiver Eingriff durchgeführt wird. Weiterhin wurden die Scores auf Grundlage von Daten von Patienten entwickelt, die größtenteils einen Koronararterienbypass erhalten sollten [42]. Dies macht den Bedarf eines eigenen Risikoscores für minimalinvasive transapikale Eingriffe am Herzen deutlich.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass spezifische ergebnisbezogene Parameter, die beispielsweise die intrakardiale Anatomie berücksichtigen, in der Lage sein könnten, ein frühes klinisches Ergebnis nach transapikaler TAVI genauer zu prognostizieren als die bekannten Risikoscores, die bei dem konventionellen Aortenklappenersatz Verwendung finden. Dies ist eine Pilotstudie aus einem laufenden Single-Center-TAVI Register, das eine Kohorte von 60 Patienten einschließt. Sie wurde mit dem Ziel entwickelt, mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, um im Nachhinein mit Hilfe einer größeren Studie diese als spezifische Prädiktoren zu validieren. Der Schwerpunkt lag hier auf der deskriptiven Statistik und Schätzungen. Unsere Ergebnisse zeigen Tendenzen, dass einige untersuchte Variablen einen prädiktiven Wert haben könnten. Die vorliegende Pilotstudie umfasst nur eine geringe Patientenzahl, so dass alle Ergebnisse keine statistische Signifikanz erreichen und nur vorsichtig interpretiert werden können.

## 5 Zusammenfassung

In der präoperativen Vorbereitung der Patienten, die mittels eines transapikalen TAVI Verfahrens eine neue Aortenklappe erhalten sollen, werden Risikoscores genutzt, die für konventionelle kardiochirurgische Eingriffe entwickelt wurden.

Ziel der vorliegenden Studie war es, patienten- und verfahrensassoziierte Faktoren innerhalb eines ausgeprägten Risikoprofils zu identifizieren, mit deren Hilfe das Outcome bei einer transapikalen TAVI Prozedur vorhergesagt werden kann. Dabei wurden insbesondere Parameter untersucht, die in den etablierten Risikoscores nicht berücksichtigt werden (z.B. BMI, intrakardiale Anatomie, präOP NTproBNP).

Eine Kohorte von 60 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und einem EuroSCORE  $\geq$  20, die eine transapikale TAVI erhielt, wurde retrospektiv analysiert.

Mit Hilfe der durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse konnten Faktoren aufgezeigt werden, die möglicherweise Einfluss nehmen auf einen erhöhten Druckgradienten über der neu implantierten Aortenklappe, auf eine höhergradige Aorteninsuffizienz nach Implantation oder das Auftreten des Kombinationsendpunktes (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod) im frühen postinterventionellen Verlauf begünstigen.

Ein BMI  $\geq$  30 verdoppelte das Risiko sowohl für eine höhergradige Aorteninsuffizienz als auch für einen erhöhten Druckgradienten nach der Implantation, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. Von den verfahrensassoziierten Parametern scheint insbesondere ein Winkel von unter  $120^\circ$  zwischen linksventrikulärem Ausflusstrakt und Aorta ascendens mit einem steigenden Risiko für das Eintreten des Kombinationsendpunktes in Verbindung zu stehen, ebenfalls ohne statistische Signifikanz zu erreichen.

Diese Ergebnisse zeigen Tendenzen, welche Faktoren als Prädiktoren genutzt werden könnten und müssten durch größer angelegte Studien verifiziert werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Renz-Polster und Krautzig (ed): Innere Medizin: Basislehrbuch. S.146-153. München, Elsevier GmbH, 2013.
- [2] Sinning J, Nickenig G: Aortenklappenvitien. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2014;139(31-32):1583–1586.
- [3] Jung B, Baron G, Butchart EG, et al.: A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. European heart journal 2003;24(13):1231–1243.
- [4] Hill JD: John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. The Annals of thoracic surgery 1982;34(3):337–341.
- [5] Markus Krane: Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz oder kathetergestützter Aortenklappenimplantation: Pressetext DGK 08/2014.
- [6] Cowell SJ, Newby DE, Boon NA, et al.: Calcific aortic stenosis: same old story? Age and ageing 2004;33(6):538–544.
- [7] DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ESC European Society of Cardiology: ESC Pocket Guidelines Herzklappenerkrankung; 2012.
- [8] Metzler B, Winkler B: SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? Thrombosis and haemostasis 2012;108(6):1065–1071.
- [9] Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al.: Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. The New England journal of medicine 1999;341(3):142–147.
- [10] Statistisches Bundesamt. Available at: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>. Accessed June 4, 2017.
- [11] Mathieu P, Boulanger M: Basic mechanisms of calcific aortic valve disease. The Canadian journal of cardiology 2014;30(9):982–993.
- [12] J.R. Siewert, H.J. Stein (ed): Chirurgie. S.411-412. 9th ed. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 2012.
- [13] Larsen R: Anästhesie und Intensivmedizin in Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie. 8th ed. Berlin Heidelberg New York, Springer-Verlag, 2012.
- [14] Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(23):2440–2492.
- [15] Granton J, Cheng D: Risk stratification models for cardiac surgery. Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia 2008;12(3):167–174.
- [16] Michel P, Roques F, Nashef, Samer A M: Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery 2003;23(5):684-7; discussion 687.
- [17] Shroyer, A Laurie W, Coombs LP, Peterson ED, et al.: The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. The Annals of thoracic surgery 2003;75(6):1856-64; discussion 1864-5.
- [18] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. The New England journal of medicine 2010;363(17):1597–1607.
- [19] S. Sack et al.: Aortenklappenstenosen: Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) – transarterieller oder transapikaler Zugang Aortic valve stenosis Transcatheter

- aortic valve implantation (TAVI) – transarterial or transapical approach. Deutsche medizinische Wochenschrift 2011;136(9):417–426.
- [20] Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, 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). European heart journal.
- [21] Hamm C, W, Möllmann H, Holzhey D: The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. Eur Heart J 2013.
- [22] The PARTNER-Trial: Klinische Ergebnisse. Neue Behandlungswege für Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose. Available at: [http://ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/transcathetervalves/partner\\_clinical\\_results\\_german.pdf](http://ht.edwards.com/scin/edwards/de/sitecollectionimages/products/transcathetervalves/partner_clinical_results_german.pdf). Accessed June 4, 2017.
- [23] Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al.: 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. Lancet 2015.
- [24] M. Hartert: Herausforderung Porzellanaorta: Chirurgische (Un-)Möglichkeiten. Operative Techniken. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie 2013(10.1007/s00398-013-1039-6).
- [25] Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, et al.: Aortenklappenstenose: von der Valvuloplastie zum perkutanen Klappenersatz. Herz 2006;31(7):688–693.
- [26] Schymik G, Schröfel H, Schymik JS, 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. Journal of interventional cardiology 2012;25(4):364–374.
- [27] Rahnavardi M, Santibanez J, Sian K, et al.: A systematic review of transapical aortic valve implantation. Annals of cardiothoracic surgery 2012;1(2):116–128.
- [28] Reslan OM, Khalil RA: Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. Reviews on recent clinical trials 2012;7(1):47–70.
- [29] Joswig M: Wirkungen von Östrogenen auf die Gefäßwand: Zelluläre und molekulare Mechanismen. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 2000;94(3):189–193.
- [30] Gurvitch R, Wood DA, Leipsic J, et al.: Multislice computed tomography for prediction of optimal angiographic deployment projections during transcatheter aortic valve implantation. JACC. Cardiovascular interventions 2010;3(11):1157–1165.
- [31] Kurra V, Kapadia SR, Tuzcu EM, et al.: Pre-procedural imaging of aortic root orientation and dimensions: comparison between X-ray angiographic planar imaging and 3-dimensional multidetector row computed tomography. JACC. Cardiovascular interventions 2010;3(1):105–113.
- [32] Généreux P, Head SJ, Hahn R, et al.: Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. Journal of the American College of Cardiology 2013;61(11):1125–1136.
- [33] Königstein M, Havakuk O, Arbel Y, et al.: The obesity paradox in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. Clinical cardiology 2015;38(2):76–81.
- [34] Kodali S, Thourani VH, White J, 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. European heart journal 2016.
- [35] Ribeiro HB, Urena M, Le Ven F, et al.: Long-term prognostic value and serial changes of plasma N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. The American journal of cardiology 2014;113(5):851–859.

- [36] Sherif MA, Zahn R, Gerckens U, et al.: Effect of gender differences on 1-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis: results from a multicenter real-world registry. *Clinical research in cardiology official journal of the German Cardiac Society* 2014;103(8):613–620.
- [37] Reynolds MR, Magnuson EA, Wang K, et al.: Health-related quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: results from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial (Cohort A). *Journal of the American College of Cardiology* 2012;60(6):548–558.
- [38] Thyregod, Hans Gustav Hørsted, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2015;65(20):2184–2194.
- [39] Mohr FW, Holzhey D, Möllmann H, et al.: The German Aortic Valve Registry: 1-year results from 13,680 patients with aortic valve disease. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014;46(5):808–816.
- [40] Maisano F: Surtavi - Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation. Available at: <http://www.research-projects.uzh.ch/p17533.htm>. Accessed June 4, 2017.
- [41] Silaschi M, Conradi L, Seiffert M, et al.: Predicting Risk in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Comparative Analysis of EuroSCORE II and Established Risk Stratification Tools. *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2015;63(6):472–478.
- [42] Roques F, Nashef SA, Michel P, et al.: Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 1999;15(6):816-22; discussion 822-3.

## 7 Thesen

1. Es gibt keine Risikoscores speziell für transapikale kathetergestützte Implantationen von Aortenklappen. Es werden daher in der präoperativen Vorbereitung etablierte Scores, die im Rahmen von konventionellen kardiochirurgischen Operationen eine große Bedeutung haben, genutzt.
2. Es sollen Faktoren innerhalb eines ausgeprägten Risikoprofils identifiziert werden, mit deren Hilfe das Outcome bei einer transapikalen TAVI vorhergesagt werden kann.
3. Retrospektiv wurden mit Hilfe einer univariaten Regressionsanalyse patienten- und verfahrensassoziierte Faktoren von 60 Patienten analysiert, von denen man aus dem klinischen Alltag vermutete, dass sie einen Einfluss auf das Ergebnis einer transapikalen TAVI hinsichtlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, Tod, Druckgradient über der Aortenklappe und postinterventionelle Aorteninsuffizienz haben könnten.
4. Nach der univariaten Regressionsanalyse wurden einige Faktoren aufgrund eines niedrigen p-Wertes ausgewählt und in einer folgenden multivariaten Regressionsanalyse dahingehend untersucht, ob ein tatsächlicher Einfluss besteht.
5. Es konnten Tendenzen, jedoch keine signifikanten Einflüsse festgestellt werden.

Das männliche Geschlecht und ein kleiner Winkel unter  $120^\circ$  zwischen linksventrikulärem Auswurftrakt und Aorta ascendens könnten möglicherweise einen ungünstigeren postoperativen Verlauf mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod prognostizieren.

Ein BMI von mehr als 30 und eine vorbestehende Niereninsuffizienz zeigen einen Trend, dass das Risiko, nach transapikaler Aortenklappenimplantation eine höhergradige Aorteninsuffizienz davonzutragen, erhöht ist.

Ein BMI von mehr als 30 und ein präoperativer NT-proBNP-Wert unter 400 pg/ml geben eine Tendenz in die Richtung, dass postoperativ ein Druckgradient über der neu implantierten

Klappe gemessen wird, der über 14mmHg liegt. Weiterhin zeigt sich, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt, im Ergebnis einen erhöhten Druckgradienten zu entwickeln.

6. Die Ergebnisse zeigen Tendenzen, welche Faktoren als Prädiktoren genutzt werden könnten. Sie müssten durch größer angelegte Studien verifiziert werden, um in Zukunft nach der präoperativen Vorbereitung eine zuverlässige Prognose für das Outcome zu geben.

## **8 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertationsschrift „Risikostratifizierung vor transapikaler transkatheter Aortenklappenimplantation“ selbstständig und ohne Hilfe Dritter verfasst habe.

Die Dissertationsschrift stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht oder die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

---

---