

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
(Schwerpunkt: Kardiologie und Angiologie)

**Vergleich von Sicherheit und periproceduralen
Komplikationen der transfemorale
Aortenklappenimplantation in lokaler Anästhesie bei
Durchführung durch erweitertes vs. minimales Herzteam**

**Inaugural- Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Katzenberger, Hanns Thomas Josef

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Geisler
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Mahrholdt

Tag der Disputation: 20.05.2021

Für meinen Vater – „Ich sehe einen Zahnarzt vor mir“

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	6
1. Einleitung.....	9
1.1 Aortenklappenstenose	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie	9
1.1.3 Formen und Schweregrade	9
1.1.4 Pathophysiologie, Symptomatik und Diagnostik	11
1.2 Aortenklappenersatz	16
1.2.1 Operativer offener AKE	16
1.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI).....	18
1.2.2.1 Indikation	18
1.2.2.2 Lokalanästhesie und Vollnarkose	20
1.2.2.3 Der Eingriff.....	21
1.2.2.4 Klappensysteme	21
1.2.2.5 Alternative Zugänge.....	21
1.2.2.6 Risiken und Komplikationen.....	23
1.2.2.7 Signifikanz der TAVI	23
1.3 Europäische und bundesdeutsche Richtlinien für TAVI Eingriffe.....	24
1.4 Fragestellung	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv.....	29
2.2 Endpunkte.....	29
2.3 Erhobene Patientendaten	30
2.4 TAVI Prozedur und Medikation	32
2.5 Verwendete Klappensysteme	33

2.6 Verlaufskontrollen	35
2.7 OP-Setting vor und nach der G-BA Richtlinie.....	35
2.8 Statistische Analyse der Ergebnisse	36
2.9 Ethikkommission	37
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Baseline Charakteristik	38
3.1.1 Patienten Demographie.....	38
3.1.2 Patienten Morbidität und Medikation	38
3.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und glomeruläre Filtrationsrate	40
3.1.4 EuroScore	41
3.2 Prozedur Charakteristik.....	43
3.2.1 Klappensysteme.....	43
3.2.2 Prä- und Postdilatation	46
3.2.3 Fluoroskopie Dauer und Kontrastmittel	47
3.3 Klinische Ereignisse	50
3.3.1 Erfolgreiche Klappenimplantationen	50
3.3.2 Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz (AI).....	50
3.3.3 Todesfälle während des operativen Eingriffs	52
3.3.4 Periprocedurale Todesfälle u. TAVI-Erfolg definiert nach VARC-2	53
3.3.5 Wechsel zur Operation am offenen Herzen.....	55
3.3.6 Todesfälle während des Krankenhausaufenthaltes	56
3.3.7 Große operationsbedürftige Gefäßverletzungen	57
4. Diskussion	61
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis.....	77
7. Anlagen	87

Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

A-/M-/T-I	Aorten-/Mitral-/Trikuspidal- Klappen- Insuffizienz
A.	Arteria
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AFC	Arteria femoralis communis
AIE	Arteria iliaca externa
AK	Aortenklappe
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
AT	Angiotensin-Rezeptor
AVA	Aortenklappenöffnungsfläche
DG	Druckgradient
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
Fläche _{LVOT}	Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HKE	Herzklappenersatz
HLP	Hyperlipidämie/ Hyperlipoproteinämie
HSM	Herzschrittmacher
ICR	Interkostalraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LCA	Arteria coronaria sinistra
LV	Linksventrikulär
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCA	Arteria coronaria dextra

TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VARC-2	Valve Academic Research Consortium- 2
V_{AS}	maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
VHF	Vorhofflimmern
V_{LVOT}	Max. Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt
VTI	Geschwindigkeits-Zeitintegral

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Edwards Sapien 3 Klappe	34
Abbildung 2: Gegenüberstellung der risikorelevanten Vorerkrankungen beider Patientenkohorten	39
Abbildung 3: Gegenüberstellung LV-EF in % und GFR in ml/min beider Patientenkohorten	40
Abbildung 4: Gegenüberstellung der verwendeten Klappensysteme beider Patientenkohorten	45
Abbildung 5: Gegenüberstellung der Patientenzahlen von Prä- u. Postdilatation der Patientenkohorten von minimalem versus erweitertem Herzteam.....	47
Abbildung 6: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Fluoroskopie Dauer pro Patient in der jeweiligen Patientenkohorte, in Minuten	48
Abbildung 7: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Kontrastmittelmenge pro Patient in der jeweiligen Patientenkohorte, in Milliliter.....	49

Abbildung 8: Überblick über den Implantationserfolg beider Herzteams (Prozentzahlen gerundet).....	50
Abbildung 9: Überblick AI- Grade in % beider Patientenkohorten in Vgl. zur gesamten Kohorte	52
Abbildung 10: Gegenüberstellung der Anzahl periproceduraler Todesfälle gemäß VARC-2 Definition bei minimalem versus erweitertem Herzteam	54
Abbildung 11: Überblick über den Implantationserfolg beider Herzteams gemäß VARC-2 Definition (Prozentzahlen gerundet).....	55
Abbildung 12: Gegenüberstellung der Anzahl notwendiger Wechsel zur offenen Herz- OP bei minimalem versus erweitertem Herzteam.....	56
Abbildung 13: Gegenüberstellung der Anzahl operationsbedürftiger Gefäßkomplikationen bei minimalem versus erweitertem Herzteam.....	57
Abbildung 14: Differenzierte Gegenüberstellung der Anzahl operationsbedürftiger Gefäßkomplikationen bei minimalem versus erweitertem Herzteam.....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade bei AS.....	11
Tabelle 2: Überblick Baseline Charakteristik.....	42
Tabelle 3: prozentualer Anteil der jeweiligen Klappensysteme an allen implantierten Klappen.....	45
Tabelle 4: Überblick Prozedur Charakteristik.....	49
Tabelle 5: Überblick klinische Ereignisse/Outcomes	60

1. Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Definition

Bei der Aortenklappenstenose (AS) handelt es sich um einen angeborenen oder erworbenen Herzklappenfehler, durch welchen es zur Obstruktion des linksventrikulären Ausstromtrakts kommt. Diese manifestiert sich primär durch Verengung der Klappenöffnung (valvulär), oder aber auch durch Verengung der Ausstrombahn (subvalvulär) sowie der Aorta ascendens (supravalvulär) (Arastéh u. a. 2012:200ff).

1.1.2 Ätiologie und Epidemiologie

Die arterielle Hypertonie, die koronare Herzkrankheit (KHK) und die AS sind in absteigender Reihenfolge die drei häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen, die in Europa und Nordamerika auftreten. Die AS ist somit das dritthäufigste Krankheitsbild und gehört allgemein in den Industrieländern zu den häufigsten Herzklappenerkrankungen (Daniel u. a. 2006).

Bei Patienten über 65 Jahren manifestiert sich eine Aortenklappensklerose in circa 26% der Fälle, eine AS in 2%. Jenseits von 75 Jahren steigen die Zahlen auf 37% für Sklerosen und auf circa 3% für AS (Stewart u. a. 1997; Daniel u. a. 2006). Die Prävalenz der AS ist somit deutlich altersabhängig (Nkomo u. a. 2006).

1.1.3 Formen und Schweregrade

Die AS lassen sich grob in zwei Formen unterteilen: die kongenitalen sowie die erworbenen Formen.

Die kongenitale AS kann in verschiedenen Formen auftreten. Möglich sind hier Klappen mit nur einer Tasche, zwei Taschen oder drei Taschen. Varianten mit Verwachsungen der Kommissuren sind möglich. Je nach Art der Tasche, werden kongenitale AS klinisch in verschiedenen Lebensabschnitten auffällig. Bei Anomalien mit nur einer Tasche kommt es bereits im ersten Lebensjahr zu schweren Obstruktionen, häufig mit letalen Folgen. Die biskuspidale Form der

AS, eine Klappe mit zwei Taschen, ist die häufigste Form. Sie tritt häufiger bei Männern auf, ist jedoch mit einer Inzidenz von etwa 1% in der Gesamtbevölkerung selten. Da bei der bikuspidalen Form Sklerosierungen meist erst im mittleren Lebensalter entstehen, fallen diese dementsprechend später auf. Die kongenitale bikuspidale Form ist bei Patienten mittleren Alters die häufigste Ursache für AS (Christen u. a. 2006).

Auch die erworbenen AS unterscheiden sich in drei Formen, die auf unterschiedliche Pathogenese zurückzuführen sind:

die degenerative-kalzifizierte AS, die AS als Folge rheumatischen Fiebers und die AS als Folge einer bakteriellen Endokarditis.

Dabei tritt die degenerativ-kalzifizierte AS mit 81% am häufigsten auf, gefolgt von der durch rheumatischem Fieber ausgelösten mit 12%. Am seltensten entstehen AS durch Endokarditis, 1%. Die „European Society of Cardiology (ESC)“ nennt in der „Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease“ angegebene Häufigkeitszahlen. Kongenitale AS machen 5% aller AS aus.

Bei der progredienten aktiv verlaufenden Erkrankung der AS kommt es zu Kalzifizierungen der Klappentaschen, bei der jedoch die Klappenränder ausgespart bleiben (Christen u. a. 2006).

In Folge kommt es zu eingeschränkter Klappenbeweglichkeit und zu einer Reduktion der Klappenöffnungsfläche (KÖF). Erhöhtes Lebensalter (>55J.), rauchen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und erhöhte Cholesterinwerte stellen Risikofaktoren dar (Pohle u. a. 2001).

Als wichtigste nicht invasive Methode zur Diagnose und Beurteilung von AS hat sich die Echokardiographische Untersuchung als Goldstandard durchgesetzt. Mit ihr werden die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der mittlere und maximale transvalvuläre Druckgradient und die Klappenöffnungsfläche (über die modifizierte Bernoulli/ Kontinuitätsgleichung) ermittelt. Anhand genannter Parameter wurden Leitlinien von der AHA/ ACC (American College of Cardiology) herausgegeben, die die AS nach Schweregrad einteilen:

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade bei AS

Schweregrade	Leicht	Mittel	Schwer
Klappenöffnungsfläche [cm ²]	> 1,5	1- 1,5	< 1
Transvalvulärer Gradient [mmHg]	< 25	25- 40	> 40
Ausstromgeschwindigkeit [m/s]	< 3	1- 3	> 4

(Bonow u. a. 2008)

1.1.4 Pathophysiologie, Symptomatik und Diagnostik

Typisch bei der AS ist der zunächst asymptomatische Verlauf. Mit einer Abnahme der Klappenöffnungsfläche von ca. 0,15cm² pro Jahr werden AS oft erst sehr spät oder gar nicht bemerkt (Faggiano u. a. 1996). Der Verlauf der AS beginnt hierbei als aktiv entzündlicher Prozess, dessen Frühstadium als Aortensklerose imponiert und sich später, im Endstadium symptomatisch als chronische Entzündung manifestiert (Otto u. a. 1994). Während die lange symptomlose Latenzzeit gute Prognosen mit sich bringt, verschlechtert sich diese jedoch rapide, sobald erste Symptome auftreten. Die Stenosierung ist ein jahrelang andauernder Prozess, wodurch das linke Herz die entstehende erhöhte Druckbelastung mit einer konzentrischen Myokardhypertrophie in gewissem Maße kompensieren kann. Bei dieser kompensierten AS kann die Muskulatur den erhöhten Auswurfwiderstand also zunächst kompensieren, die Ejektionsfraktion und damit das Herzvolumen bleiben gemäß dem Laplace Gesetz gleich. Im Ruhezustand ist das Herzzeitvolumen dann unverändert, steigt bei Belastung jedoch an. Bei fortschreitender Stenose ist die Kompensation durch Zunahme der Myokarddicke erschöpft, die Wandspannung sinkt, wodurch die Ejektionsfraktion verringert und die Nachlast vergrößert wird. Eine Herzinsuffizienz entsteht (Christen u. a. 2006; Arastéh u. a. 2012:203).

Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkopen sind die drei Kardinalsymptome der AS, wobei die Belastungsdyspnoe üblicherweise das initiale Zeichen darstellt. Treten Synkopen auf, deutet dies meist auf eine hochgradige Stenose hin. Nach Angaben des „Schweizer Med Forums“ sinkt die Lebenserwartung ab Auftreten erster Symptome ohne chirurgische Intervention

auf fünf Jahre bei Angina pectoris, auf drei Jahre bei Synkopen und auf zwei Jahre bei Herzinsuffizien (Talano & Melek o. J.; Christen u. a. 2006).

Zur Diagnostik eignen sich verschiedenste Methoden, die jedoch der Echokardiographie als Goldstandard untergeordnet sind. Bei der körperlichen Untersuchung lassen sich die periphere Pulswelle und der Herzspitzenstoß untersuchen, wobei ein „pulsus tardus et parvus“ sowie ein hebender Herzspitzenstoß auffallen. Charakteristisch beim Auskultieren ist ein in beide Karotiden ausstrahlendes systolisches Austreibungsgeräusch mit Crescendo-Decrescendo mit Punctum maximum im zweiten ICR rechts. Es können ein zweiter leiser und ein seltenerer vierter Herzton auskultierbar sein. Zur weiteren apparativen Basisdiagnostik gehören Blutdruckmessungen, Blutentnahmen, (Belastungs-) EKG und Röntgenthorax. Diese Untersuchungsmethoden liefern unspezifische Ergebnisse, können jedoch den Verdacht auf eine AS lenken und diesen stützen (Arastéh u. a. 2012:203f). Koronarangiographie wird präoperativ zur Diagnostik der eventuellen KHK durchgeführt. Nach retrograder AK-Passage können die Gradienten auch direkt im Herzkatheter gemessen werden. In der Regel wird diese nur durchgeführt, wenn echokardiographische Untersuchungen zu klinischen Befunden widersprüchliche Ergebnisse liefern (Baumgartner u. a. 2009).

Mittel der Wahl zur Diagnosestellung und Bestimmung des Schweregrads stellt die Echokardiographie dar. Ziel dieser ist es, die maximale Flussgeschwindigkeit sowie den maximalen und mittleren transvalvulären Druckgradienten (DG) über der Aortenklappe zu ermitteln. Mit gewonnenen Werten lässt sich dann über die modifizierte Kontinuitätsgleichung nach Bernoulli die Klappenöffnungsfläche und damit der Schweregrad der AS bestimmen. In Frage kommen hierzu zum einen die transösophageale Untersuchung (TEE), zum anderen die transthorakale Untersuchung (TTE). Beide sonografischen Untersuchungen bieten den Vorteil, dynamische Prozesse, Strukturveränderungen, Wandbewegungen und Abweichungen vom physiologischen Blutfluss darzustellen zu können. Kalzifizierungen, abnorme Klappenbeweglichkeit und Hypertrophien beispielsweise werden so erkannt. Im Gegensatz zur TEE, wo eine

Ultraschallsonde in den Ösophagus eingeführt wird, wird bei der bevorzugten TTE der Schallkopf direkt auf den Brustkorb gesetzt.

Die maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe V_{AS} wird mittels CW-Doppler (Continuous Wave-) gemessen. Genau ist die Messung nur, wenn Dopplersignal und Blutfluss möglichst parallel sind. Dies wird erreicht, wenn der Schallkopf apikal, rechtsparasternal oder suprasternal positioniert wird. Der mittlere und maximale Druckgradient kann anhand gemessener Flussgeschwindigkeiten über die Bernoulli Gleichung berechnet werden:

$$\text{Druckgradient} = \text{vierfaches Geschwindigkeitsquadrat } (\Delta P = 4 \times v^2)$$

Werte für den mittleren Druckgradienten von $> 40\text{mmHg}$ sprechen hier bereits für eine AS. Um die Aortenklappenöffnungsfläche zu bestimmen, werden zusätzlich mittels PW-Doppler (Pulsed Wave-) die maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (V_{LVOT}) sowie der Durchmesser des LVOT (d) gemessen. Mit Hilfe der Kreisgleichung

$$A = \pi \times r^2 \quad \left(r = \frac{d}{2} \right)$$

wird dann die Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes Fläche_{LVOT} berechnet.

Über die Kontinuitätsgleichung kann anschließend die Aortenklappenöffnungsfläche (AVA) bestimmt werden:

$$AVA = \frac{(\text{Fläche}_{LVOT} \times V_{LVOT})}{V_{AS}}$$

Alternativ werden V_{LVOT} und V_{AS} über die aufgezeichnete Dopplersignalkurve bestimmt. Durch das Umfahren der sich darstellenden Hüllkurve kann jeweils das Geschwindigkeits-Zeitintegral (VTI- velocity time integral) unter der abgebildeten Flussgeschwindigkeitskurve und damit die jeweilige Geschwindigkeit bestimmt werden.

AVA wird auch dann über folgende Kontinuitätsgleichung bestimmt:

$$AVA = \frac{(Fläche_{LVOT} \times VTI_{LVOT})}{VTI_{AS}}$$

Die über die VTI ermittelten Werte für die Aortenklappenöffnungsflächen sind dabei im Allgemeinen etwas präziser als bei der Ermittlung über die Maximalgeschwindigkeit.

AVA= Aortenklappenöffnungsfläche

Fläche_{LVOT}= Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes

V_{LVOT}= Maximale Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt

V_{AS}= Maximale Geschwindigkeit über der Aortenklappe

VTI_{LVOT}= Geschwindigkeits-Zeitintegral des linksventrikulären Ausflusstrakts

VTI_{AS}= Geschwindigkeits-Zeitintegral über der Aortenklappe

Werte für die Aortenklappenöffnungsfläche von 2,6- 3,5cm² gelten als normal. Bei der Beurteilung der Messergebnisse muss jedoch beachtet werden, dass sich die Größen gegenseitig beeinflussen und nicht zwangsläufig auf eine AS hindeuten müssen. So ist der Druckgradient, außer von der AVA, ebenso stark abhängig von der linksventrikulären Herzfunktion. Herzfrequenz, Schlagvolumen sowie Vor- und Nachlast (oft auch bei Aortenklappeninsuffizienz erhöht) haben entscheidenden Einfluss, sodass dieser auch ohne Reduktion der Aortenklappenfläche erhöht sein kann. Zudem muss die Tatsache beachtet werden, dass im Ausflusstrakt keine laminare Strömung herrscht und der Querschnitt während des Herzzyklus variiert. Die AVA wird so nur näherungsweise bestimmt (Baumgartner u. a. 2009; Zechner & Weihs 2014; Dr. Mattle 2009; Daniel u. a. 2006; Christen u. a. 2006; Erdmann 2008; Buck u. a. 2009).

Besonderheiten in der Diagnostik der Aortenstenose ergeben sich bei Patienten, bei denen eine Low-Flow/ Low-Gradient AS vorliegt. Aufgrund des gleichzeitigen Vorliegens einer symptomatischen hochgradigen AS (mit berechneter reduzierter Aortenöffnungsfläche) bei zusätzlich eingeschränkter systolischer

Linksventrikelfunktion lassen sich nur geringe transvalvuläre Druckgradienten und Geschwindigkeiten messen. Transvalvuläre Gradienten $<30\text{mmHg}$, eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffraktion $<40\%$ und eine berechnete Klappenöffnungsfläche $<1\text{cm}^2$ definieren die Low-Flow-AS. Weiterhin ist bei diesen Patienten wichtig zu differenzieren, ob eine echte Low-Flow-AS vorliegt, bei welcher die eingeschränkte linksventrikuläre Auswurffraktion folge der AS ist, oder ob eine Pseudo-Low-Flow-AS vorliegt. Bei dieser liegt primär eine myokardiale Dysfunktion zugrunde, welche sekundär, auch bei nicht hochgradig stenosierter Aortenklappe, das Öffnen derselben einschränkt. Für die Therapieentscheidung jedoch ist diese Differenzierung wichtig, da Patienten mit einer Low-Flow-AS generell eine schlechtere Prognose haben und nur bei Patienten mit echter Low-Flow-AS das operative Vorgehen empfohlen wird. Bei Patienten mit primär myokardialer Dysfunktion ist eine konservative Herzinsuffizienztherapie indiziert. (Lichte u. a. 2001; Fateh-Moghadam u. a. 2011; Zechner & Weihs 2014)

Zur Diagnostik kommt die positiv inotrop-stimulierende Dobutamin-Stress-Echokardiographie zum Einsatz. Durch diese erhält man zusätzliche Informationen über Flussgeschwindigkeitsveränderungen, zu mittleren Druckgradienten, zur durchflussabhängigen Klappenöffnungsfläche sowie zur kontraktilen Reserve.

Steigt unter Dobutamingabe das Herzzeitvolumen und der transvalvuläre Druckgradient ohne nennenswerte Änderung der Klappenöffnungsfläche, kann ein Klappenersatz empfohlen werden. Kommt es unter Dobutamingabe nur zu einem geringen Gradientenanstieg bei gleichzeitiger deutlicher Zunahme der Klappenöffnungsfläche, kann von einer Pseudo-Low-Flow-AS ausgegangen werden.

Zur Kontraktilitätssteigerung kommen initial $2,5\text{-}5\mu\text{g/kg/min}$ Dobutamin zum Einsatz, welches alle 3-5 Minuten verdoppelt wird, bis eine Maximaldosis von circa $20\mu\text{g/kg/min}$ Dobutamin erreicht wird. (Zechner & Weihs 2014; Daniel u. a. 2006; Baumgartner u. a. 2009; Christen u. a. 2006; Lichte u. a. 2001)

1.2 Aortenklappenersatz

Aufgrund der schlechten Prognose ist ein operativer Ersatz der Aortenklappe bei Patienten mit schwerer kalzifizierter AS und manifestierten Symptomen indiziert. Pathologisch veränderte Parameter, wie beispielsweise systolische LV-Dysfunktion, pathologischer Belastungstest, Blutdruckabfall unter Belastung sowie notwendige anderweitige Herzoperationen können einen AKE ebenso bei asymptomatischen Patienten indizieren (Baumgartner u. a. 2017; Andreotti u. a. 2012).

Generell kommen zum Ersatz der Aortenklappe zwei unterschiedliche Methoden in Frage: der operative offene Aortenklappenersatz (AKE) oder die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI).

1.2.1 Operativer offener AKE

Der operative offene Aortenklappenersatz ist derzeit am weitesten anerkannt und gilt als der Goldstandard in der Therapie der symptomatischen schweren AS (Wendt u. a. 2015).

Der Patient wird in Vollnarkose versetzt und nach chirurgischer Öffnung und Freilegung des Herzens an eine Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Der übersichtlichste Zugang erfolgt hierzu über eine mediane Sternotomie. Kardioplegie Lösung wird dann zur Stilllegung des Herzens verwendet, welche beispielsweise über die Aortenwurzel gegeben werden kann. Im nächsten Schritt wird die zu ersetzende Aortenklappe über eine Inzision der Aorta entfernt. Die Klappensegel werden dabei aus dem Aortenring des Herzskeletts geschnitten. Im nächsten Schritt erfolgt eine sorgfältige Entkalkung des Anulus. So wird für die künstliche Herzklappe größtmöglicher Platz geschaffen und das Risiko paravulvärer Lecks reduziert. Es ist insgesamt darauf zu achten, dass die Gesamtgeometrie der Aortenwurzel dabei unverändert bleibt. In den folgenden Schritten wird der Anulus vermessen, Haltefäden vernäht und an diese die neue Herzklappe eingeknotet. Die Methode der Fixierung ist dabei von der Art der verwendeten neuen Herzklappe abhängig. Nach Prüfung auf freie Beweglichkeit der Kunstklappe, auf Unversehrtheit der Koronarostien sowie dem Ausschluss von Leckagen wird die Aorteninzision vernäht und das linke Herz zusammen mit

der Aorta entlüftet. Die Herz-Lungen-Maschine wird entfernt und bei wieder schlagendem Herz erfolgt der Verschluss von Perikard und Brustkorb (Frömke 2013:42ff; Ziemer & Haverich 2010:605ff).

Beim operativen AKE kommen sowohl biologische als auch mechanische Herzklappenprothesen zum Einsatz. Die widerstandsfähigen mechanischen Prothesen bestehen aus Kohlenstoff oder Titan und zeichnen sich durch ihre hohe Langlebigkeit aus. Patienten mit mechanischem Herzklappenersatz müssen lebenslang antikoaguliert werden und haben erhöhtes Thromboembolie- und Blutungsrisiko. Biologische Klappen werden aus Herzen von Rind und Schwein oder aus Spenderherzen verstorbener Menschen gewonnen. Auch eine Klappenherstellung mittels Tissue Engineering ist möglich. Bei begrenzter Haltbarkeit bieten diese jedoch den Vorteil, dass sie gute Flusseigenschaften aufweisen und auf lebenslange Antikoagulation verzichtet werden kann.

Mechanische Klappenprothesen werden im Allgemeinen Patienten mit höherer Lebenserwartung, bei bereits bestehender Antikoagulationsindikation und bei beschleunigter struktureller Klappendegeneration eingesetzt. Biologische Klappenprothesen finden dagegen bei Patienten Einsatz, deren Lebenserwartung kürzer ist, wenn adäquate Antikoagulation nicht möglich ist und beispielsweise bei Frauen, wenn eine Schwangerschaft geplant ist (Baumgartner u. a. 2017). Es konnte gezeigt werden, dass biologischer AKE bei Patienten unter 50 Jahren risikobehafteter ist, da bei diesen die Klappen früher und stärker degenerieren. 22% der zum Zeitpunkt der Implantation 50-jährigen mussten sich innerhalb der ersten 15 Jahre danach einer erneuten Operation unterziehen (Nishimura u. a. 2017). Patienten über 60-65 Jahren werden biologische Klappen und demzufolge entsprechend jüngeren Patienten mechanische Herzklappen empfohlen (Bayersdorf 2013:121).

Diverse Langzeitstudien konnten zeigen, dass im Vergleich mechanischer und biologischer Herzklappen keine signifikanten Unterschiede im Komplikations- und Mortalitätsauftreten bestehen. Jedoch sind mechanische Herzklappen den biologischen im allgemeinen vorzuziehen, da diese nicht degenerieren und sich

somit als langlebiger erweisen (Bonow u. a. 2008). Allerdings ist es wichtig anzumerken, dass die Reoperationsrate bei biologischem Herzklappenersatz höher ist als bei mechanischem (Khan u. a. 2001).

1.2.2 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (transcatheter aortic valve implantation- TAVI) handelt es sich um ein Verfahren zum minimalinvasiven Einbringen von Herzklappenprothesen bei Aortenklappenstenose. Die biologischen Herzklappenprothesen werden hierbei mittels eines speziellen Kathetersystems implantiert. Zum Einbringen des Katheters wird in der Regel die Arteria femoralis punktiert und der Katheter, zunächst über diese und weiter durch die Aorta descendens, zum Herzen vorgeschoben (transfemoral). Im Bereich der stenosierten Aortenklappe wird dann die bis dahin auf dem Katheter zusammengefaltete Klappenprothese aufgefaltet, aufgedehnt und platziert, wobei die zu ersetzende Klappe an die Aortenwand gedrückt wird. Die Position der Prothese wird mittels transthorakaler Echokardiographie und angiographisch kontrolliert. Im letzten Schritt wird das Kathetersystem entfernt und die punktierte Femoralarterie mittels Nahtverschlussystem verschlossen. Der Eingriff kann dabei meist in Lokalanästhesie unter Sedierung durchgeführt werden und erfordert keine Vollnarkose. (Bocksch u. a. 2016; Kasel u. a. 2014; Binder u. a. 2013; Walther u. a. 2012; Clayton u. a. 2014; Winkhardt 2017:38ff; Wenaweser u. a. 2008; Kildal 2016:102; Ehret u. a. 2017; Afshar u. a. 2016; Preckel & Eberl 2016; Oguri u. a. 2014)

1.2.2.1 Indikation

Die Entscheidung, welche Art des Herzklappenersatzes zum Einsatz kommt, ist individuell vom Patientenfall abhängig. Wie oben genannt, spielen das Patientenalter, die Lebenserwartung, Antikoagulationsmöglichkeit, die Möglichkeit für Reoperationen und das perioperative Risiko eine entscheidende Rolle (Nishimura u. a. 2017). Generell gilt die minimalinvasive TAVI bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer schwerer AS inzwischen als Mittel der Wahl. Langzeituntersuchungen konnten zeigen, dass die Operationsergebnisse

bei Hochrisikopatienten mit schwerer AS bei TAVI die gleichen sind wie die bei operativem HKE (Nishimura u. a. 2017; Baumgartner u. a. 2017). Weiterhin konnte die Indikationsstellung von TAVI in den letzten Jahren auch auf Patienten mit mittlerem und niedrigem Operationsrisiko erweitert werden. So belegten großangelegte Studien den positiven Nutzen und die gesundheitlichen Vorteile der TAVI gegenüber dem konventionellen AKE bei den Patienten, sodass sich auch bei diesen TAVI zum Standardverfahren etabliert hat. (Leon u. a. 2016; Leon u. a. 2010; Mack u. a. 2019; Popma u. a. 2019)

Die Evaluation durch das Herzteam, ob der AKE konventionell am offenen Herzen oder als TAVI durchgeführt wird, erfolgt anhand verschiedenster Parameter und offizieller Empfehlungen. Die ESC gliedert diese hauptsächlich nach klinischen Charakteristiken sowie nach anatomischen und technischen Aspekten. Klinisch sprechen für eine TAVI erhöhte Risikoscores wie der STS/ EuroSCORE II (bei STS \geq 4%/ EuroSCORE II \geq 20% TAVI), schwere Komorbiditäten/ Begleiterkrankungen, das Patientenalter (bei \geq 75 TAVI), vorangegangene Operationen am Herzen, Gebrechlichkeit sowie eingeschränkte Mobilität und Begebenheiten, die eine gute Rehabilitation erschweren. Zu den anatomisch und technisch zu berücksichtigenden Aspekten, die eine TAVI indizieren, zählen unter anderem guter transfemoraler Zugang, ausgeprägte Verkalkung der Aorta ascendens, Koronarbypass (kann bei chirurgischer Sternotomie verletzt werden) und Deformitäten des Brustkorbs (Baumgartner u. a. 2017). Zu erwähnen sind insbesondere kardiale Probleme wie Herzinsuffizienz, vorangegangene Herzoperationen, KHK, Myokardinfarkte und extrakardiale Komorbiditäten wie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Nierenversagen und -insuffizienzen, die eine chirurgische Intervention am Herzen kontraindizieren (lung u. a. 2003). Aus anatomischer Sicht erfordert der erfolgreiche perkutane Aortenklappenersatz je nach verwendetem Klappensystem einen Durchmesser des Aortenanulus von mindestens 18mm und maximal 31mm. Auch sollten die Zugangsgefäße frei von schweren Stenosen und Angulationen sein (Höllriegel u. a. 2010).

Nach der deutschen Gesellschaft für Kardiologie sollte bei Patienten ≥ 75 Jahren der Herzklappenersatz unabhängig von anderer Risikobewertung generell über TAVI stattfinden (Kuck u. a. 2015).

1.2.2.2 Lokalanästhesie und Vollnarkose

Die transfemorale TAVI kann generell entweder unter lokaler Anästhesie oder unter Vollnarkose durchgeführt werden. Neben allgemeinen Gesichtspunkten, die bei den Patienten eine Vollnarkose indizieren oder nicht, spielen bei der TAVI zusätzliche zu berücksichtigende Aspekte eine Rolle. Die Vorteile der Vollnarkose liegen unter anderem darin, dass die Patienten vollkommen ruhiggestellt sind, dass deren Atemwege und Atmung streng kontrolliert werden können, dass bei periproceduralen Komplikationen (z.B. Konversion zur offenen Herzoperation) besser reagiert werden kann und dass TEE besser durchführbar ist. Im Gegensatz dazu bestehen die Vorteile der lokalen Anästhesie darin, dass sie weniger invasiv ist, dass Schlaganfälle und vaskuläre Komplikationen aufgrund der guten neurologischen Überwachung sowie aufgrund der Kommunikation mit dem Patienten schnell erkannt werden können und dass sie für die Patienten weniger belastend ist. Die Klinikaufenthalte verkürzen sich dadurch. Insbesondere werden auch hämodynamische Komplikationen, wie verminderte Organdurchblutung oder niedriger Blutdruck, ausgelöst durch Narkosemittel, vermieden (Ehret u. a. 2017; Afshar u. a. 2016; Preckel & Eberl 2016; Oguri u. a. 2014).

Bezüglich der Sicherheit konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass die TAVI in Lokalanästhesie genauso gute beziehungsweise bessere Ergebnisse als in Vollnarkose erzielt. Es konnte nachgewiesen werden, dass sich die Lokalanästhesie zum einen positiv auf Prozedurdauer und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auswirkt (Villablanca u. a. 2017). Zum anderen erwies sich die TAVI insbesondere bei Betrachtung der 30-Tage-Mortalitätsrate in diversen Studien als sicher (Oguri u. a. 2014; Dall'Ara u. a. 2014; Villablanca u. a. 2017; Ehret u. a. 2017; Afshar u. a. 2016).

Die Entscheidung jedoch, auf welche Art anästhesiert wird, muss für jeden Patienten individuell vom Anästhesisten und dem Operationsteam getroffen werden. Dabei ist auch der Wunsch des Patienten zu berücksichtigen.

1.2.2.3 Der Eingriff

Das praktische Vorgehen der transfemorale TAVI wird im ‚Material und Methoden‘- Teil ausführlich beschrieben und ist identisch mit dem allgemein üblichen Vorgehen.

1.2.2.4 Klappensysteme

Zum Einsatz kommen derzeit überwiegend zwei verschiedene Klappensysteme: die ballonexpandierenden (z.B. Edwards SAPIEN™) Prothesen sowie die selbstexpandierenden (z.B. CoreValve™) Prothesen. Bei beiden Arten handelt es sich um Bioprothesen aus chemisch vorbehandelten Schweine- oder Rinderperikard. Eine detailliertere Beschreibung dieser beiden Klappensysteme findet sich im ‚Material und Methoden‘- Teil.

1.2.2.5 Alternative Zugänge

Neben dem bevorzugten retrograden transfemorale Zugangsweg stehen weitere Zugangswege zur Verfügung: der transaxilläre, der transapikale und der transaortale. Diese Zugangswege werden dann gewählt, wenn der transfemorale aufgrund zu kleiner Gefäßdurchmesser, Gefäßverkalkung (periphere arterielle Verschlusskrankheit) und anderer Gefäßanomalien (Aneurismen, Ulcera, etc.) der Femoralarterie, der Iliakalgefäße oder der Aorta nicht durchgeführt werden kann.

Der transaxilläre Zugang über die Arteria axillaris gilt in den meisten Fällen als erstbeste Alternative zum transfemorale Zugang und wird dementsprechend oft gewählt. Die anatomische Beschaffenheit der Arteria axillaris zeigt sich zwar aufgrund ihrer elastischen (anstatt muskulären) Eigenschaft, ihrer dünneren Adventitia und ihres dünneren Gefäßdurchmessers als komplikationsanfälliger- Gefäßkomplikationen im Sinne von Rupturen und Dissektionen sind hier zu nennen- dennoch hat sich der transaxilläre Zugang dem transfemorale als nicht

unterlegen erwiesen. (Amrane u. a. 2014; Biasco u. a. 2018) Verglichen mit dem transthorakalen Zugang ist der transaxilläre weniger invasiv, mit kürzeren Prozedurdauern und Krankenhausaufenthalten verbunden und kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden, weswegen er daher entscheidende Vorteile bietet. (Madigan u.a. 2018)

Beim antegraden transapikalen Zugang wird eine horizontale Minithorakotomie im fünften oder sechsten Interkostalraum links ventrolateral auf Apexhöhe durchgeführt, bei der die Herzspitze freigelegt wird. Jedoch erfordert dieser Eingriff eine Intubationsnarkose mit maschineller Beatmung, wodurch die Indikation eingeschränkt wird. (Kahlert u. a. 2008; Wenaweser u. a. 2008; Kildal 2016:102) Auch wenn Gefäßkomplikationen seltener sind und die Distanz zum Anulus zwar kurz ist, ist der transapikale Zugang invasiv und birgt das Risiko von Myokardverletzungen. (Madigan u.a. 2018)

Die retrograde Vorgehensweise über die Aorta bietet sich dann an, wenn transfemorale kontraintuziert ist und transapikal beispielsweise aufgrund apikaler Hypertrophie oder dort lokalisierter Aneurysmen ebenfalls nicht möglich ist (Amrane u. a. 2014). Zwar sind Gefäßkomplikationen transaortal seltener und weiterhin erleichtert die direkte Einsehbarkeit der Aorta die Positionierung und den Einsatz der Prothesen, dennoch ist der Zugang durch die Notwendigkeit der Sternotomie sehr invasiv. (Madigan u.a. 2018)

Diverse Studien konnten zeigen, dass zwar periprocedural der transfemorale Zugang Gefäß-komplikationsanfälliger ist, dass jedoch die Mortalitätsrate nach einem Monat beziehungsweise einem Jahr signifikant geringer ist als bei nicht transfemoralem Zugang (Panchal u. a. 2014; Moat u. a. 2011; Himbert u. a. 2009). Da die Komplikationsraten insgesamt aber gering sind und der transfemorale Zugang am wenigsten invasiv ist, in Lokalanästhesie durchgeführt werden kann, Patienten schnell regenerieren und die Krankenhausaufenthalte verkürzt sind, wird dieser bevorzugt angewendet. (Madigan u.a. 2018)

1.2.2.6 Risiken und Komplikationen

Trotz minimalinvasivem Verfahren birgt der Eingriff Risiken, durch welche es periprocedural wie auch postinterventionell zu Komplikationen kommen kann. Als häufigste zählen paravalvuläre Insuffizienzen und AV-Block. Gefäßkomplika-tionen, Blutungen aus dem Zugangsbereich, Verlegung der Koronarostien und neurologische Komplikationen sind weniger häufig. Zu den schwerwiegenden akut lebensbedrohlichen Komplikationen zählen unter anderem die Anulusruptur, Ventrikelperforationen, Perikardtamponaden sowie Embolisation der Klappenprothese. Diese erfordern sofortige chirurgische Intervention, sind aber mit circa 1,4% selten (Hamm u. a. 2014).

Für Deutschland zeigen neuere Daten, dass bei circa 60% aller TAVI Eingriffe postinterventionelle paravalvuläre Insuffizienzen auftreten, wobei diese zu circa 88% leicht sind. Relevante Insuffizienzen sind demnach sehr selten. Circa 40% aller TAVI verlaufen ohne postinterventionelle paravalvuläre Insuffizienzen (Hamm u. a. 2014). Bei moderaten und schweren Insuffizienzen ist die Ein-Jahres-Sterblichkeit jedoch deutlich erhöht (Sinning u. a. 2013).

Neue AV-Überleitungsstörungen treten bei bis zu circa zwei Drittel aller Eingriffe auf, die in 17% der Fälle eine Herzschrittmacher-Implantation erfordern (Siontis u. a. 2014).

Das Spektrum der möglichen intra- und postoperativen Gefäßkomplika-tionen umfasst unter anderem Rupturen, Perforationen, Dissektionen, Verschlüsse und Blutungen aus dem arteriellen Zugangsbereich. Fasst man diese zusammen, treten sie in 15,9% der Eingriffe auf (Hamm u. a. 2014).

(Angaben beziehen sich auf den transvaskulären Zugangsweg)

1.2.2.7 Signifikanz der TAVI

Seit der ersten in Deutschland durchgeführten TAVI und der 2008 eingeführten Dokumentationspflicht wachsen bis heute die Zahlen der jährlichen TAVI Eingriffe stetig an. So wuchs die Zahl von 637 Eingriffen in 2008 auf 10.602 Eingriffe im Jahr 2013 (Cremer u. a. 2014). Im Jahr 2015 lag der Anteil der kathetergestützten Aortenklappenimplantation an allen durchgeführten

Aortenklappeneingriffen bei 62%. 2009 lag dieser noch bei 19% (Deutsche Herzstiftung & Prof. Dr. Meinertz 2016).

In den Jahren 2010 und 2011 konnten in den USA groß angelegte randomisierte Studien die Sicherheit und Effektivität der TAVI Eingriffe belegen. Bei diesen Studien handelt es sich um die sogenannten PARTNER Studien (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves). 2010 konnte die signifikante Überlegenheit der TAVI gegenüber der konservativen medikamentösen Standardtherapie (einschließlich Ballonvalvuloplastie) nachgewiesen werden. Es zeigten sich Mortalitätsraten nach einem Jahr von 30,7% bei TAVI gegenüber 50,7% bei Standardtherapie (Leon u. a. 2010). 2011 konnte belegt werden, dass bei Hochrisikopatienten die TAVI dem chirurgischen AKE nicht unterlegen ist (Smith u. a. 2011). Im Gegenteil: inzwischen stellte sich heraus, dass bei Einsatz von selbstexpandierenden TAVI-Prothesen bei Patienten mit schwerer AS und hohem Operationsrisiko die Ein-Jahres-Überlebensrate signifikant höher ist als bei chirurgischen AKE (Adams u. a. 2014). Wurde in den letzten Jahren für diese Patienten TAVI zur Standardtherapie, so konnte die PARTNER Studie II von über 2000 Patienten aus 2016 belegen, dass auch bei Patienten mit mittlerem Operationsrisiko die TAVI dem operativen AKE nicht unterlegen ist. So waren insbesondere bei transfemoralem Zugang die Todes- und Schlaganfall-Raten niedriger als bei operativem AKE (Leon u. a. 2016). Des Weiteren belegen aktuelle Studien aus 2019, dass auch bei Patienten mit niedrigem Operationsrisiko die TAVI dem operativen AKE überlegen ist. Bezogen auf die Studienparameter Tod, Schlaganfall oder Rehospitalisierung nach einem Jahr schnitt die TAVI mit 8,5% gegenüber dem operativem AKE mit 15,1% signifikant besser ab (Mack u. a. 2019; Popma u. a. 2019).

1.3 Europäische und bundesdeutsche Richtlinien für TAVI Eingriffe

Auf europäischer wie auch auf deutscher Ebene geben Richtlinien und Gesetze den genauen Rahmen für TAVI Eingriffe vor. Es wurde genau definiert, welche Anforderungen die Räumlichkeiten sowie die technische Ausstattung zu erfüllen

haben und wie das Fachpersonal, das so genannte „Herz-Team/ Heart-Team“ zusammengesetzt sein muss.

Auf europäischer Ebene wurden 2012 von der „European Society of Cardiology“ die Leitlinien „*Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012)*“ herausgegeben. Bezüglich der Zusammensetzung des Herzteams gibt die ESC vor, dass dieses multidisziplinär sein sollte. Es sollte aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen, Bildgebungsspezialisten, Anästhesisten und weiteren Spezialisten bestehen. Dieses soll die Entscheidungen über das individuelle Patientenrisiko, die Indikation zum Aortenklappenersatz und die Entscheidung zu TAVI oder operativem AKE treffen. Ebenso besteht nach ESC die Vorgabe, dass TAVI Eingriffe nur in Krankenhäusern durchgeführt werden dürfen, in denen neben einer kardiologischen auch eine herzchirurgische Abteilung vorhanden ist. (Vahanian u. a. 2012). So soll die bestmögliche Behandlung für betroffene Patienten gewährleistet werden.

2017 wurde auf europäischer Ebene oben beschriebene Leitlinie aktualisiert. Insbesondere wird die Indikationsstellung von TAVI gegenüber operativem AKE im Hinblick auf aktuelle Studien zu Patienten mit intermediärem Operationsrisiko neu definiert. Obwohl die Sicherheit der TAVI, wie oben beschrieben, zwischenzeitlich in zahlreichen Studien belegt wurde und auch gezeigt werden konnte, dass Konversionen zu offenen Herzoperationen selten sind, insistiert die neue Leitlinie weiterhin auf das Vorhandensein einer herzchirurgischen Fachabteilung bei TAVI eingriffen. TAVI sollen demnach weiter lediglich in „heart valve centres“ durchgeführt werden, in denen eine Fachabteilung für Herzchirurgie, Kardiologie und oben beschriebenes Herzteam vorhanden sein muss. Weiterhin wird zusätzlich gefordert, dass besagte Zentren technisch über 3D-Bildgebungsverfahren im Sinne von Echokardiographie, CT und MRT verfügen. Bezüglich des Heart-Teams wird gefordert, dass dieses das volle Spektrum der Herzchirurgie sowie auch die Transkatheter-Techniken beherrscht. (Baumgartner u. a. 2017)

Auf bundesdeutscher Ebene erließ der „Gemeinsame Bundesausschuss“ (G-BA) in 2015 die „*Richtlinie über Maßnahme zur Qualitätssicherung bei der*

Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß §137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach §108 SGB V zugelassene Krankenhäuser“.

Diese soll zu einer Optimierung der Ergebnisqualität der Behandlung beitragen. Sie definiert unter anderem die strukturellen, personellen und fachlichen Anforderungen bei TAVI.

Strukturell muss das Krankenhaus über eine Fachabteilung für Herzchirurgie und über eine Fachabteilung für Innere Medizin und Kardiologie verfügen oder eine gemeinsame Einrichtung mit einem anderen Krankenhaus betreiben, sodass eine Gesamtversorgung gewährleistet werden kann. Ebenso muss eine Intensivstation vorhanden sein. Das Krankenhaus muss über ein Herzkatheterlabor mit Linksherzkathetermessplatz und einen herzchirurgischen OP-Saal verfügen, alternativ oder optional muss ein Hybrid OP-Saal verfügbar sein. Auch muss das Herzkatheterlabor, herzchirurgischer OP- bzw. Hybrid OP-Saal räumlich nah beieinander liegen und mit kurzen Transportwegen verbunden sein.

Das Herzteam muss personell und fachlich aus mindestens einem Facharzt für Herzchirurgie, einem Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie und einem Facharzt für Anästhesiologie mit nachweisbarer Erfahrung in der Kardioanästhesie bestehen. Dabei müssen sie über ausreichende Erfahrung, auch in der Echokardiographie-Interpretation, und Kenntnisse im Umgang mit Komplikationen verfügen. Darüber hinaus müssen sie über die komplette Eingriffsdauer anwesend sein. Die Anwesenheit eines Operationsteams, bestehend aus operationstechnischen und anästhesietechnischen Assistenten ist verpflichtend. Ebenso muss ein Kardiotechniker und weiteres Personal des Herzkatheterlabors rufdienstlich verfügbar sein.

Bezüglich der postinterventionellen Beobachtung wird die permanente Präsenz eines Herzchirurgen, eines Kardiologen und eines Anästhesisten im Krankenhaus gefordert. Es muss stets ein erfahrenes herzchirurgisches OP-Team abrufbar sein und die Intensivstation permanent ärztlich überwacht werden. Eine Kooperation mit anderen Fachdisziplinen wie Neurologie, Allgemeinchirurgie, Angiologie und Radiologie muss bei Bedarf gewährleistet sein.

Nachdem die Richtlinie zunächst einer zeitlichen Übergangsregelung unterlag, trat sie im Juli 2015 gänzlich in Kraft. Bis dahin konnten TAVI Eingriffe auch im sogenannten minimalen Herzteam ohne Präsenz des kompletten geforderten Herzteams und ohne die strengen strukturellen Anforderungen durchgeführt werden. Die Anwesenheit eines Facharztes für Herzchirurgie sowie eines Facharztes für Anästhesie während des gesamten Eingriffs war nicht essentiell. Ebenso konnten Eingriffe auch ohne herzchirurgische Abteilung vor Ort durchgeführt werden. (Gemeinsamer Bundesausschuss 2015; Kuck u. a. 2015)

Vor Inkrafttreten beschriebener Richtlinie war das perioperative Setting, bezogen auf die räumliche- wie auch personelle Struktur, abhängig von den örtlichen Erfahrungen und Kompetenzen des behandelnden Arztes. Über die Jahre zeigte sich allgemein und insbesondere für die kardiologische Abteilung der Universitätsklinik Tübingen, dass die TAVI Eingriffe souverän durch einen erfahrenen Kardiologen und ein minimales Herzteam durchgeführt werden konnten. Es zeigte sich, dass die Konversionszahlen zur offenen Herz-Operation sehr selten waren. Zwar haben sich die Eingriffe im minimalen Herzteam über die Jahre als sicher erwiesen, dennoch wurde niemals auf die Abrufbarkeit eines Herzchirurgen sowie eines Anästhesisten verzichtet. Diese waren stets verfügbar und hätten bei interventionellen Komplikationen einschreiten können. Die Notwendigkeit deren Eingreifens war jedoch, wie oben beschrieben, selten.

Obwohl das perioperative Setting im minimalen Herzteam nicht nur sicher ist, sondern auch Ressourcen sparend wäre, ist es wichtig zu erwähnen, dass dieses für die Patienten nicht unerhebliche Risiken birgt. So könnte eine zeitlich verzögerte Konversion zur offenen Herz-OP schwerwiegende gesundheitliche Folgen für die Patienten haben.

Daher trat unter dem Sicherheitsaspekt die G-BA Richtlinie 2015 in Kraft. Diese erforderte in der kardiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen insbesondere personelle Änderungen. Die von der Richtlinie definierten strukturellen Vorgaben bezüglich der Beschaffenheit des Operationsaals und den vorhandenen Fachabteilungen in der Klinik erübrigten sich, da diese bereits

vorhanden waren. Gemäß der Richtlinie mussten fortan alle TAVI Eingriffe in Anwesenheit eines Herzchirurgen und eines Anästhesisten durchgeführt werden, um die Sicherheit der Patienten sowie eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten. Zusätzlich zur Ergänzung des ärztlichen Teams vergrößerte sich durch die G-BA Richtlinie auch das weitere pflegerische und technische OP-Personal, sodass sich die Gesamtanzahl von zuvor 5 Fachkräften auf pflichtmäßig 10 verdoppelte (exakte Auflistung des OP-Teams siehe „Material und Methoden“).

1.4 Fragestellung

Wie zuvor beschrieben hat sich gezeigt, dass TAVI Eingriffe sicher in Lokalanästhesie durchgeführt werden können. Jedoch variierten bis zur Einführung der G-BA Richtlinie das perioperative Setting, bezogen auf räumliche und technische Aspekte. Ebenso variierte die Zusammensetzung des Eingriff-Teams je nach dessen Erfahrungen und Kompetenzen.

Ob und inwieweit allerdings die Richtlinien des G-BA von 2015 die Sicherheit und periinterventionelle Komplikationsraten bei TAVI auf bundesdeutscher Ebene verbessern oder beeinflussen konnten und wie diese insbesondere von der Anwesenheit eines erweiterten multidisziplinären Herzteams im Vergleich zum minimalen Herzteam abhängt, soll in dieser Dissertationsschrift thematisiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische retrospektive klinische Studie.

Es wurden die Daten von insgesamt 530 Patienten im Zeitraum von Februar 2014 bis Mai 2017 von denjenigen Patienten analysiert, die sich am Universitätsklinikum Tübingen in der kardiologischen Abteilung unter lokaler Anästhesie einer transfemorale TAVI unterzogen haben. Gemäß aktuellen Leitlinien handelte es sich um Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose (Klappenöffnungsfläche $< 1 \text{ cm}^2$). Entsprechend des EuroSCOREs 1-Risikoscores (Kohorte vor G-BA 20%, Kohorte nach G-BA 18%) und weiteren Risikofaktoren lag bei besagten Patienten ein deutlich erhöhtes Operationsrisiko vor. Operativer offener AKE war bei diesen Patienten nicht indiziert, sodass durch ein interdisziplinäres Herzteam die TAVI indiziert wurde. Die gesamte Patientenkohorte wurde zur Auswertung in zwei Teile unterteilt: der erste Teil umfasst Patienten vom Zeitraum Februar 2014 bis August 2015, der zweite Teil umfasst Patienten vom Zeitraum August 2015 bis Mai 2017. Die Unterteilung in die beschriebenen zwei Gruppen erfolgt entsprechend der im August 2015 eingeführten Richtlinie der G-BA und den damit verbundenen Auflagen zum OP-Setting in die Gruppe vor der neuen Regelung und die danach.

2.2 Endpunkte

Endziel der Studie war die retrospektive Analyse der Outcomes und Komplikationen periprocedural und während des Klinikaufenthaltes innerhalb der beiden unterschiedlichen OP-Settings.

Die definierten, zu untersuchenden Endpunkte dieser Studie waren hierfür die Parameter ‚Todesfälle während des operativen Eingriffs‘, ‚Periprocedurale Todesfälle und TAVI-Erfolg definiert nach VARC-2‘, ‚Wechsel zur Operation am offenen Herzen‘, ‚Todesfälle während des Krankenhausaufenthaltes‘ und ‚Große operationsbedürftige Gefäßverletzungen‘.

Die periprocedurale Mortalität ist dabei gemäß des ‚Valve Academic Research Consortium-2‘ definiert als sofortiger intraproceduraler Tod oder Tod innerhalb von <72h nach OP, verursacht durch TAVI-korrelierte Ereignisse (Kappetein u. a. 2013).

Der TAVI-Erfolg ist gemäß des ‚Valve Academic Research Consortium-2‘ definiert als die Abwesenheit proceduraler Mortalität und die korrekte Positionierung einer einzigen Herzklappenprothese (Kappetein u. a. 2013).

2.3 Erhobene Patientendaten

Alle Patienten, die sich in besagtem Zeitraum einer transfemorale TAVI unterzogen, wurden anhand des spezifischen OPS-Codes für die TAVI-Prozedur abteilungsspezifisch über das SAP-Verwaltungssystem identifiziert. Die notwendigen individuellen, bei Diagnostik und Therapie entstandenen Daten, wurden anschließend aus der elektronischen Akte der Abteilung für Innere Medizin - Kardiologie erhoben. Für die Datenerfassung erfolgte die Pseudonymisierung mit einer Patientennummer. Die anschließende Datenanalyse erfolgte anonymisiert.

Es wurden folgende Daten erhoben:

Patientendemographie und Baseline Charakteristik

- Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, BMI des Patienten
- Vorerkrankungen (Hypertonie; Hyperlipoproteinämie; Diabetes mellitus; Nikotinabusus; Vorhofflimmern; Niereninsuffizienz; KHK; Z.n.: Myokardinfarkt, Stent, Bypass-OP, AK-Ersatz, sonstige Herz-OPs; pAVK; PAH; Schrittmacher vor TAVI)
- Laborwerte (Kreatinin; GFR; Hb; Thrombozyten)
- Medikation (ASS; P2Y12-Inhibitoren; Marcumar; NOAKs; Beta-Blocker; ACE-Hemmer; AT-1 Blocker; Statin)
- Risikoscore (EuroSCORE 1)

Periinterventionelle Charakteristika und Komplikationen bei der TAVI Prozedur

- Prothesensystem und Prothesengröße
- Prä- und Postdilatation (ja/nein)
- Vollnarkose oder lokale Anästhesie
- Periprocedurale Komplikationen (2. Prothese benötigt; periprocedurale AI; Tod; Schlaganfall; HSM-Abhängigkeit; Komplikationen an Leiste o. andere Gefäßkomplikationen)

Echokardiographische Untersuchung

- Präoperativ (EF%; AK KÖF; AI; MI; TI; AK Pmax/Pmean; PAsys (mmHg))
- Postoperativ vor Entlassung (EF%; AK KÖF; AI; MI; TI; AK Pmax/Pmean; PAsys (mmHg))

CT-Untersuchung vor TAVI

- Anulus Fläche u. Durchmesser; RCA u. LCA Distanz; AFC/AIE re./li. min. diameter

Follow-up Untersuchungen

- Follow-up nach 30 Tagen
- Follow-up nach 1 Jahr
- Jeweils:
 - Tod u. Todesursache; Myokardinfarkt; Schlaganfall; Blutungen; Operationen jeglicher Art
 - Echokardiographische Untersuchung (EF%; AK KÖF; AI; MI; TI; AK Pmax/Pmean; PAsys (mmHg))

Speicherort der angelegten Daten der Studienpopulation sind passwortgeschützte Studienordner der Arbeitsgruppe Prof. Dr. Geisler/ Prof. Gawaz am Universitätsklinikum Tübingen. Nur autorisierte Mitarbeiter der Arbeitsgruppe haben Zugang zu den Datenbanken.

2.4 TAVI Prozedur und Medikation

Im Universitätsklinikum Tübingen wurden über den Zeitraum der Studie bei rund 75% der Patienten die ballonexpandierende Edwards Sapien 3 Klappe verwendet. Daher wird im Folgenden speziell dieses Implantationsverfahren beschrieben.

Üblicherweise erfolgte die Transplantation der neuen Herzklappe am schlagenden Herzen über den retrograden transfemorale Weg. Standardmäßig wird dabei ein passagerer Schrittmacher im rechten Ventrikel platziert. Benötigt wird dieser, um primär den Blutfluss durch schnelle rechtsventrikuläre Stimulation über der Aortenklappe zu reduzieren (sog. ‚rapid (ventricular) pacing‘; Zielherzfrequenz 180-220/min) und um sekundär intra- oder postoperative AV-Blöcke kontrollieren zu können. Eingebracht wird dieser Schrittmacher über die punktierte Vena femoralis. Wird kein AV-Block diagnostiziert, kann der Schrittmacher wieder entfernt werden.

Der Zugang zur Arteria femoralis communis erfolgt durch transkutane Punktion mit anschließender Anbringung eines Nahtverschlussystems (‚Proglide oder Prostar‘- System) zur nichtchirurgischen Schließung des Zugangs nach dem Eingriff. Im ersten Schritt nach Einbringung einer Schleuse und eines Führungsdrahtes bis in den linken Ventrikel, erfolgt meist eine Ballonvalvuloplastie der alten verengten Aortenklappe, bei welcher die verkalkten Taschen „gesprengt“ bzw. aufgedehnt werden. Dadurch wird die Expansion der neu eingebrachten Klappe ermöglicht. Der Valvuloplastie-Ballon wird dabei in der Mitte des Anulus positioniert und unter rapid-pacing aufgeblasen.

Anschließend wird die neue Prothese, komprimiert durch ein Ladesystem, auf einem Ballon montiert und mittels Einführkatheter über einen steifen Draht an gewünschte Position im Anulus eingebracht. Zum Anbringen der Klappe wird der Ballon inflatiert, wodurch die Prothese im Anulus verankert und die alte Aortenklappe an die Gefäßwand gedrückt wird. Während der Prothesenimplantation erfolgt ein rapid-pacing. So kann der links-ventrikuläre Blutausfluss im richtigen Moment minimiert werden und der Ballon an exakter Position stabilisiert werden. *Bei anderen Klappensystemen erfolgt die Klappenexpansion nicht durch Balloninflation, sondern durch mechanische*

Selbstexpansion nach behutsamem Abziehen des Schutzmantels, in dem die Prothese geladen war. Die Position der Prothese wird mittels TTE und angiographisch unter wiederholter Kontrastmittelinjektion kontrolliert. Das Kontrastmittel wird hierzu über einen so genannten Pigtail-Katheter, der zu Beginn des Eingriffs über der Aortenwurzel angebracht wurde, appliziert. Im letzten Schritt werden Draht und Schleuse entfernt und die punktierte Femoralarterie mittels Nahtverschlussystem verschlossen. (Bocksch u. a. 2016; Kasel u. a. 2014; Binder u. a. 2013; Walther u. a. 2012; Clayton u. a. 2014; Winkhardt 2017:38ff; Wenaweser u. a. 2008; Kildal 2016:102)

Gesetzt den Fall, die Patienten waren nicht mit Aspirin und Clopidogrel vormedikamentiert, erhielten alle Patienten einen Tag präoperativ 500mg Aspirin und 600mg Clopidogrel.

Postoperativ erhielten alle Patienten für mindestens sechs Monate eine duale Antikoagulation mittels 100mg Aspirin und 75mg Clopidogrel (oder andere P2Y12-Inhibitoren). Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurde zu Gunsten von Warfarin oder NOAKs auf Aspirin verzichtet. Alternative duale Antikoagulation umfasste Marcumar kombiniert mit einem P2Y12-Inhibitor.

Als Analgetika kamen zum einen 2%-iges Lidocain (20-40ml) im Bereich der Punktionsstelle der Femoralarterie zum Einsatz. Zum anderen intravenös verabreichtes Piritramid (3-5mg). Wenn nötig, wurde zur leichten Sedierung intravenöses Midazolam (1-2mg) injiziert. (Bocksch u. a. 2016)

2.5 Verwendete Klappensysteme

Zum Einsatz kommen derzeit überwiegend zwei verschiedene Klappensysteme: die ballonexpandierende Edwards SAPIEN™ Prothese sowie die selbstexpandierende CoreValve™ Prothese. Da auch im Rahmen dieser Studie in circa 75% der Fälle die Edwards Sapien Klappe und in circa 16% die CoreValve Prothese implantiert wurden, werden diese im Folgen kurz beschrieben:

Die Edwards SAPIEN™ Klappe besteht aus einem Edelstahl-Stentgerüst, in welches die trikuspidale Rinderperikard-Bioprothese eingenäht ist. Ventrikelwärts ist sie umgeben von einer PET Manschette, um paravalvuläre Lecks zu vermeiden. Die Anbringung der Prothese über der alten Aortenklappe erfolgt über so genannte Ballonexpansion. Verfügbar ist dieses Klappensystem in den Durchmessern 23, 26 und 29mm.



Abbildung 1: Edwards Sapien 3 Klappe

(Quelle: Fa. Edwards Lifesciences Services GmbH)

Bei den CoreValve™ Prothesen besteht das circa fünf Zentimeter lange Stentgerüst aus einer Nickel-Titan Legierung (Nitinol). Auch bei ihr sind trikuspidale Klappen eingenäht, jedoch werden diese aus Schweineperikard gewonnen. Das sanduhrähnliche Stentgerüst folgt dabei einem besonderen Aufbau: das untere ventrikelwärtsgerichtete Drittel, in welches die Klappe eingenäht ist, ist von geringem Durchmesser und durch eine starke Radialkraft gekennzeichnet, wodurch ein fester Halt innerhalb des Anulus gewährleistet wird. Das mittlere Drittel gestaltet sich im Durchmesser weiter, jedoch konkav, um eine Verlegung und Schädigung der Koronarostien zu vermeiden. Das obere Drittel mit dem größten Durchmesser hat durch leichte Radialkraft wieder Halte- und Ausrichtungsfunktion bei gleichzeitiger Schonung der Gefäßwand. Die spezielle Legierung des Stents ermöglicht die selbstexpandierende Anbringung der Klappe an vorgesehener Position. Durch Zurückziehen einer Hülle (des Einbringungskatheters) um das komprimierte Stentsystem wird dieses freigesetzt und kann sich auf Ursprungsgröße in den Anulus einspannen. Es stehen Durchmessergrößen von 23, 26, 29 und 34mm zur Verfügung. (Kahlert u. a. 2008; Wenaweser u. a. 2008)

2.6 Verlaufskontrollen

Nach erfolgter TAVI wurden alle Patienten für mindestens einen Tag auf der Intensivstation überwacht, bis deren kardiopulmonaler Zustand eine Verlegung auf die normale Station zuließ.

Noch vor der Entlassung wurden alle Patienten echokardiographisch untersucht, um den Eingriffserfolg zu evaluieren und dokumentieren. Dabei wurden die EF (%), AK Pmax/Pmean (mmHg), AK KÖF (cm²) sowie Insuffizienzgrade für Aortenklappe, Trikuspidalklappe und Mitralklappe erfasst. Des Weiteren erfolgte bei allen Patienten periprocedural eine Duplexsonographie der Leistenregion um Gefäßkomplikationen detektieren bzw. ausschließen zu können.

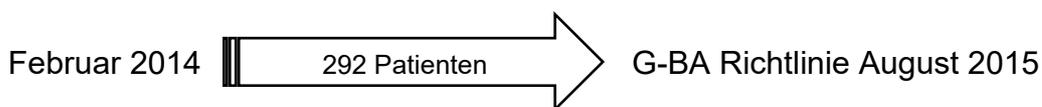
Im weiteren Verlauf erfolgte eine ambulante Follow-up Untersuchung nach 30 Tagen. Neben echokardiographischer Untersuchung (Parameter wie vor Entlassung) wurden insbesondere die Outcomes Myokardinfarkt, Schlaganfall, Blutungen, Operationen und Tod mit Todesursache registriert.

Eine weitere ambulante Verlaufskontrolle erfolgte nach demselben Schema wie beim 30-Tage-Follow-up nach einem Jahr post-OP.

2.7 OP-Setting vor und nach der G-BA Richtlinie

Alle in dieser Studie registrierten 530 TAVI Prozeduren wurden in einem Hybrid-Operationssaal durchgeführt.

Die personellen Strukturen änderten sich wie folgt:



Minimales Herzteam bestehend aus

- 2 interventionellen Kardiologen
- 1 Echokardiographist
- 2 Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften



Erweitertes Herzteam bestehend aus

- 2 interventionellen Kardiologen
- 1 Herzchirurg
- 1 Anästhesist
- 1 Echokardiographist
- 2 Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften
- 1 Kardiotechniker
- 1 Operations-Pflegefachkraft
- 1 Anästhesie-Pflegefachkraft

Während der Eingriffe mit minimalem Herzteam waren stets auf Abruf in der Klinik anwesend: Herzchirurg, Anästhesist, Kardiotechniker, Pflegepersonal von Chirurgie und Anästhesie.

Die Entscheidung zu den TAVI Eingriffen erfolgte durch ein interdisziplinäres Team bestehend aus (interventionellen) Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten. Dabei wurden der EuroSCORE sowie weitere relevante Risikofaktoren, welche im EuroSCORE nicht berücksichtigt werden, in die Risikobeurteilung einbezogen.

2.8 Statistische Analyse der Ergebnisse

Für diese Studie wurden zunächst alle relevanten Parameter wie oben beschrieben aus dem Klinik-Patientenverwaltungssystem SAP generiert und in einer Tabelle zusammengefasst. Zur Tabellenkalkulation wurde Microsoft Office Excel 2016 verwendet.

Ausgehend von dieser, wurde zur statistischen Datenauswertung die Statistik Software SPSS (Version 24.0, IBM) genutzt. Die Patientendaten wurden hierzu pseudonymisiert.

Für normalverteilte Daten ist der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Zum Vergleich der Outcomes (intraoperativer Tod, periproceduraler Tod (definiert nach VARC-2: intraprocedurale Ereignisse, die zu sofortigem Tod o. Tod innerhalb <72h führen), Tod während des Krankenhausaufenthalts, die Notwendigkeit zur Operation am offenen Herzen sowie operationsbedürftige Gefäßverletzungen) wurde der Chi-Quadrat-Test sowie der exakte Fischer-Test angewendet.

Für alle Analysen wurde ein zweiseitiger p-Wert von <0,05 als statistisch signifikant angenommen.

2.9 Ethikkommission

Die retrospektive pseudonymisierte Studie individueller Patientendaten wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität am 08.06.2017 genehmigt (Nr. 341/2017BO2). Die Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität und am Universitätsklinikum verfährt dabei entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fassung sowie den gesetzlichen Bestimmungen.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline Charakteristik

3.1.1 Patienten Demographie

Die Gesamtanzahl der Patienten, die im Zeitraum Februar 2014 bis Mai 2017 eine transfemorale TAVI am Universitätsklinikum Tübingen erhielten, umfasste n=530. Davon waren n=234 (44%) männlich und n=296 (56%) weiblich. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 80,55 Jahre.

Die Patientenkohorte, die vor Inkrafttreten der G-BA Richtlinie durch das so genannte minimale Herzteam behandelt wurde, umfasste im Zeitraum Februar 2014 bis August 2015 n=292 Patienten. Dies entsprach einem Anteil von 55,1% an der Patientengesamtzahl. Der Altersdurchschnitt lag bei $80,4 \pm 6,8$ Jahren.

Die Patientenkohorte, die nach Inkrafttreten der G-BA Richtlinie durch das so genannte erweiterte Herzteam behandelt wurde, umfasste im Zeitraum August 2015 bis Mai 2017 n=238 Patienten. Dies entsprach einem Anteil von 44,9% an der Patientengesamtzahl. Der Altersdurchschnitt lag bei $80,7 \pm 7,0$ Jahren (P=0,53 für den Vergleich mit minimalem Herzteam).

3.1.2 Patienten Morbidität und Medikation

Bezüglich risikorelevanter Vorerkrankungen lagen bei n=225 (77,1%) Patienten der Patientenkohorte des minimalen Herzteams arterielle Hypertonie, bei n=112 (38,4%) Patienten Hyperlipidämie, bei n=104 (35,6%) Diabetes mellitus und bei n=63 (21,6%) Patienten pulmonale Hypertonie vor. N=178 (61,0%) der Patienten litten an koronarer Herzkrankheit.

Die Baseline Medikation lässt sich für die vom minimalen Herzteam behandelte Patientenkohorte wie folgt beschreiben: von n=292 Patienten nahmen n=224 (77,0%) β -Blocker, n=196 (67,4%) Statine, n=162 (55,7%) ACE-Hemmer (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer) und n=55 (18,9%) Angiotensin-Rezeptor-Blocker ein.

Bezüglich risikorelevanter Vorerkrankungen lagen bei n=188 (79,0%) Patienten der Kohorte des erweiterten Herzteams arterielle Hypertonie (P=0,59 für den Vergleich mit minimalem Herzteam), bei n=96 (40,3%) Patienten Hyperlipidämie (P=0,64), bei n=77 (32,4%) Diabetes mellitus (P=0,43) und bei n=55 (23,1%) Patienten pulmonale Hypertonie (P=0,67) vor. N=151 (63,4%) der Patienten litten an koronarer Herzkrankheit (P=0,56).

Die Baseline Medikation lässt sich für die vom erweiterten Herzteam behandelte Patientenkohorte wie folgt beschreiben: von n=238 Patienten nahmen n=165 (69,3%) β -Blocker (P=0,05), n=150 (63,0%) Statine (P=0,30), n=128 (53,8%) ACE-Hemmer (Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer) (P=0,66) und n=54 (22,7%) Angiotensin-Rezeptor-Blocker ein (P=0,28). (Droppa u. a. 2019)

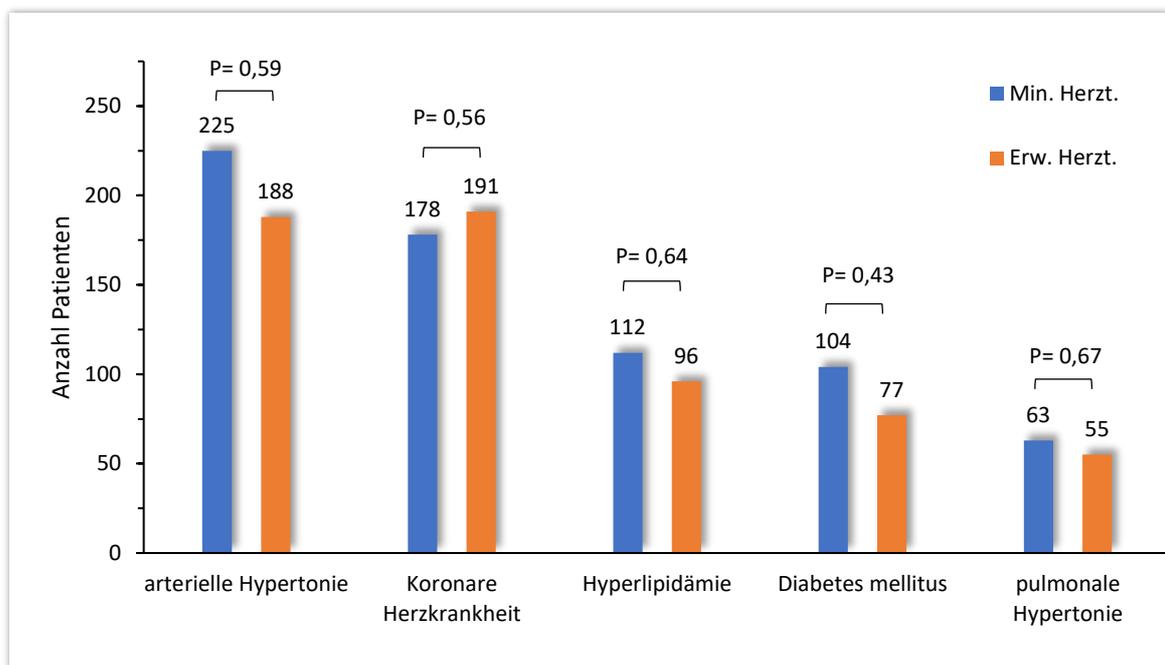


Abbildung 2: Gegenüberstellung der risikorelevanten Vorerkrankungen beider Patientenkohorten

Bei Betrachtung der Abbildung 2 wird deutlich, dass die Verteilung und Anteile der relevanten, zu berücksichtigten Vorerkrankungen bei beiden Patientenkohorten nahezu gleich verteilt sind. Statistisch gibt es keine signifikanten Unterschiede bei den Baseline Erkrankungen. In Bezug auf die vorliegenden Grunderkrankungen und deren Häufigkeiten waren für diese Studie also die beiden Patientengruppen vergleichbar.

3.1.3 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und glomeruläre Filtrationsrate

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in der Kohorte des minimalen Herzteams betrug im Durchschnitt $53,0 \pm 11,1\%$. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lag bei durchschnittlich $63,3 \pm 26,1 \text{ ml/min}$.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in der Kohorte des erweiterten Herzteams betrug im Durchschnitt $52,5 \pm 11,6\%$ ($P=0,64$). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lag bei durchschnittlich $59,7 \pm 23,8 \text{ ml/min}$ ($P=0,10$).

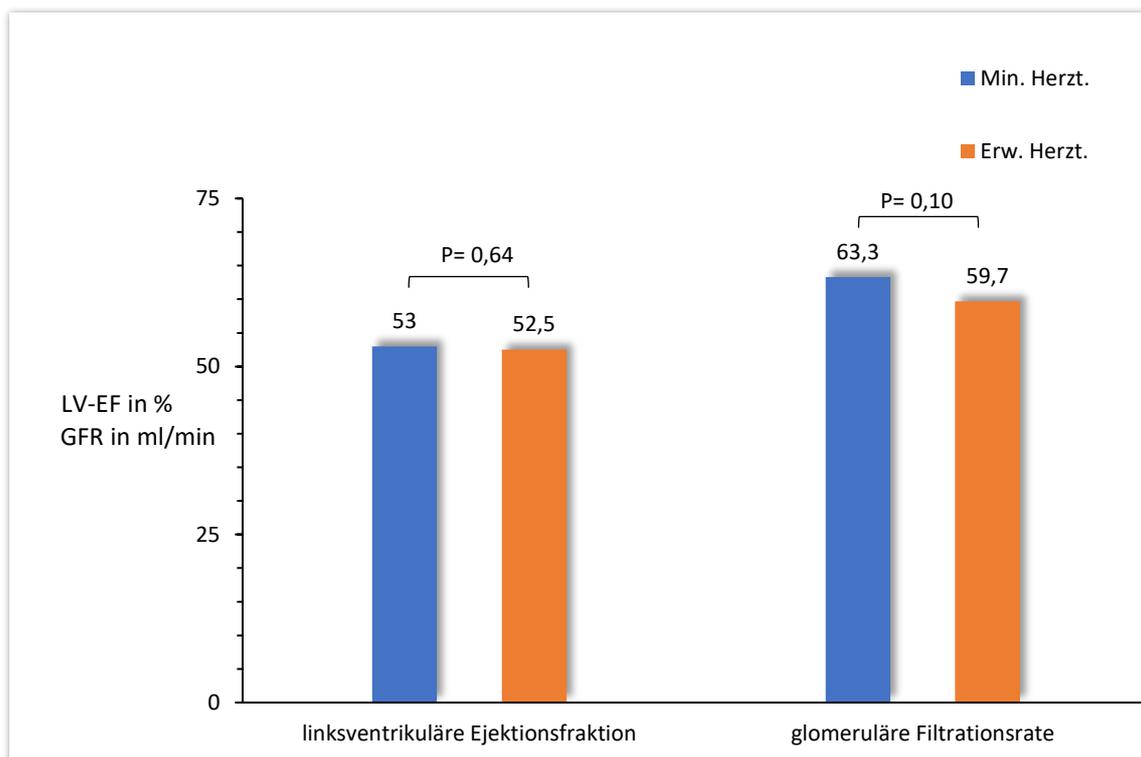


Abbildung 3: Gegenüberstellung LV-EF in % und GFR in ml/min beider Patientenkohorten

Bei Betrachtung von Abbildung 3 und Vergleich der beiden Patientenkohorten bezogen auf linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die glomeruläre Filtrationsrate fallen keine signifikanten Unterschiede auf. Also auch in Bezug auf die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die glomeruläre Filtrationsrate waren für diese Studie die beiden Patientengruppen vergleichbar.

3.1.4 EuroSCORE

Zur weiteren Risikostratifizierung diente der logistische EuroSCORE 1 oder auch „European System for Cardiac Operative Risk Evaluation“. Dieser diente zur Einschätzung des Sterberisikos der Patienten bei einer Herzoperation.

Unter Einbeziehung vieler differenzierter Patientenparameter ergab sich individuell für jeden Patienten ein Punktwert, der eine Risikoeinstufung zuließ. Berücksichtigt wurden für diesen Score diverse patientenbezogene Parameter (neben Alter, Geschlecht u.a. chronische Lungenerkrankungen, neurologische Dysfunktionen, vorangegangene Operationen am Herzen, erhöhte Kreatininwerte und weitere). Ebenso miteinbezogen wurden herzbetreffende Parameter (wie u.a. LV-EF, vorbestehende Mitralinsuffizienz, pulmonale Hypertonie) und die Operation betreffende Faktoren.

Entsprechend diesem differenzierten Score gelten Patienten, die einen Punktwert von >6 erreichen, als Hochrisikopatienten.

Für die Patientenkohorte mit $n=292$ Patienten, behandelt durch das minimale Herzteam ergab sich ein durchschnittlicher logistischer EuroSCORE 1 von $20 \pm 12,8$ ($P=0,10$).

Für die Patientenkohorte mit $n=238$ Patienten, behandelt durch das erweiterte Herzteam ergab sich ein durchschnittlicher logistischer EuroSCORE 1 von $18 \pm 14,7$ ($P=0,10$).

Auch in Bezug auf den EuroSCORE 1 ergeben sich somit keine signifikanten Unterschiede, sodass die beiden Kohorten vergleichbar waren ($P=0,10$).

Tabelle 2: Überblick Baseline Charakteristik

n=530	Minimales Herzteam n=292 (55,1%)	Erweitertes Herzteam n=238 (44,9%)	Anzahl gesamt	P
Geschlecht m/w	121 (41,4%)/ 171 (58,6%)	113 (47,5%)/ 125 (52,5%)	234 (44%)/ 296 (56%)	0,16
Patientenalter	80,4± 6,8	80,7± 7,0	80,55	0,53
Log. EuroSCORE 1	20,0± 12,8	18,0± 14,7	19	0,10
Arterielle Hypertonie	225 (77,1%)	188 (79,0%)	413 (77,9%)	0,59
Hyperlipidämie	112 (38,4%)	96 (40,3%)	208 (39,2%)	0,64
Diabetes mellitus	104 (35,6%)	77 (32,4%)	181 (34,2%)	0,43
Pulmonale Hypertonie	63 (21,6%)	55 (23,1%)	118 (22,3%)	0,67
LV-EF [%]	53,0± 11,1	52,5± 11,6	Ø52,75	0,64
Koronare Herzkrankheit	178 (61,0%)	151 (63,4%)	329 (62,1%)	0,56
GFR [ml/min]	63,3± 26,1	59,7± 23,8	Ø61,5	0,10
Medikation				
Statine	196 (67,4%)	150 (63,0%)	346 (65,3%)	0,30
ACE-Hemmer	162 (55,7%)	128 (53,8%)	290 (54,7%)	0,66
Angiotensin- Rezeptor-Blocker	55 (18,9%)	54 (22,7%)	109 (20,6%)	0,28
β-Blocker	224 (77,0%)	165 (69,3%)	389 (73,4%)	0,05

Es zeigt sich also insgesamt, dass es bei beiden Patientenkohorten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Baseline Charakteristik gibt und die Kohorten somit vergleichbar sind.

3.2 Prozedur Charakteristik

3.2.1 Klappensysteme

Insgesamt wurden im Studienzeitraum von Februar 2014 bis Mai 2017 n=530 transfemorale TAVIs bei Patienten eingesetzt.

Verwendet wurden die Klappensysteme:

- Edwards Sapien 3
- Medtronic CoreValve
- Lotus
- Symetis Accurate Neo
- Portico

Insgesamt wurden n=397 Edwards Sapien 3 Klappen, n=84 Medtronic CoreValve Klappen, n=29 Lotus Klappen, n=19 Symetis Accurate Neo Klappen und n=1 Portico Klappe implantiert. (Droppa u. a. 2019)

In Prozentzahlen ausgedrückt ergaben sich folgende Werte in absteigender Reihenfolge: 74,9% der verwendeten Klappensysteme waren Edwards Sapien 3, 15,8% Medtronic CoreValve, 5,5% Lotus, 3,6% Symetis Accurate Neo und 0,2% Portico. Den mit größtem Abstand machten also die Edwards Sapien 3 Klappen aus.

Im Zeitraum Februar 2014 bis August 2015 belief sich die Gesamtzahl an implantierten Klappen durch das **minimale Herzteam** auf n=292.

Es wurden insgesamt n=252 Edwards Sapien 3, n=30 Medtronic CoreValve und n=10 Lotus Klappen implantiert. Bei dieser Patientenkohorte wurden keine Klappen der Systeme Symetis Accurate Neo und Portico verwendet.

In Prozentzahlen ausgedrückt ergaben sich folgende Werte in absteigender Reihenfolge: 86,3% der verwendeten Klappensysteme waren Edwards Sapien 3, 10,3% Medtronic CoreValve, 3,4% Lotus, 0% Symetis Accurate Neo und 0% Portico. Den mit größtem Abstand machten auch hier die Klappen vom Edwards Sapien 3 System aus.

Im Zeitraum August 2015 bis Mai 2017 belief sich die Gesamtzahl an implantierten Klappen durch das **erweiterte Herzteam** auf n=238.

Es wurden insgesamt n=145 Edwards Sapien 3 ($P<0,01$ für den Vergleich mit minimalem Herzteam), n=54 Medtronic CoreValve ($P<0,01$), n=19 Lotus Klappen ($P=0,02$), n=19 Symetis Accurate Neo Klappen ($P<0,01$) und n=1 Portico Klappe ($P=0,45$) implantiert.

In Prozentzahlen ausgedrückt ergaben sich folgende Werte in absteigender Reihenfolge: 60,9% der verwendeten Klappensysteme waren Edwards Sapien 3, 22,7% Medtronic CoreValve, 8,0% Lotus, 8,0% Symetis Accurate Neo und 0,4% Portico.

Mit n=252 Klappenprothesen, was ca. 2/3 aller Edwards Sapien 3 Klappen entspricht, wurde der überwiegende Teil der Edwards Sapien 3 Klappen bei der ersten Patientenkohorte verwendet. Auch ist der Anteil der Edwards Sapien 3 Klappen mit 86,3% (im Gegensatz zu 60,9%) an der Gesamtzahl der vom minimalen Herzteam implantierten Klappen deutlich höher, als der vom erweiterten Herzteam. ($P<0,01$)

Mit n=54 Klappenprothesen, und damit ca. doppelt so vielen Medtronic CoreValve Klappen wurde ein deutlich höherer Anteil dieser vom erweiterten Herzteam eingesetzt. Ebenso war der Anteil an Medtronic CoreValve Klappen mit 22,7% (im Gegensatz zu 10,3%) an der Gesamtzahl der vom erweiterten Herzteam implantierten Klappen größer als der bei minimalem Herzteam. ($P<0,01$)

Auch mit n=19 Lotus Klappen wurden ca. doppelt so viele Lotus Klappen vom erweiterten Herzteam eingesetzt. Der Anteil an Lotus Klappen war mit 8% (im Gegensatz zu 3,4%) an der Gesamtzahl der vom erweiterten Herzteam implantierten Klappen größer als der bei minimalem Herzteam. ($P=0,02$)

Die Symetis Accurate Neo Klappen wurden lediglich vom erweiterten Herzteam in der Patientenkohorte nach August 2015 eingesetzt. ($P<0,01$)

Ausschließlich n=1 Portico Klappe wurde durch das erweiterte Herzteam implantiert. Der Anteil an allen vom erweiterten Herzteam implantierten Klappen lag lediglich bei 0,4%. ($P=0,45$)

Abbildung 4 zeigt im Überblick, welche Klappensysteme verwendet wurden sowie die jeweiligen Anteile dieser im jeweiligen Herzteam.

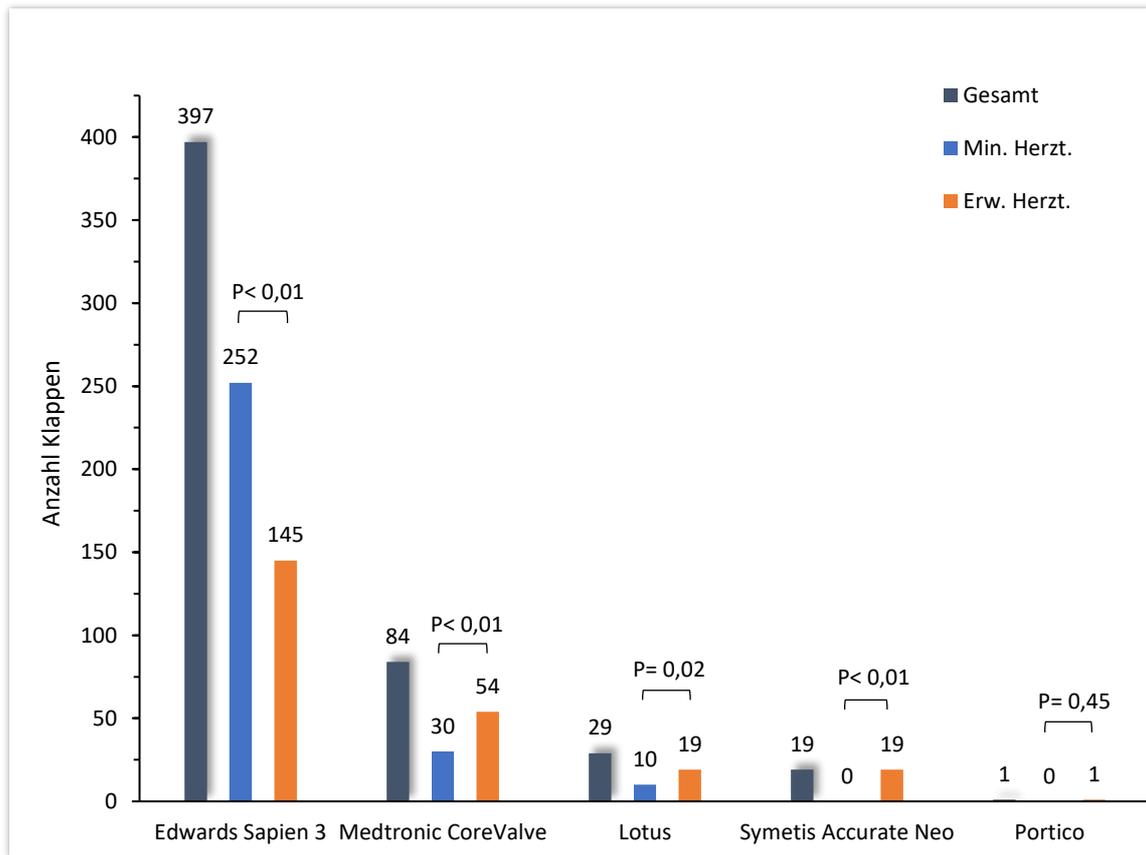


Abbildung 4: Gegenüberstellung der verwendeten Klappensysteme beider Patientenkohorten

Tabelle 3: prozentualer Anteil der jeweiligen Klappensysteme an allen implantierten Klappen

Klappen implantiert/ n=530	Anteil an n	Minimales Herz- team vor G-BA	Erweitertes Herz- team nach G-BA
Edwards Sapien 3	74,9%	252 (86,3%)	145 (60,9%)
Medtronic CoreValve	15,8%	30 (10,3%)	54 (22,7%)
Lotus	5,5%	10 (3,4%)	19 (8,0%)
Symetis Accurate Neo	3,6%	0 (0,0%)	19 (8,0%)
Portico	0,2%	0 (0,0%)	1 (0,4%)

Über den Gesamtzeitraum von 3 Jahren dieser Studie lässt sich eine Veränderung des Spektrums der verwendeten Klappensysteme feststellen. Während dieser Studienzeit etablierten sich, neben den bewährten Systemen Edwards Sapien 3 und Medtronic CoreValve, auch andere Prothesen, die dann überwiegend in der zweiten Hälfte des Studienzeitraums Einsatz fanden. Diese Marktentwicklung wird auch in unserem Patientenkollektiv deutlich und spiegelt sich in den folgenden Ergebnissen wider. So kamen die Klappensysteme Symetis Accurate Neo und Portico neu dazu. Der Anteil an Lotus Klappenprothesen in der zweiten Patientenkohorte wuchs an.

Des Weiteren wuchs über den Studienzeitraum in unserer Klinik die Erfahrung und die Routine in Bezug auf die einzelnen Systeme. Sodass in der ersten Periode der Studie vermehrt Edwards Sapien 3 Klappenprothesen eingesetzt wurden, in der zweiten Periode dann anteilig vermehrt Medtronic CoreValve. Insgesamt jedoch blieb der zahlenmäßige Anteil an Edwards Sapien 3 Klappenprothesen auch in der zweiten Patientenkohorte am größten.

3.2.2 Prä- und Postdilatation

Prädilatation war bei insgesamt n=328 Patienten notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 61,9%.

Postdilatation war bei insgesamt n=15 Patienten notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 2,8%. (Droppa u. a. 2019)

Prädilatation war bei insgesamt n=210 Patienten der Kohorte des minimalen Herzteams notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 72,2%.

Postdilatation war bei insgesamt n=5 Patienten notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 1,7%.

In der Kohorte des erweiterten Herzteams war Prädilatation bei insgesamt n=118 Patienten ($P < 0,01$) notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 49,6%.

Postdilatation war bei insgesamt n=10 Patienten ($P = 0,09$) notwendig. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 4,2%.

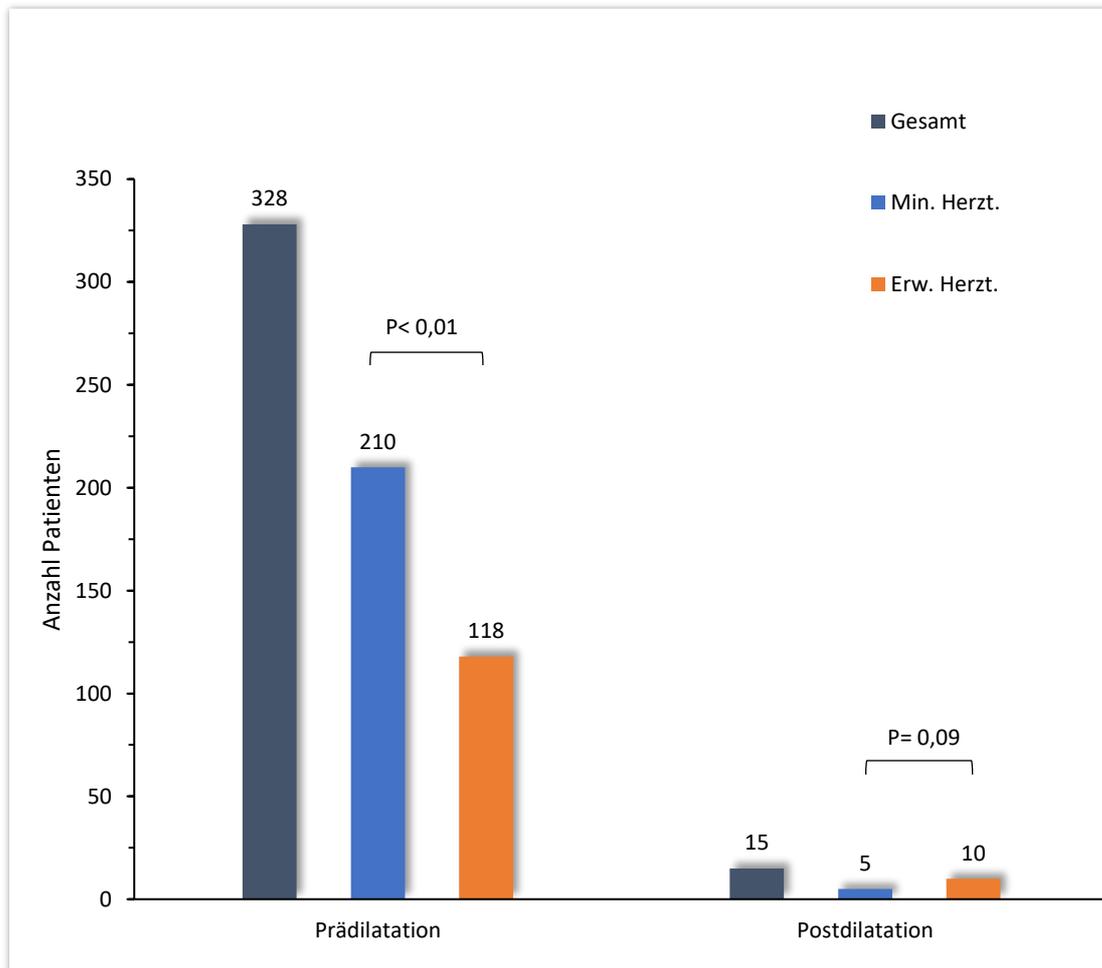


Abbildung 5: Gegenüberstellung der Patientenanzahlen von Prä- u. Postdilatation der Patientenkohorten von minimalem versus erweitertem Herzteam

Prädilatation war somit in der Patientenkohorte des minimalen Herzteams deutlich häufiger notwendig ($P < 0,01$).

Die Notwendigkeit der Postdilatation war in beiden Patientengruppen vergleichbar gering ($P = 0,09$). (Droppa u. a. 2019)

3.2.3 Fluoroskopie Dauer und Kontrastmittel

Durchschnittlich betrug die Fluoroskopie Dauer pro Eingriff 12,85 Minuten. Dabei kamen im Schnitt 153,5ml Kontrastmittel zum Einsatz. (Droppa u. a. 2019)

Durchschnittlich betrug die Fluoroskopie Dauer bei der Kohorte des minimalen Herzteams pro Eingriff $11,55 \pm 6,7$ Minuten. Dabei kamen im Schnitt 150 ± 62 ml Kontrastmittel zum Einsatz. (Droppa u. a. 2019)

Bei der Kohorte des erweiterten Herzteams betrug die Fluoroskopie Dauer pro Eingriff durchschnittlich $14,14 \pm 6,6$ Minuten ($P < 0,01$). Dabei kamen im Schnitt 157 ± 73 ml Kontrastmittel ($P = 0,25$) zum Einsatz. (Droppa u. a. 2019)

Fluoroskopie Dauer

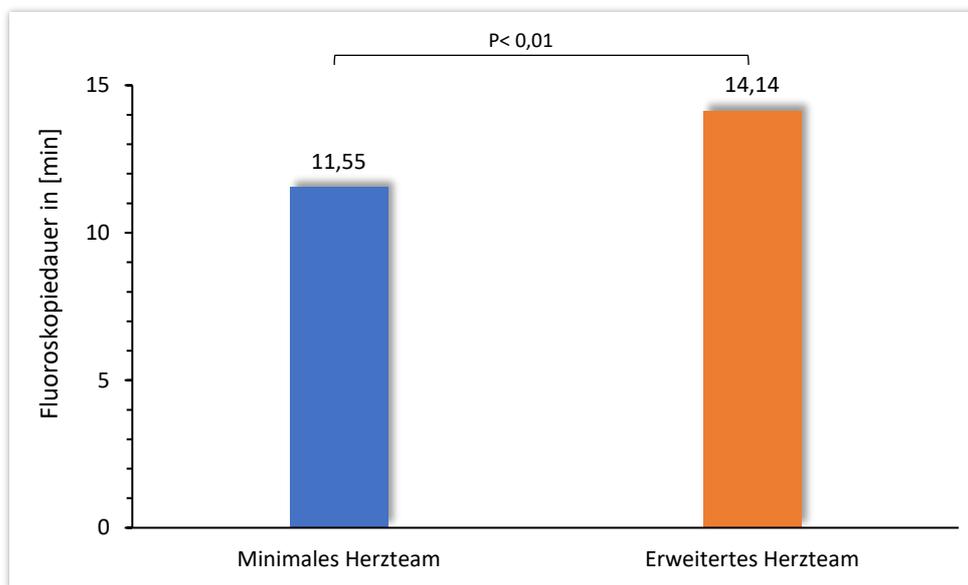


Abbildung 6: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Fluoroskopie Dauer pro Patient in der jeweiligen Patientenkohorte, in Minuten

Die durchschnittliche Fluoroskopie Dauer in der zweiten Patientenkohorte war somit höher ($P < 0,01$). (Droppa u. a. 2019)

Kontrastmittel

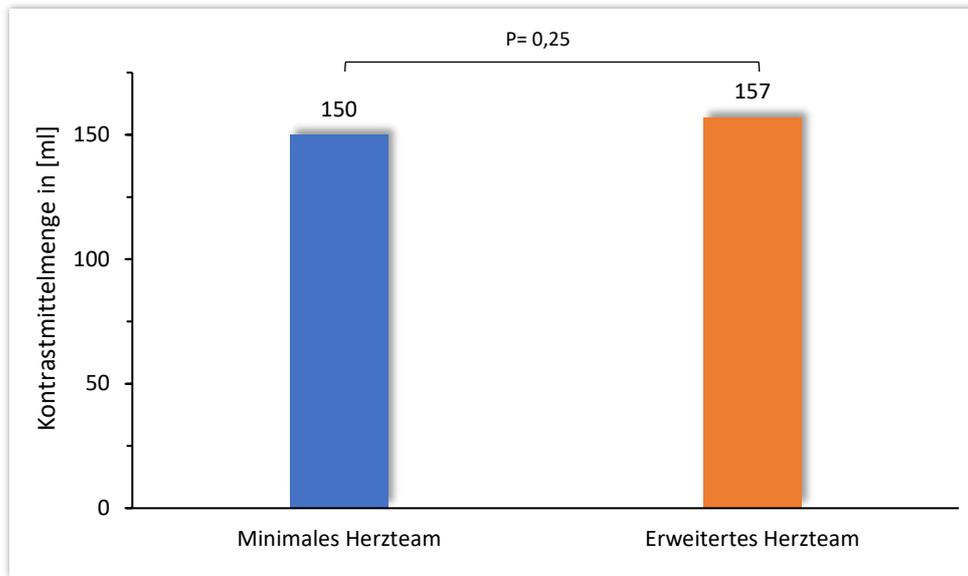


Abbildung 7: Gegenüberstellung der durchschnittlichen Kontrastmittelmenge pro Patient in der jeweiligen Patientenkohorte, in Milliliter

Somit bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Menge des applizierten Kontrastmittels ($P=0,25$). (Droppa u. a. 2019)

Tabelle 4: Überblick Prozedur Charakteristik

n=530	Minimales Herzteam n=292 (55,1%)	Erweitertes Herzteam n=238 (44,9%)	Anzahl gesamt	P
Fluoroskopie Dauer [min]	11,55± 6,7	14,14± 6,6	/	<0,01
Kontrastmittel [ml]	150± 62	157± 73	/	0,25
Prädilatation	210 (72,2%)	118 (49,6%)	328 (61,9%)	<0,01
Postdilatation	5 (1,7%)	10 (4,2%)	15 (2,8%)	0,09

3.3 Klinische Ereignisse

3.3.1 Erfolgreiche Klappenimplantationen

Im gesamten Zeitraum von Februar 2014 bis Mai 2017 wurden n=530 transfemorale TAVI durchgeführt, wovon n=523 Eingriffe erfolgreich waren. Dies entspricht einem Prozentsatz von 98,7%.

Von insgesamt n=292 TAVI, implantiert durch das minimale Herzteam, waren die Eingriffe bei n=290 Patienten erfolgreich. Prozentual entsprach das 99,3% der Patienten.

Von insgesamt n=238 TAVI, implantiert durch das erweiterte Herzteam, waren die Eingriffe bei n=233 Patienten erfolgreich. Somit besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten (P=0,16). Prozentual entsprach das 97,9% der Patienten. (Droppa u. a. 2019)

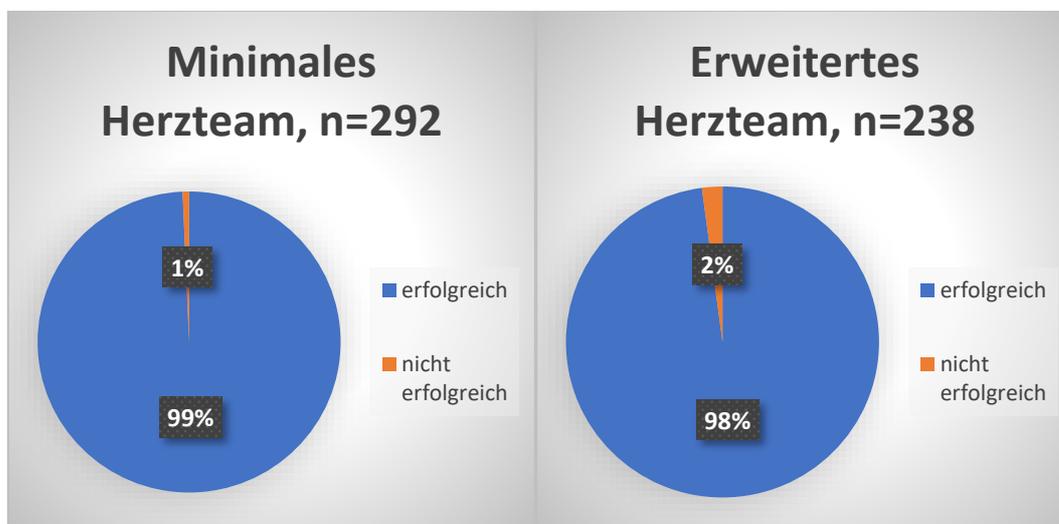


Abbildung 8: Überblick über den Implantationserfolg beider Herzteams (Prozentzahlen gerundet)

3.3.2 Postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz (AI)

Bei allen Patienten beider Patientenkohorten, bei denen der TAVI Eingriff erfolgreich verlief, wurde postprocedural eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Bei dieser wurde unter anderem die postinterventionell vorliegende Insuffizienz der neuen Aortenklappenprothese

ermittelt. Eingeteilt wurde diese in die folgenden Schweregrade: **Keine/trace, leichte, mittelschwere** und **schwere Aortenklappeninsuffizienz**.

Bei n=459 (87,6%) Patienten lag postinterventionell keine/trace Aortenklappeninsuffizienz vor, bei n=57 (10,9%) eine leichte, bei n=7 (1,3%) eine mittelschwere und bei n=1 (0,2%) Patienten eine schwere. (Droppa u. a. 2019)

Diese Zahlenverteilung spiegelt sich auch bei separater Betrachtung der beiden Patientenkohorten adäquat wider.

Für die Patientenkohorte, die durch das minimale Herzteam operiert wurde, ergab sich folgende Zahlenverteilung: n=258 (88,4%) Patienten hatten keine/trace Aortenklappeninsuffizienz. n=29 (9,9%) Patienten hatten eine leichte AI.. n=3 (1,0%) Patienten hatten eine mittelschwere AI.. n=0 (0,0%) Patienten hatten eine schwere AI.

Für die Patientenkohorte, die durch das erweiterte Herzteam operiert wurde, ergab sich folgende Zahlenverteilung: n=201 (84,5%) Patienten hatten keine/trace Aortenklappeninsuffizienz (P=0,19 für den Vergleich mit dem minimalen Herzteam). n=28 (11,8%) Patienten hatten eine leichte AI (P=0,5). n=4 (1,7%) Patienten hatten eine mittelschwere AI (P=0,71). n=1 (0,4%) Patient hatte eine schwere AI (P=0,45).

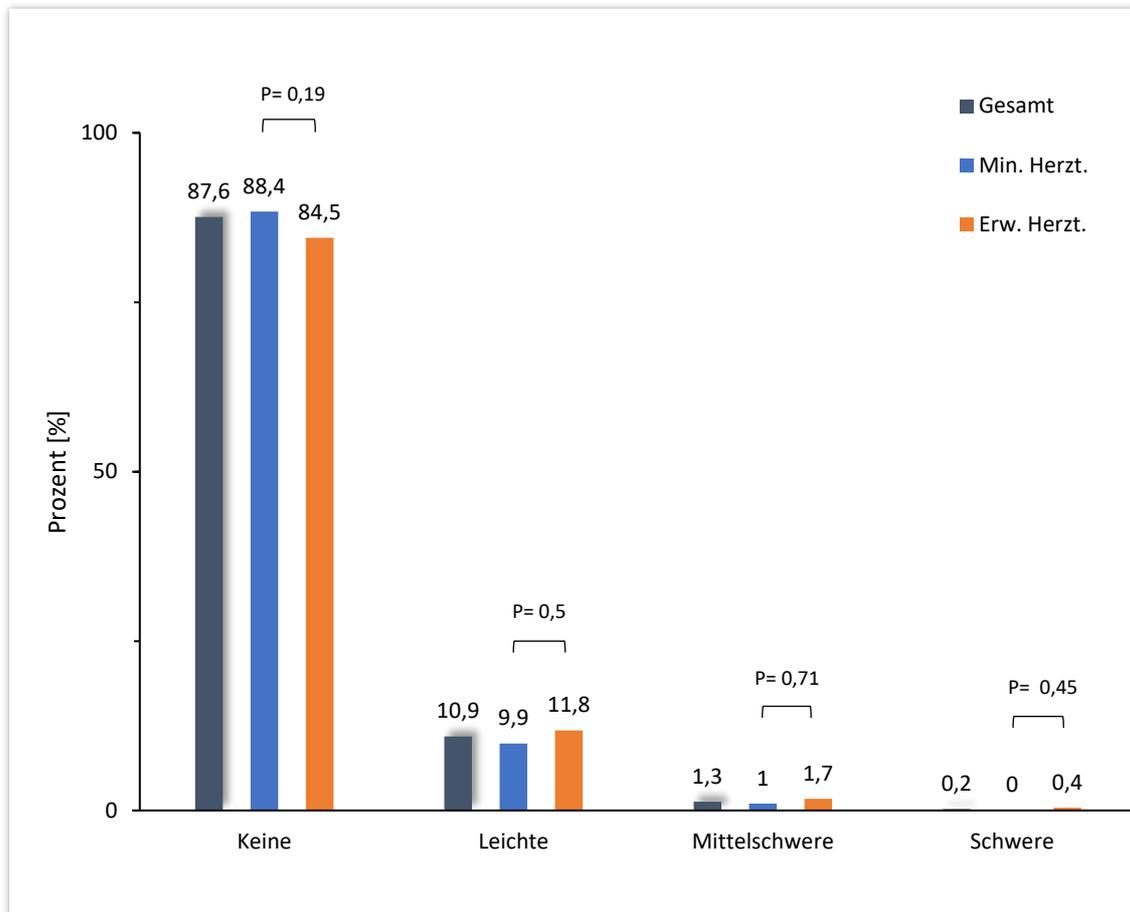


Abbildung 9: Überblick AI- Grade in % beider Patientenkohorten in Vgl. zur gesamten Kohorte

Der direkte Vergleich beider Gruppen zeigte also, dass der Operationserfolg, hier gemessen an der postinterventionellen Aortenklappeninsuffizienz, der gleiche war. Bei beiden Gruppen hatten mehr als 80% der Patienten keine postinterventionelle AI. Die beiden Patientenkohorten zeigten keine signifikanten Unterschiede.

3.3.3 Todesfälle während des operativen Eingriffs

Insgesamt starben im definierten Zeitraum von Februar 2014 bis Mai 2017 n=2 Patienten noch während des TAVI Eingriffs. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 0,38% (von n=530 Patienten gesamt). Dabei entfiel n=1 (0,3%) Todesfall auf die Patientenkohorte des minimalen Herzteams und n=1 (0,4%) auf die des erweiterten Herzteams, wodurch sich die Anzahl an Todesfällen nicht

signifikant unterscheidet ($P=1,0$). (Droppa u. a. 2019) Der Patient, behandelt durch das minimale Herzteam, erlitt eine Perforation der Aorta descendens beim Implantieren der Klappe. Trotz des interventionellen Versuchs, einen Ballon-Verschluss zu erreichen und einen Stent zu implantieren, starb der Patient an einem hämorrhagischen Schock. Der zweite Patient, behandelt durch das erweiterte Herzteam, starb durch einen kardiogenen Schock, ausgelöst durch eine beträchtlich verschlechterte Linksherz-Funktion und eine Aortenklappeninsuffizienz beim Versuch, die Klappenprothese zu implantieren. Es war nicht möglich, ein Extrakorporales Life Support System (ECLS) anzubringen. Durch das interdisziplinäre, erweiterte Herzteam wurde dann die Entscheidung gefällt, keinen Wechsel zur offenen Herzoperation durchzuführen.

3.3.4 Periprocedurale Todesfälle u. TAVI-Erfolg definiert nach VARC-2

Gemäß des ‚Valve Academic Research Consortium-2‘ ist die periprocedurale Mortalität definiert als sofortiger intraproceduraler Tod oder Tod innerhalb von <72h nach OP, verursacht durch TAVI-korrelierte Ereignisse (Kappetein u. a. 2013).

Demnach waren insgesamt von $n=530$ $n=7$ Todesfälle zu verzeichnen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 1,3%. Dabei entfielen $n=4$ (1,4%) Todesfälle auf die $n=292$ Patienten der Patientenkohorte, behandelt durch das minimale Herzteam und $n=3$ (1,3%) Todesfälle auf die Patientenkohorte, behandelt durch das erweiterte Herzteam ($P=1,0$). Auch hier liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientenkohorten vor. (Droppa u. a. 2019)

Registrierte Todesursachen waren: Asystolie, Perikarderguss, Perforation der A. iliaca, Myokardinfarkt und Blutung im Bereich der Punktionsstelle.

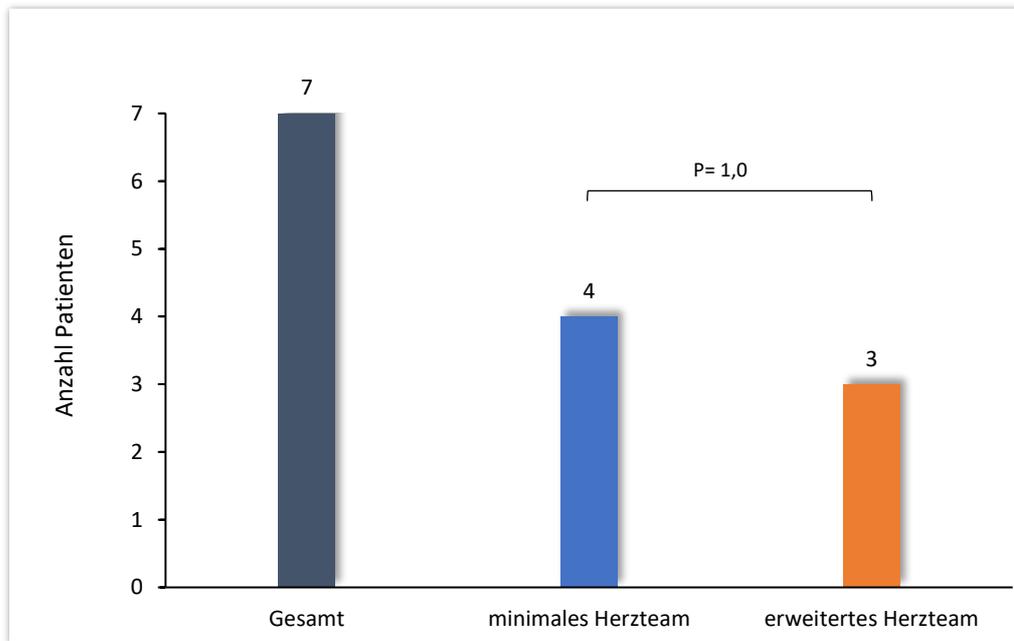


Abbildung 10: Gegenüberstellung der Anzahl periproceduraler Todesfälle gemäß VARC-2 Definition bei minimalem versus erweitertem Herzteam

Gemäß des ‚Valve Academic Research Consortium-2‘ ist der TAVI-Erfolg definiert als die Abwesenheit proceduraler Mortalität und die korrekte Positionierung einer einzigen Herzklappenprothese (Kappetein u. a. 2013).

Nach dieser Definition waren insgesamt n=502 TAVI Eingriffe erfolgreich, was einem prozentualen Anteil von 94,7% entsprach. Vom minimalen Herzteam wurden n=278 TAVI erfolgreich durchgeführt, was einer Erfolgsquote von 95,2% entsprach. Vom erweiterten Herzteam wurden n=224 TAVI erfolgreich durchgeführt. Mit einer Erfolgsquote von 94,1% beim erweiterten Herzteam ergibt sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (P=0,58). (Droppa u. a. 2019)

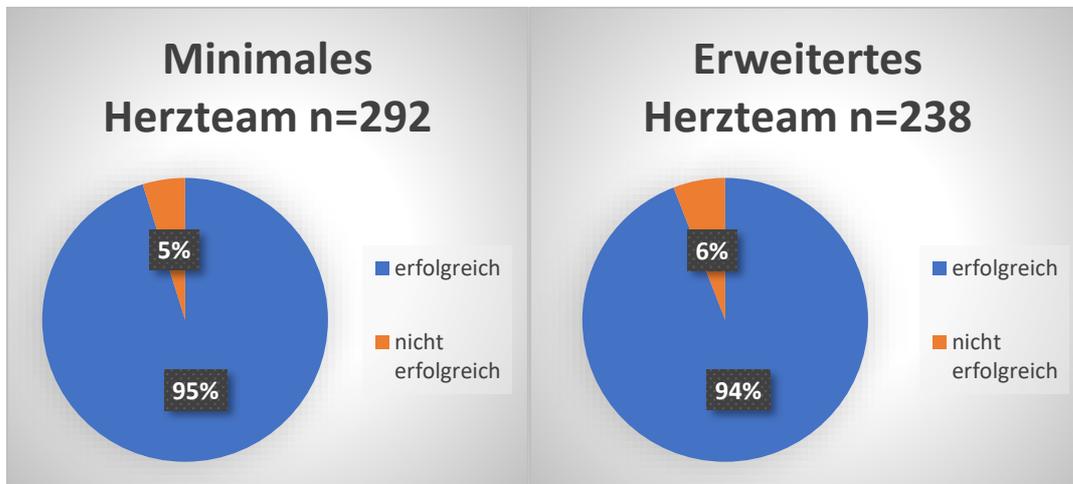


Abbildung 11: Überblick über den Implantationserfolg beider Herzteams gemäß VARC-2 Definition (Prozentzahlen gerundet)

3.3.5 Wechsel zur Operation am offenen Herzen

Insgesamt bestand bei n=3 Patienten die Notwendigkeit, das OP-Verfahren von TAVI auf offene Herzchirurgie zu wechseln. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 0,57%.

Die Verteilung dieser auf die beiden Patientenkohorten war wie folgt: bei der Patientenkohorte, behandelt durch das minimale Herzteam fand n=1 Wechsel zur offenen Herz-OP (entsprach 0,3% von n=292) statt. Bei der Patientenkohorte, behandelt durch das erweiterte Herzteam, fanden n=2 Wechsel (entsprach 0,8% von n=238) statt. Der Unterschied zwischen beiden Kohorten ist nicht signifikant (P=0,59). (Droppa u. a. 2019)

Ein Patient, behandelt vom erweiterten Herzteam, erlitt periprocedural eine Perforation der A. iliaca. Es fand ein Wechsel zum Setting für den offenen Herzklappenersatz statt mit anschließender Gefäßrekonstruktion und offenem AKE. Der Patient verstarb trotz erfolgreicher OP jedoch kurz im Anschluss in Folge eines hämorrhagischen Schocks. Bei zwei Patienten (einer je Patientenkohorte) kam es zur Ventrikelperforation bei gleichzeitig erfolgreicher Klappenpositionierung. In beiden Fällen erfolgte sofort nach Diagnosestellung der Perikardergüsse eine Perikardpunktion. In Anbetracht der anhaltenden Blutung war jedoch die Notwendigkeit zum Wechsel zur offenen Herz-OP

gegeben. Einer dieser beiden Patienten verstarb trotz erfolgreichem Ventrikelverschluss 11 Tage post-OP nach verlängertem Aufenthalt auf der Intensivstation durch Komorbiditäten.

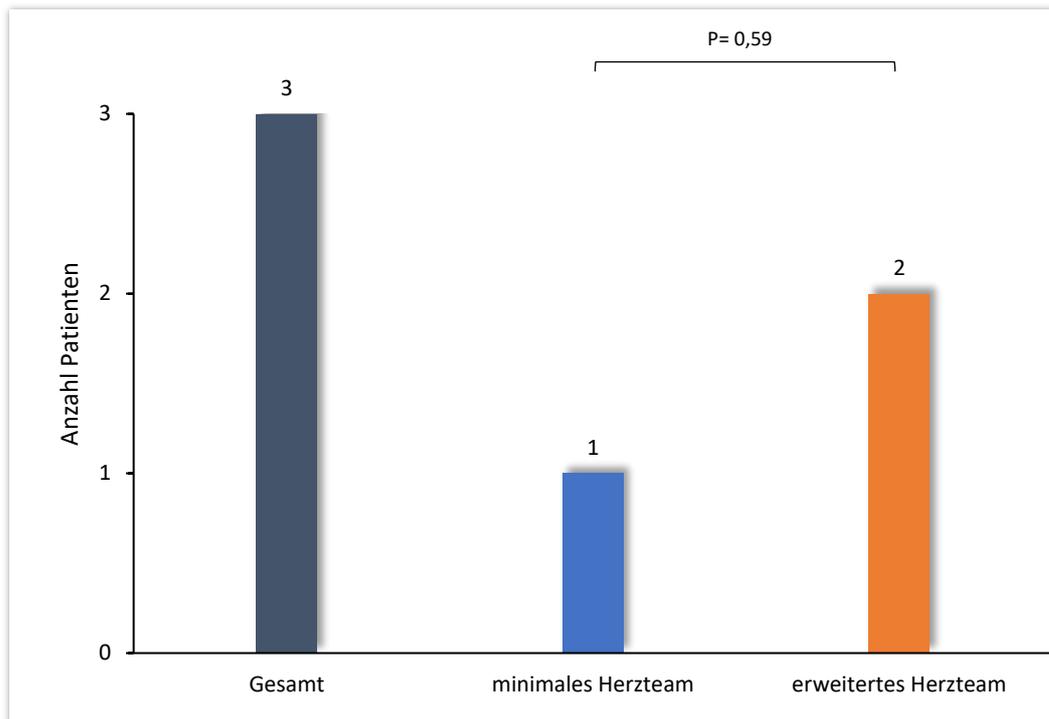


Abbildung 12: Gegenüberstellung der Anzahl notwendiger Wechsel zur offenen Herz- OP bei minimalem versus erweitertem Herzteam

3.3.6 Todesfälle während des Krankenhausaufenthaltes

Insgesamt verstarben $n=26$ der $n=530$ Patienten noch während ihres Krankenhausaufenthaltes nach TAVI. Prozentual ausgedrückt, entsprach das 4,9% der Patienten.

Von den $n=292$ Patienten der Patientenkohorte, behandelt durch das minimale Herzteam, verstarben $n=14$ Patienten (entsprach 4,8%). Von den $n=238$ Patienten der Patientenkohorte, behandelt durch das erweiterte Herzteam, verstarben $n=12$ Patienten (entsprach 5,0%). Der Unterschied zwischen beiden Kohorten ist nicht signifikant ($P=0,9$). (Droppa u. a. 2019)

3.3.7 Große operationsbedürftige Gefäßverletzungen

Bei insgesamt n=12 Patienten kam es im Rahmen aller TAVI Eingriffe (n=530) zu operationsbedingten Gefäßverletzungen, die eine chirurgische Intervention erforderten. Dies entsprach 2,3%. Im Vergleich beider Patientenkohorten sieht die Verteilung wie folgt aus: bei n=4 Patienten der insgesamt 292 Patienten der ersten Patientenkohorte kam es zu operationsbedürftigen Gefäßkomplikationen, was einem prozentualen Anteil von 1,4% entsprach. Bei den 238 Patienten der zweiten Patientenkohorte traten bei n=8 Patienten operationsbedürftige Gefäßkomplikationen auf, was einem prozentualen Anteil von 3,4% entsprach. Der Unterschied zwischen beiden Kohorten ist nicht signifikant (P=0,13). (Droppa u. a. 2019)

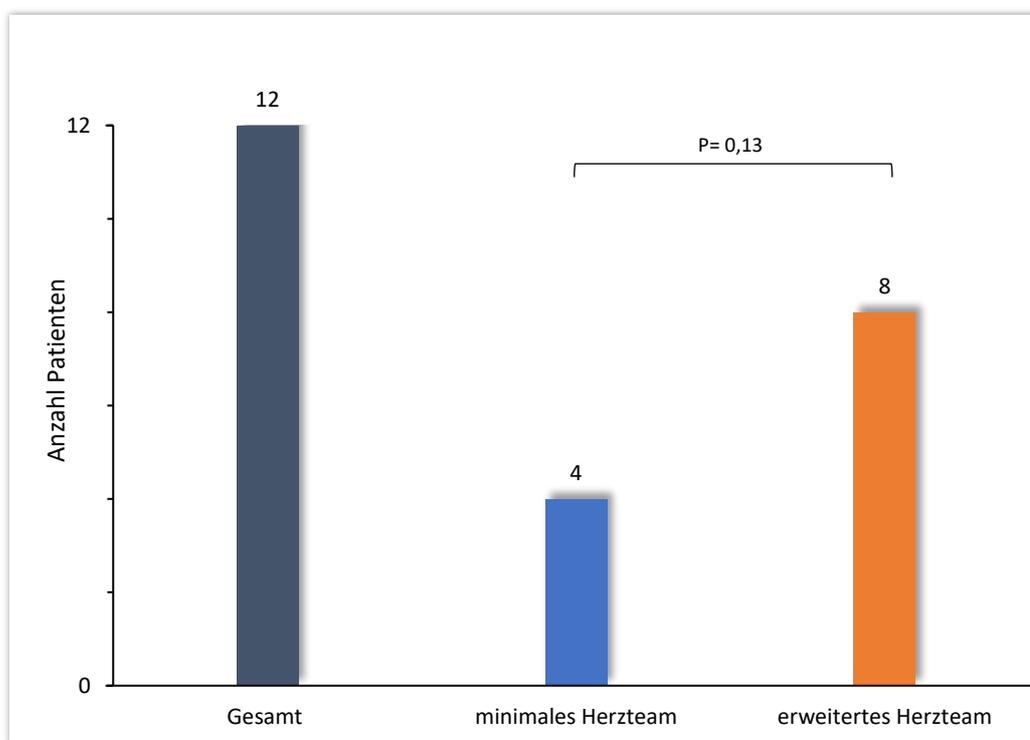


Abbildung 13: Gegenüberstellung der Anzahl operationsbedürftiger Gefäßkomplikationen bei minimalem versus erweitertem Herzteam

Näher differenziert wurde bei den operationsbedürftigen größeren Gefäßverletzungen in: sofortige Gefäßchirurgie bereits während des TAVI Eingriffs, Aneurysma spurium, Gefäßperforation, Blutung im Bereich der

Punktionsstelle/Fehlfunktion des Verschlusssystems und Gefäßverschluss/Ischämie.

Bei insgesamt n=6 (1,13%) aller Patienten war eine sofortige Gefäßchirurgie bereits während des TAVI Eingriffs erforderlich, bei n=3 (0,57%) Patienten trat ein Aneurysma spurium auf, bei n=2 (0,38%) Patienten kam es zu einer Gefäßperforation, bei n=6 (1,13%) Patienten trat eine Blutung im Bereich der Punktionsstelle/Fehlfunktion des Verschlusssystems auf und bei n=1 (0,19%) Patient kam es zu Gefäßverschluss/Ischämie.

Für die Patientenkohorte des minimalen Herzteams sah die Zahlenverteilung wie folgt aus: bei n=1 (0,3%) Patient war eine sofortige Gefäßchirurgie bereits während des TAVI Eingriffs erforderlich, bei n=1 (0,3%) Patient trat ein operationspflichtiges Aneurysma spurium auf, bei n=1 (0,3%) Patient kam es zu einer Gefäßperforation, bei n=2 (0,7%) Patienten trat eine Blutung im Bereich der Punktionsstelle/Fehlfunktion des Verschlusssystems auf und bei n=0 (0,0%) Patienten kam es zu Gefäßverschluss/Ischämie.

Für die Patientenkohorte des erweiterten Herzteams sah die Zahlenverteilung wie folgt aus: bei n=5 (2,1%) Patienten war eine sofortige Gefäßchirurgie bereits während des TAVI Eingriffs erforderlich (P=0,10 für den Vergleich mit dem minimalen Herzteam), bei n=2 (0,8%) Patienten trat ein operationspflichtiges Aneurysma spurium auf (P=0,59), bei n=1 (0,4%) Patient kam es zu einer Gefäßperforation (P=1,0), bei n=4 (1,6%) Patienten trat eine Blutung im Bereich der Punktionsstelle/Fehlfunktion des Verschlusssystems auf (P=0,42) und bei n=1 (0,4%) Patient kam es zu Gefäßverschluss/Ischämie (P=0,45). (Droppa u. a. 2019)

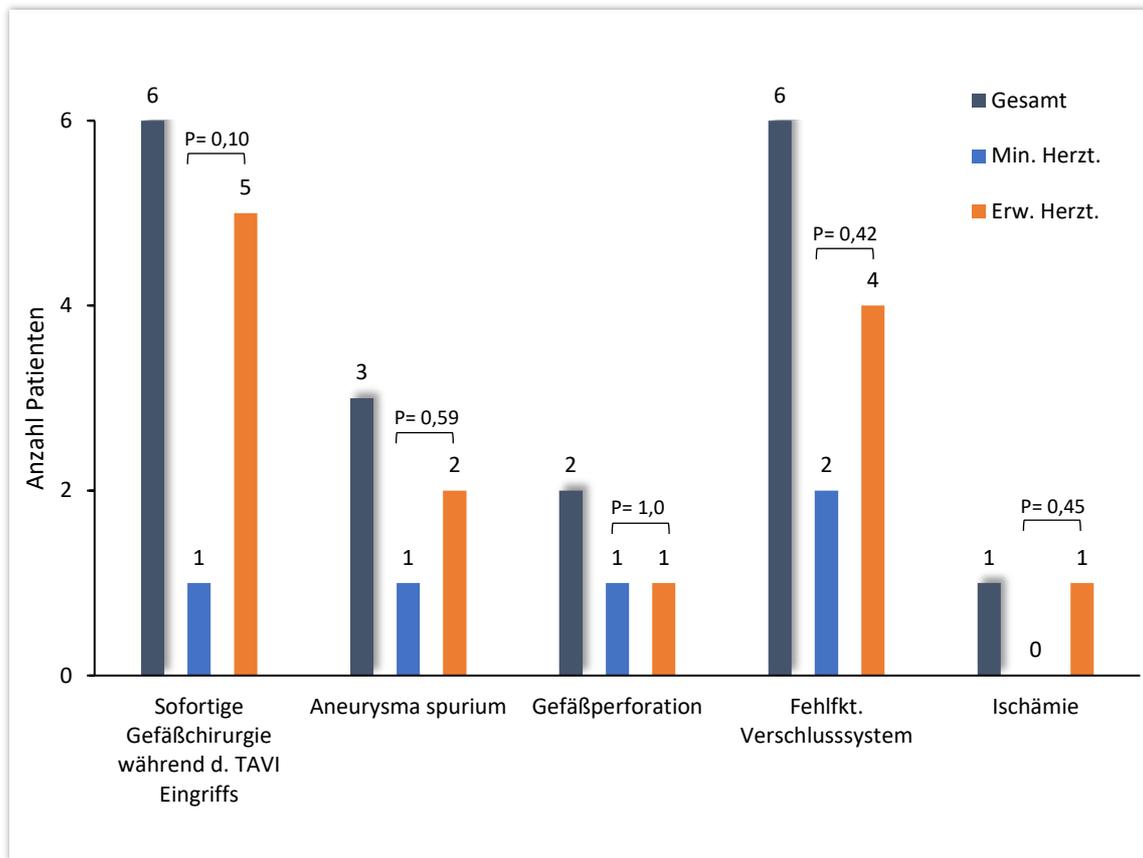


Abbildung 14: Differenzierte Gegenüberstellung der Anzahl operationsbedürftiger Gefäßkomplikationen bei minimalem versus erweitertem Herzteam

Auch bei differenzierter Betrachtung der operationsbedürftigen Gefäßkomplikationen bestätigt sich, dass die beiden Kohorten nicht signifikant voneinander abweichen und daher vergleichbar sind. Der Unterschied zwischen diesen ist nicht signifikant.

Zusammenfassend für die Parameter ‚Todesfälle während des operativen Eingriffs‘, ‚Periprocedurale Todesfälle und TAVI-Erfolg definiert nach VARC-2‘, ‚Wechsel zur Operation am offenen Herzen‘, ‚Todesfälle während des Krankenhausaufenthaltes‘ und ‚Große operationsbedürftige Gefäßverletzungen‘ lassen sich keine signifikanten Unterschiede im direkten Vergleich beider Patientenkohorten erkennen.

Tabelle 5: Überblick klinische Ereignisse/Outcomes

n=530	Minimales Herzteam n=292 (55,1%)	Erweitertes Herzteam n=238 (44,9%)	Anzahl gesamt	P
Erfolgreiche Klappenimpl.	290 (99,3%)	233 (97,9%)	523 (98,7%)	0,16
Aortenklappeninsuffizienz				
Keine	258 (88,4%)	201 (84,5%)	459 (87,6%)	0,19
Leichte	29 (9,9%)	28 (11,8%)	57 (10,9%)	0,50
Mittelschwere	3 (1,0%)	4 (1,7%)	7 (1,3%)	0,71
Schwere	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)	0,45
Todesfälle während des operativen Eingriffs	1 (0,3%)	1 (0,4%)	2 (0,38%)	1,0
Periprocedurale Todesfälle gemäß VARC-2	4 (1,4%)	3 (1,3%)	7 (1,3%)	1,0
TAVI Erfolg gemäß VARC-2	278 (95,2%)	224 (94,1%)	502 (94,7%)	0,58
Wechsel zu offener Herz-OP	1 (0,3%)	2 (0,8%)	3 (0,57%)	0,59
Todesfälle während Krankenhausaufenthalt	14 (4,8%)	12 (5,0%)	26 (4,9%)	0,90
Große operationsbedürftige Gefäßverletzungen	4 (1,4%)	8 (3,4%)	12 (2,3%)	0,13
Sofortige Gefäßchirurgie bereits während des TAVI Eingriffs	1 (0,3%)	5 (2,1%)	6 (1,13%)	0,10
Aneurysma spurium	1 (0,3%)	2 (0,8%)	3 (0,57%)	0,59
Gefäßperforation	1 (0,3%)	1 (0,4%)	2 (0,38%)	1,0
Fehlfkt. Verschlussystem	2 (0,7%)	4 (1,6%)	6 (1,13%)	0,42
Ischämie	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,19%)	0,45

4. Diskussion

Neben der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK), stellt die Aortenklappenstenose eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen der westlichen Welt dar. Generell ist die Prognose einer unbehandelten AS sehr schlecht (Otto u. a. 1999). So versterben ca. 20% der unbehandelten Patienten innerhalb von drei Jahren (Schwarz u. a. 1982). Ebenso sinkt die Lebenserwartung ab Auftreten erster Symptome ohne chirurgische Intervention auf fünf Jahre bei Angina pectoris, auf drei Jahre bei Synkopen und auf zwei Jahre bei Herzinsuffizienz (Talano & Melek o. J.; Christen u. a. 2006). Im Allgemeinen ist weiterhin bekannt, dass das Risiko, an einer Aortenklappenstenose zu erkranken, mit zunehmendem Lebensalter ansteigt (Stewart u. a. 1997; Nkomo u. a. 2006). Dies ist insbesondere wichtig zu erwähnen, da entsprechend des demographischen Wandels das zukünftige Patientengut älter werden wird (Peters u. a. 2010). Durch generell bessere medizinische Versorgung steigt die Lebenserwartung der Bevölkerung an. Damit ändert sich aber das Risikoprofil dahingehend, dass das Operationsrisiko, beispielsweise aufgrund von Begleiterkrankungen, ansteigt. Es wird hier bereits deutlich, dass dem Aortenklappenersatz in Zukunft eine größere Bedeutung zukommen wird.

Lange war der operative offene Aortenklappenersatz am weitesten anerkannt und galt als der Goldstandard in der Therapie der symptomatischen schweren AS (Wendt u. a. 2015). Obwohl sich das Langzeitüberleben und die Lebensqualität der Patienten nach operativem offenen AKE deutlich verbessern (Filsoufi u. a. 2008; Sedrakyan u. a. 2003), ist/war dennoch der operative offene AKE bei 33% der Patientenfälle wegen des hohen perioperativen Risikos nicht möglich. Neben schwerwiegenden Begleiterkrankungen, kontraindizieren insbesondere ein zu hohes Patientenalter sowie eine schlechte linksventrikuläre Funktion den operativen AKE (lung u. a. 2005). Insbesondere für diesen inoperablen Teil der Patienten hat sich mit Durchsetzung und Entwicklung der TAVI seit dem Jahr 2002 eine adäquate Alternative etabliert. Inzwischen gilt die TAVI bei Hochrisikopatienten mit symptomatischer schwerer AS als Standardtherapie. Gleiches gilt auch Patienten, die ein mittleres Operationsrisiko

vorweisen. Auch bei niedrigem Operationsrisiko setzt sich die TAVI in den letzten Jahren als Therapie der Wahl zunehmend durch (Nishimura u. a. 2017; Baumgartner u. a. 2017; Mack u. a. 2019; Popma u. a. 2019; Leon u.a. 2016). Über die Jahre konnte durch Studien gezeigt werden, dass die erwartete 30-Tage-Mortalitätsrate oftmals unterschritten wurde und nicht den Risikoscore-Vorhersagen entsprachen (Dworakowski u. a. 2010; Rodés-Cabau 2010). In den Jahren 2010 und 2011 konnten in den USA groß angelegte randomisierte Studien die Sicherheit und Effektivität der TAVI Eingriffe belegen. Bei diesen Studien handelt es sich um die sogenannten PARTNER Studien (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves). 2010 konnte mit der PARTNER Studie I die signifikante Überlegenheit der ballonexpandierten TAVI gegenüber der konservativen medikamentösen Standardtherapie (einschließlich Ballonvalvuloplastie) nachgewiesen werden. Es zeigten sich Mortalitätsraten nach einem Jahr von 30,7% bei TAVI gegenüber 50,7% bei Standardtherapie (Leon u. a. 2010). 2011 konnte belegt werden, dass bei Hochrisikopatienten die TAVI dem chirurgischen AKE nicht unterlegen ist (Smith u. a. 2011). Mit der PARTNER Studie II aus dem Jahr 2016 und der aktuellen PARTNER Studie III aus 2019 wurde der positive Nutzen und die gesundheitlichen Vorteile der TAVI gegenüber dem konventionellen AKE auch bei Patienten mit mittlerem und niedrigem Operationsrisiko bestätigt. So wurde die Indikationsstellung von TAVI auf diese Patientengruppen erweitert. (Leon u. a. 2016; Mack u. a. 2019)

Inzwischen stellte sich heraus, dass auch bei Einsatz von selbstexpandierenden TAVI-Prothesen bei Patienten mit schwerer AS und hohem Operationsrisiko die Ein-Jahres-Überlebensrate signifikant höher ist als bei chirurgischen AKE (Adams u. a. 2014).

Entsprechend dieser Zahlen wächst bis heute die Anzahl der jährlichen TAVI Eingriffe stetig an. So wuchs die Zahl von 637 Eingriffen in 2008 auf 10.602 Eingriffe im Jahr 2013 (Cremer u. a. 2014). Im Jahr 2015 lag der Anteil der kathetergestützten Aortenklappenimplantation an allen durchgeführten Aortenklappeneingriffen bei 62%. 2009 lag dieser noch bei 19% (Deutsche Herzstiftung & Prof. Dr. Meinertz 2016).

Der entscheidende Nutzen von TAVI liegt besonders in der Minimalinvasivität des Verfahrens. Nur dadurch wird es erst möglich, oben erwähnte multimorbide oder inoperable Hochrisikopatienten mit einer Herzklappenprothese zu therapieren. Damit dies möglich wurde, unterlag die TAVI seit ihrer erstmaligen Vorstellung in 2002 einer raschen technischen Entwicklung. (Cribier u. a. 2002) Bestehende Systeme wurden verbessert und neue entwickelt. Vor allem die Entwicklung grazilerer Kathetersysteme trieb die Indikationsbreite von TAVI heran, da Gefäßkomplikationen reduziert werden konnten. (Cribier 2012; Eggebrecht u. a. 2019) Im Laufe der Zeit wurde das gesamte Implantationsprozedere weiter optimiert: neue Zugangswege wurden erforscht, das Klappendesign verändert, die präinterventionelle Diagnostik angepasst und die Zusammenarbeit von Herzchirurgen und Kardiologen verbessert. So unterlag auch der Eingriff selbst stets einem Wandel: wurde zunächst in Vollnarkose implantiert, wurde diese mehr und mehr von der Lokalanästhesie abgelöst, da dadurch kardiovaskuläre und pulmonale Komplikationen minimiert werden konnten. So hat sich die Lokalanästhesie, häufig in Kombination mit allenfalls leichter Sedierung, inzwischen als Standard etabliert. Ebenso wurden die Eingriffe initial durch Herzchirurgen durchgeführt, wohingegen heutzutage primär Kardiologen im Herzkatheterlabor in minimalem OP-Setting die Eingriffe vornehmen. (Cribier 2012; Cribier Alain u. a. 2002; Leon u. a. 2010; Eggebrecht u. a. 2019; Diegeler u. a. 2016; Preckel & Eberl 2016; Ehret u. a. 2017; Oguri u. a. 2014)

Die oben beschriebenen Fallzahlen machen deutlich, welche Signifikanz die TAVI inzwischen bei der Behandlung symptomatischer AS haben. Es liegt auf der Hand, dass bei dieser Masse an Eingriffen die Wirtschaftlichkeit erheblichen Einfluss hat, gegeben sein muss und nicht außer Acht gelassen werden kann. Entscheidende Faktoren sind hier insbesondere räumlich- strukturelle Komponenten (Beschaffenheit und Ausstattung der Klinik und des Operationssaals) sowie Personalstrukturen (Qualifikationen, benötigtes Personal, OP-Team), die erfüllt werden müssen. Diese werden auf bundesdeutscher durch den Erlass des „Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)“ von 2015, die *„Richtlinie über Maßnahme zur Qualitätssicherung bei der*

Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß §137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach §108 SGB V zugelassene Krankenhäuser“, geregelt.

Das durch die Richtlinie vorgegebene OP-Setting rechtfertigt sich insbesondere durch die notwendige Möglichkeit, bei einer Komplikation schnell chirurgisch intervenieren zu können. Auch wenn schwere Komplikationen selten sind, ist der schnelle Wechsel zum operativen Eingreifen beim erweiterten OP-Setting einfacher als beim minimalen OP-Setting. Verzögerungen bei solchen Komplikationen (wie z.B. Anulus Rupturen, Perforation großer Gefäße oder des Ventrikels) können für den Patienten fatale Folgen haben und lassen das perioperative Mortalitätsrisiko deutlich steigen. Auch wäre die Gefahr anderer Komplikationen größer. Als entschiedener Nachteil sei hier zu nennen, dass zum einen die Kosten für das erweiterte OP-Setting deutlich größer sind. Zum anderen ist auch die gesamte Logistik um einiges umfangreicher und komplizierter.

Im Universitätsklinikum Tübingen wurden über lange Zeit die TAVI Eingriffe souverän im minimalen Setting durch einen erfahrenen Kardiologen und ein minimales-Herzteam in einem Hybrid OP-Saal durchgeführt, während Herzchirurgen und Anästhesisten stets abrufbar waren. Im Zuge der G-BA Richtlinie wurde vorgeschrieben, dass fortan jedoch alle Implantationen in Anwesenheit eines Herzchirurgen und eines Anästhesisten erfolgen mussten. Ebenso verdoppelte sich das pflegerische und technische OP-Personal von zuvor 5 Fachkräften auf pflichtmäßig 10. Der Personalaufwand nahm demnach deutlich zu.

Ziel dieser Studie war es zu evaluieren, ob durch besagte G-BA Richtlinie die Sicherheit und der Erfolg von TAVI Eingriffen verbessert wurde und ob dafür insbesondere der geforderte personelle Mehraufwand einen Benefit bringt.

Für diese Studie wurden von insgesamt 530 Patienten, die im Zeitraum von Februar 2014 bis Mai 2017 im Universitätsklinikum Tübingen eine transfemorale TAVI erhielten, klinisch relevante Daten erfasst. Entsprechend der im August

2015 wirksam gewordenen G-BA Richtlinie zur Änderung des OP-Settings wurden die Patienten in zwei Kohorten unterteilt: in die Kohorte vor G-BA, behandelt durch das minimale Herzteam und in die Kohorte nach G-BA, behandelt durch das erweiterte Herzteam. Über den gesamten Zeitraum wurden alle Implantationen in einem Hybrid-Operationsaal durchgeführt. Vor Umsetzung der G-BA Richtlinie setzte sich das so genannte minimale Herzteam aus zwei interventionellen Kardiologen, einem Echokardiographisten und zwei Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften zusammen. Ab August 2015 musste das Herzteam erweitert werden und bestand fortan aus zwei interventionellen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Anästhesisten, einem Echokardiographisten, zwei Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften, einem Kardiotechniker, einer Operations-Pflegefachkraft und einer Anästhesie-Pflegefachkraft. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob und inwieweit sich die medizinische Qualität der TAVI in Folge der Richtlinie änderte. Nach Auswertung und Gegenüberstellung aller individuellen Patientendaten der Baseline-, Prozedur- und Outcome- Charakteristika kamen wir zu dem Ergebnis, dass der Erfolg der TAVI Eingriffe durch die G-BA Richtlinie nicht besser wurde. Die Sicherheit der Patienten ist nicht gefährdet, wenn sie durch das minimale Herzteam behandelt werden. Unserem Kenntnisstand nach ist diese die größte und einzige Studie, die den Einfluss der Zusammensetzung des Herzteams auf die TAVI Prozedur und deren perioperative Risiken untersucht hat.

Baseline Charakteristik

Das Durchschnittsalter des gesamten Patientenguts lag bei etwa 80,5 Jahren. Mit 80,4 Jahren versus 80,7 Jahren unterschieden sich die beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. Auch bezüglich der Geschlechterverteilung war der Anteil von Männern (~ 45%) und Frauen (~55%) an der gesamten Patientenzahl auf die beiden Gruppen gleichermaßen übertragbar. Bei Auswertung der Vorerkrankungen und Medikamente, die die Patienten einnahmen, stellten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen dar. Am häufigsten war die arterielle Hypertonie (~80%) und KHK (~60%), gefolgt von Hyperlipidämie (~40%), Diabetes mellitus (~34%) und pulmonaler Hypertonie

(~22%). Bei beiden Kohorten handelte es sich um ein Hochrisikokollektiv mit hohem perioperativem Risiko und einem durchschnittlichen EuroSCORE 1 von 19. In ähnlichen Studien, die sich allgemein mit den Erfolgen/Outcomes von TAVI Eingriffen befassten, war die Baseline Charakteristik weitestgehend vergleichbar. Im Vergleich zu einer groß angelegten Studie mit knapp 18.000 Patienten zur Gegenüberstellung von Outcomes bei TAVI, durchgeführt in Kliniken mit und ohne herzchirurgischer Abteilung, liegt der Altersdurchschnitt unserer Studie etwas niedriger (Eggebrecht u. a. 2016). Auch bei Betrachtung anderer ähnlicher Studien fällt der etwas geringere Altersdurchschnitt auf (Babaliaros u. a. 2014; Jensen u. a. 2015; Kiefer u. a. 2015). Zwar gibt es auch aktuellere Studien, bei denen eine Tendenz zu jüngeren Patienten erkennbar ist (Schaefer u. a. 2016; Ruparelia u. a. 2016), dennoch darf das Patientenalter bei der Bewertung der Ergebnisse nicht außer acht gelassen werden. Insbesondere weil Studien, die sich zwar mit konventionellem HKE befassen, nachweisen konnten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen höherem Patientenalter, damit zunehmenden Begleiterkrankungen und Komplikationsraten besteht (Ruparelia u. a. 2016; Marumoto u. a. 2014). Unter Beachtung dieser Tatsache ist jedoch bei direktem Vergleich mit vorliegenden Studien kein dementsprechend geringeres Auftreten von Begleiterkrankungen zu erkennen (Eggebrecht u. a. 2016; Babaliaros u. a. 2014; Jensen u. a. 2015; Kiefer u. a. 2015). Zur Risikoeinschätzung der Patienten wurde in dieser Studie der logistische EuroSCORE 1 bestimmt. Dieser liegt für alle Patienten gesehen bei einem Wert von 19. Im Vergleich der beiden Patientenkohorten liegt er mit 20 bei der ersten Gruppe um 2 Prozentpunkte höher als bei der zweiten Gruppe (18). Der EuroSCORE entsprechenden Einteilung, handelt es sich demnach bei beiden Gruppen um Hochrisikogruppen. Studien, die sich generell mit den Outcomes bei TAVI bei Hochrisikopatienten befassen, weisen hier EuroSCORE 1 Werte im Bereich ~12-30% auf (Smith u. a. 2011; Bocksch u. a. 2016; Husser u. a. 2015; Leon u. a. 2010). Auch bei der von Eggebrecht et al. durchgeführten Studie liegen mit einem Anteil von 40% die meisten Werte zwischen 10-20% (Eggebrecht u. a. 2016). Zwar ist die Aussagekraft des EuroSCOREs vielfach umstritten, da dieser oftmals die Mortalitätsraten bei Hochrisikopatienten überschätzt (Bhatti u. a. 2006; Metzler

2011; Leontyev u. a. 2009). Dennoch wird sein Aussagewert für die Herzchirurgie und auch für TAVI Eingriffe in Studien als vernünftig eingeschätzt (Nozohoor u. a. 2011) und findet daher, bei vergleichbaren Studien und auch in dieser, zumeist Verwendung. Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass das Patientengut dieser Studie, bezogen auf die Baseline Charakteristik, dem anderer Studien zu TAVI Eingriffen entspricht und ein Vergleich mit diesen demnach gut möglich ist.

Interessant wäre es jedoch, wenn Zusammenhänge zwischen einzelnen risikorelevanten Vorerkrankungen und dem Auftreten von chirurgiebedürftigen periproceduralen Komplikationen (Gefäßverletzungen, Operation am offenen Herzen) hergestellt werden könnten. So könnte für die Zukunft der Bedarf an einem erweiterten Herzteam schon vor der TAVI evaluiert werden. Da diese schweren Komplikationen jedoch in unserer Studie selten waren ($n < 10$), lässt sich keine statistisch sinnvolle Analyse durchführen.

Des Weiteren wäre diese Evaluierung vor TAVI Prozedur insofern sinnvoll, da das Auftreten schwerer Komplikationen die Sicherheit der Patienten und damit deren Mortalitätsrisiko steigen lassen. Leon et al. konnten beispielsweise Zusammenhänge zwischen dem Auftreten größerer Gefäßkomplikationen und einem signifikant erhöhten Zwei-Jahres-Mortalitätsrisiko belegen (Leon u. a. 2016). Dies bestätigen auch Génèreux et. al: eine Auswertung von 419 Patienten nach TAVI ergab eine signifikant höhere 30-Tage- und Ein-Jahres-Mortalität (Génèreux u. a. 2012). Auch ist die 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten nach notfallmäßiger offener Herz-OP deutlich erhöht. Bei einer von Seiffert et. al durchgeführten Studie ergaben sich Mortalitätsraten von 31,4% generell nach intraproceduralen Komplikationen und von 38,5% nach Konversion zu offenen Herz-OP. Mit einer Mortalitätsrate von 52% werden diese dramatischen Zusammenhänge in einer von Eggebrecht et. al durchgeführten Studie bestätigt (Eggebrecht u. a. 2014). Bezüglich der Mortalität nach gravierenden Gefäßkomplikationen zeichnet sich auch in unserer Studie ein Zusammenhang und damit ein erhöhtes Risiko ab. So stehen mindestens 3 Todesfälle in direktem Zusammenhang mit aufgetretenen und chirurgisch versorgten Gefäßkomplikationen.

Prozedur Charakteristik

Es wurden im Rahmen dieser Studie fünf verschiedene Klappensysteme transfemoral bei den Patienten eingebracht: Edwards Sapien 3, Medtronic CoreValve, Lotus, Symetis Accurate Neo und Portico. Mit ca. 75% wurden insgesamt am häufigsten die Edwards Klappen eingesetzt (397/530). Zu erwähnen ist, dass im Vergleich beider Gruppen der Anteil an Edwards Klappen mit 86% (versus 60%) bei der ersten Patientenkohorte größer war. Anders verhielt es sich bei den übrigen Klappensystemen: es wurden in der zweiten Patientenkohorte im Vergleich mehr CoreValve (ca. 23% versus 10%) und mehr Lotus (ca. 8% versus 3%) Klappen eingesetzt. Symetis und Portico Klappen wurden in der ersten Patientenkohorte nicht verwendet, jedoch ist deren Gesamtanteil mit 3,6% und 0,2% sowieso äußerst gering. Der Einsatz weiterer Klappensysteme (zusätzlich zu Edwards Sapien 3 und CoreValve) in der zweiten Kohorte lässt sich jedoch darauf zurückführen, dass sich diese über den Studienzeitraum erst auf dem Markt entwickeln und etablieren konnten und demnach erst später verfügbar waren. Weiterhin ermöglichte auch erst die zunehmende Erfahrung bei TAVI Eingriffen den Einsatz neuerer, weniger erprobter Systeme. Insgesamt besteht hier also ein Unterschied beider Patientenkohorten, wodurch der direkte Vergleich limitiert ist. Da zumeist Klappen vom System Edwards Sapien 3 eingebracht wurden, ist eine Bewertung derer Sicherheit sinnvoll: Eine von Husser et al. durchgeführte Studie konnte sehr gute 30-Tage Ergebnisse nach Implantation von Edwards Sapien 3 Klappen aufzeigen (Husser u. a. 2015). Eine weitere Auswertung von 209 implantierten Klappen bestätigte diese Erfolge in Bezug auf die geringe 30-Tage-Mortalitätsrate. Insbesondere stellten sich auch sehr geringe postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienzen heraus (Bocksch u. a. 2016). Weitere Studien belegen die Erfolge mit Edwards Sapien 3. Wöhrle et al. kamen zu gleichen positiven Ergebnissen, konnten allerdings eine geringfügige Überlegenheit der Edwards Klappe gegenüber der Lotus- Klappe nachweisen (Wöhrle u. a. 2015). Verglichen mit dem Edwards Sapien System, schneiden auch die anderen Klappen positiv ab. Collas et al. verglichen die Edwards Klappen mit CoreValve bei Patienten mittleren Risikos und konnten bezüglich der Drei-Jahres-Mortalität

keine Unterschiede feststellen (Collas u. a. 2015). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch durch eine belgische Studie mit 328 Patienten, bei welcher sich keine Unterschiede bei der periproceduralen und 30-Tage-Mortalität zeigten (Bosmans u. a. 2011). Bezüglich der noch weniger etablierten Lotus Klappe ist die Studienlage geringer. Jedoch konnte auch für dieses System die bislang größte Studie über 228 Patienten exzellente Ergebnisse aufzeigen. Die Komplikationsraten waren gering. Ebenso belief sich die Mortalitätsrate noch während der Krankenhausaufenthalte lediglich auf 1,8%, was für eine hohe Sicherheit spricht (Rampat u. a. 2016). Unter zur Kenntnisnahme dieser Erfolgsraten wird deutlich, dass letztlich die Komplikationen und Sicherheit nicht vom Klappensystem abhängig sind. Größeren Einfluss haben vielmehr die Patienteneigenschaften, die technische Ausstattung und insbesondere die Erfahrung des Herzteams. Da die Klappen bezüglich ihrer Sicherheit alle vergleichbar sind und das Edwards Sapien System mit 75% den Großteil der verwendeten Klappen ausmacht, ist es unwahrscheinlich, dass die Unterschiede in beiden Gruppen die Ergebnisse der Studie bezüglich der Komplikationen beeinflusst haben. Bestätigt wird dies auch durch die gleichwertigen Outcome-Daten, die nicht auf die einzelnen Klappensysteme bezogen sind, sondern auf die zwei Patientenkohorten gesamt. Unter Betrachtung der Patienten, die 30 Tage postprocedural verstarben, überträgt sich der prozentuale Anteil verwendeter Klappen ungefähr auch auf die verstorbenen Patienten. 15 Patienten verstarben nach 30 Tagen, 73% mit einer Edwards Sapien 3 Klappen, 7% mit einer CoreValve und Symetis und 13% mit einer Lotus Klappe.

Bei den Parametern Fluoroskopiedauer und Prädilatation gab es Abweichungen zwischen den Patientenkohorten. Die Fluoroskopiedauer war bei der Patientenkohorte des erweiterten Herzteams länger (~14,14min versus 11,55min) als bei der anderen. Dies kann auf die Komplexität des personell erweiterten Teams zurückgeführt werden. Der Einsatz dieses Personals muss zum einen aufwendiger koordiniert werden. Zum anderen erfordert insbesondere auch die Einarbeitung neuer Untersucher mehr Zeit. Dagegen war Prädilatation bei der Patientenkohorte des minimalen Herzteams mit 72% (versus 49%) häufiger. In Gegenüberstellung zu anderen Studien, die sich mit Outcomes bei

TAVI befassten, lässt sich feststellen, dass die Fluoroskopiedauer unserer Studie tendenziell kürzer war. Auch war die Kontrastmittelmenge geringfügig weniger. Prädilatation musste bei anderen Studien eher durchgeführt werden, wohingegen der Anteil an Postdilatation gleich ausfällt (Bocksch u. a. 2016; Eggebrecht u. a. 2016; Babaliaros u. a. 2014; Husser u. a. 2015). Die vergleichsweise kürzeren Prädilatationszeiten lassen sich auf die zunehmende Erfahrung und Verbesserung der Prozedurtechnik zurückführen. Speziell wurde das Verfahren der direkten, primären TAVI (ohne Prädilatation) vermehrt angewandt, da sich dieses als gleichwertig sicher erwies. Diese Erkenntnis konnte auch durch eine Studie von Pagnesi et al. im Jahre 2017 bestätigt werden. Es zeigte sich, dass Outcomes im Vergleich zu Standard-TAVI nicht häufiger waren. Im Gegenteil: die Prädilatation-assoziierten Komplikationen verringerten sich und die TAVI erwiesen sich als gleich sicher (Pagnesi u. a. 2017).

Möglicherweise bestätigt sich insbesondere im Vergleich mit Husser et al. und Eggebrecht et al. die von Villablanca et al. getroffene Aussage, dass sich bei TAVI unter Lokalanästhesie unter anderem die Fluoroskopiedauer verkürzt (Villablanca u. a. 2017; Husser u. a. 2015; Eggebrecht u. a. 2016). Trotz allem lassen aber oben genannte Parameter den Vergleich der Patientenkohorten innerhalb dieser Studie wie auch mit anderen Studien zu.

Klinische Ereignisse/ Outcomes

Wir konnten mit unserer groß angelegten Studie über 530 Patienten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der peri- und postproceduralen Outcomes im Vergleich beider Patientenkohorten feststellen. Es stellte sich heraus, dass die Qualität der TAVI sowie die Sicherheit der Patienten nicht beeinträchtigt ist, wenn diese durch das minimale Herzteam behandelt werden. Nimmt man die postinterventionelle Aortenklappeninsuffizienz als Qualitätsmerkmal, zeigt sich im Vergleich beider Gruppen, dass bei 88% (erste Patientenkohorte) und 85% (zweite Patientenkohorte) keine AI vorliegt. Für mittelschwere oder schwere postinterventionelle AI liegen jeweils Werte unter 2% vor (schwere AI bei der ersten Patientenkohorte 0%), was im Vergleich zu anderen Studien sehr gering ist (Leon u. a. 2010; Leon u. a. 2016; Husser u. a. 2015; Eggebrecht u. a. 2016)

und daher für eine hohe Qualität der TAVI spricht. Das Universitätsklinikum Tübingen konnte für die TAVI des minimalen Herzteams eine Quote für erfolgreiche Prozeduren von ca. 99% verzeichnen; für die des erweiterten Herzteams ca. 98%. Gleiches gilt für den Prozedurerfolg definiert nach VARC-2 Kriterien: 95% versus 94%. Auch verstarben lediglich zwei Patienten während der Eingriffe: jeweils einer in beiden OP-Settings (0,3% versus 0,4%). Die Mortalitätsrate gemäß VARC-2 Kriterien ist mit 1,4% und 1,3% im direkten Vergleich etwas höher. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nach dieser Definition auch Todesfälle der ersten 72 Stunden nach TAVI mit einbezogen werden. Insgesamt verstarben 26 Patienten postprocedural noch während ihres Krankenhausaufenthaltes, was gut 5% entspricht. Im Vergleich der beiden Kohorten sind diese Mortalitätsraten mit 4,8% zu 5,0% nicht unterschiedlich.

Entsprechend dieser Zahlen wird deutlich, dass die Sicherheit der Patienten offensichtlich nicht vom Setting des Herzteams abhängt. Es ist jedoch nicht zu vernachlässigen, dass in gewissen Situationen die Anwesenheit „nur“ des minimalen Herzteams ein Risiko darstellen kann. Treten während des Eingriffs schwere Komplikationen auf, die eine chirurgische Intervention an beispielsweise Blutgefäßen oder auch den Wechsel zur offenen Herz-OP erfordern, ist der schnelle Wechsel zum „Chirurgie-Setting“ wichtig. Kommt es zu Verzögerungen, ist die Gefahr schwerwiegender Folgen mit erhöhten Mortalitätsraten deutlich erhöht. Es macht daher Sinn zu beurteilen, wie häufig der Wechsel zur offenen Herz-OP nötig ist und wie häufig schwere Gefäßkomplikationen chirurgische Intervention benötigen. Betrachtet man Studien, die sich generell mit Outcomes bei TAVI befassen, wiederholen sich sehr geringe Konversionsraten zur offenen Herz-OP (siehe unten), wohingegen die Prozentwerte für größere Gefäßkomplikationen im Bereich zwischen ca. 3-16% liegen (Kochman u. a. 2016; Husser u. a. 2015; Bocksch u. a. 2016; Leon u. a. 2010).

Eine von Eggebrecht et al. durchgeführte Studie aus dem Jahre 2014 über 2307 Patienten konnte eine Konversionsrate zur offenen Herz-OP von 1,2% belegen (Eggebrecht u. a. 2014).

Diverse Kliniken führten ihre TAVIs während der Jahre in Lokalanästhesie im Herzkatheterlabor mit minimalem Herzteam, in Hybrid OP-Sälen oder in Kliniken

ohne herzchirurgische Abteilung durch. Betrachtet man die Studie über knapp 18.000 Patienten von Eggebrecht et al. aus dem Jahre 2013 und 2014 in Deutschland wird deutlich, dass mit <1% die Konversionsrate zur offenen Herz-OP sehr gering war. Nur bei 119 der knapp 18.000 TAVI Eingriffe war die notfallmäßige Konversion zur offenen Herz-Operation erforderlich. Gleiches gilt für operationsbedürftige Gefäßkomplikationen (Eggebrecht u. a. 2016). Babaliaros et al. fassten Prozedurdaten von Eingriffen zusammen, die im Herzkatheter Labor und vom minimalen Herzteam durchgeführt wurden: in 0% der TAVI musste zur offenen Herz-OP konvertiert werden, $\leq 3\%$ erlitten schwerwiegende Gefäßkomplikationen (Babaliaros u. a. 2014). Eine weitere Auswertung zur Beurteilung des Nutzens des erweiterten Herzteams ergab, dass im Zeitraum 2006 bis 2013 lediglich bei 25 von 1523 transfemorale TAVI Eingriffe eine herzchirurgische Intervention aufgrund schwerer Komplikationen nötig war, was einem prozentualen Anteil von 1,6% entspricht (Kiefer u. a. 2015). Vergleichbare Studien, die sich mit der Abhängigkeit der Erfolgsraten bei TAVI vom OP-Setting befassen, zeigten gleichwertige Ergebnisse (Jensen u. a. 2015; Kiefer u. a. 2015).

Diese Zahlen werden durch unsere Studie bestätigt: nur bei ca. 0,6% aller Patienten (=3 Patienten) war es notwendig einen Wechsel zur offenen Herz-OP zu vollführen. Dies betraf einen Patienten der Kohorte, behandelt durch das minimale Herzteam (0,3%) und 2 Patienten der anderen Kohorte (0,8%). Des Weiteren kam es bei nur ca. 2% aller Patienten zu operationsbedürftigen Gefäßkomplikationen; es betraf jeweils 4 Patienten der ersten Patientenkohorte (1,4%) und 8 Patienten der zweiten (3,4%). Die Komplikationsraten waren demnach vom Herzteam-Setting völlig unabhängig.

Basierend auf diesen Ergebnissen der vorherigen Studien und in Anbetracht dessen, dass entsprechend unserer Studie kein Hinweis auf eine Verschlechterung der TAVI Qualität allgemein vorliegt, scheint die permanente Anwesenheit eines kompletten Herzteams bei transfemorale TAVI Eingriffen als nicht notwendig. Dennoch dürfen die nicht unerheblichen Risiken dieser seltenen Komplikationen nicht außer Acht gelassen werden. Es ist daher zu empfehlen, sämtliche Eingriffe in einem Hybrid-OP Saal durchzuführen, um schnell

chirurgisch intervenieren zu können. Dabei sollte stets ein erweiterndes OP-Team, bestehend aus einem Herzchirurgen, Anästhesisten, Kardiotechniker und OP-Fachpersonal in der Klinik auf Abruf verfügbar sein, um die Risiken zu minimieren. So äußerte sich auch Eggebrecht, der allgemein der Meinung war, die Sicherheit bezüglich periproceduraler Komplikationen und Krankenhaus-Mortalitätsraten seien nicht davon abhängig, ob im Krankenhaus des Eingriffs eine herzchirurgische Abteilung vorhanden sei. Vielmehr sei die Anwesenheit und Abrufbarkeit eines multidisziplinären Herzteams der Schlüssel zur erfolgreichen TAVI (Eggebrecht u. a. 2016). Ein Benefit des permanent anwesenden, kompletten Herzteams ist generell in allen bisher durchgeführten Studien nicht zu erkennen.

Seit Erscheinen des Beschlusses der G-BA 2015 haben sich einige Experten mehrfach kritisch zu diesem geäußert. Sie fordern eine Anpassung an die aktuelle Studienlage und damit eine Überarbeitung der Richtlinien, insbesondere bezüglich der Notwendigkeit einer herzchirurgischen Abteilung und der permanenten Anwesenheit eines Herzchirurgen während des Eingriffs. Der G-BA Beschluss sowie die ESC Leitlinien von 2012 entsprechen nicht dem aktuellen Stand der Wissenschaft (Eggebrecht 2016; Overbeck 2016). Unabhängig vom G-BA Beschluss ist des Weiteren die ALKK e.V. (Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte) der Meinung, transfemorale TAVI können durchaus in optimal ausgestatteten Herzkatheterlabors durchgeführt werden. Auch diese Aussage auf bundesdeutscher Ebene spricht gegen die im August 2018 in Kraft getretene Richtlinie (Mudra u. a. 2011).

Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir im Vergleich der beiden Herzteam-Settings keine Unterschiede bezüglich periproceduraler Komplikationen und Sicherheit feststellen konnten. Demnach können TAVI durchaus durch ein minimales Herzteam durchgeführt werden, ohne dass Herzchirurgen und Anästhesisten permanent anwesend sind. Diese Studie

unterstützt den Gedanken, den Personalaufwand für TAVI Eingriffe wieder zu reduzieren.

Für die Zukunft wäre denkbar und sinnvoll, die Risikoabschätzung der Patienten weiter zu spezifizieren. So könnte dann individuell im Vorfeld der TAVI entschieden werden, in welcher personellen Konfiguration des Herzteams der Eingriff durchgeführt wird. Könnten präzise Zusammenhänge zwischen Baseline Charakteristika und schweren periproceduralen Komplikationen, die eine chirurgische Intervention in Vollnarkose (und damit das erweiterte Herzteam) erfordern, nachgewiesen werden, könnte das OP-Setting dementsprechend angepasst werden. Dies müsste Inhalt zukünftiger Studien werden. Des Weiteren wären Studien wie unsere, die sich mit der Personalstruktur bei TAVI Eingriffen beschäftigen, für die Zukunft notwendig.

Limitierung

Im Anbetracht der retrospektiven Gestaltung dieser Studie lagen unveränderliche Parameter vor. Es bestanden signifikante Unterschiede bei der periproceduralen Charakteristik in Bezug auf die verwendeten Klappensysteme. So kamen in der Patientenkohorte des erweiterten Herzteams mehrere unterschiedliche Prothesen zum Einsatz. Dies limitiert den direkten Vergleich, sollte sich jedoch bei Betrachtung der periproceduralen Komplikationen aufgrund der einheitlichen Verfahrenstechnik nicht äußern. Des Weiteren ist die statistische Aussagekraft, bezogen auf schwere Komplikationen eingeschränkt, da diese im vorliegenden Patientengut sehr selten waren. Entsprechend unseres Kenntnisstands jedoch, ist diese Studie derzeit die größte, die einen Vergleich beider Herzteams entsprechend des G-BA Beschlusses anstellt.

5. Zusammenfassung

Seit dem 2002 die erste TAVI zufriedenstellend durchgeführt wurde, wuchs weltweit die Anzahl an TAVI Eingriffen bis heute stetig an. Über die Jahre beschäftigten sich unzählige, zum Teil auch sehr groß angelegte Studien mit allen Aspekten des Eingriffs und konnten deren hohe Sicherheit belegen. So entwickelte sich die TAVI in Lokalanästhesie zu einer guten Alternativbehandlung zum operativen Aortenklappenersatz und etablierte sich insbesondere bei inoperablen Hochrisikopatienten wie auch bei Patienten mit mittlerem OP-Risiko als Therapiemittel der Wahl. Jedoch variierte das OP-Setting in Bezug auf die räumlichen und personellen Strukturen, vor allem auch in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Herzteams während der Prozedur. Obwohl TAVI nachweislich sicher in kleinem OP-Setting mit minimalem Herzteam, das heißt z.B. in Herzkatheterlabors und ohne Anwesenheit eines Herzchirurgen und Anästhesisten durchgeführt werden konnten, führte der G-BA im August 2015 eine neue Prozedurrichtlinie ein. Den Richtlinien folgend, muss jetzt bei TAVI stets ein erweitertes Herzteam (inkl. Herzchirurg u. Anästhesist) anwesend sein. Die Evaluierung, ob Komplikationsraten und Sicherheit infolge des G-BA Beschlusses verbessert wurden oder nicht, war Ziel dieser Studie.

Hierzu analysierten wir retrospektiv alle 530 transfemorale TAVI, die im Zeitraum Februar 2014 bis Mai 2017 am Universitätsklinikum Tübingen in Lokalanästhesie durchgeführt wurden. Entsprechend der im August 2015 in Kraft getretenen G-BA Richtlinie, wurde das Patientengut in die Kohorten vor und nach Beschluss eingeteilt und gesondert ausgewertet. Bestand das Herzteam zuvor aus zwei interventionellen Kardiologen, einem Echokardiographisten und zwei Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften, setzte es sich danach aus zwei interventionellen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Anästhesisten, einem Echokardiographisten, zwei Herzkatheter-Labor-Pflegefachkräften, einem Kardiotechniker, einer Operations-Pflegefachkraft und einer Anästhesie-Pflegefachkraft zusammen. Alle Eingriffe erfolgten im Hybrid-OP-Saal, der eine schnelle notfallmäßige chirurgische Intervention ermöglichte.

292 (55,1%) Patienten wurden vom minimalen Herzteam und 238 (44,9%) Patienten vom erweiterten Herzteam behandelt. Beide Gruppen waren bezüglich der Baseline Charakteristik und der präproceduralen Risikoeinschätzung entsprechend des logistischen EuroSCOREs (20% versus 18%, $P=0,1$) vergleichbar. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede weder in Bezug auf die periprocedurale Mortalität gemäß VARC-2 Kriterien (1,4% versus 1,3%, $P=1,0$) noch auf die Mortalität während der Krankenhausaufenthalte (4,8% versus 5,0%, $P=0,9$). Gleiches gilt für die Konversionsraten zur offenen Herz-OP (0,3% versus 0,8%, $P=0,59$), für große operationsbedürftige Gefäßkomplikationen (1,4% versus 3,4%, $P=0,13$) und sofortige intraprocedurale Gefäß-Operationen (0,3% versus 2,1%, $P=0,1$).

Zusammenfassend konnten wir keine Unterschiede in Bezug auf Auftreten schwerer Komplikationen und Mortalitätsraten im Vergleich beider Herzteams machen. Die Sicherheit der Patienten verbessert sich durch die zu ergreifenden Maßnahmen, entsprechend des G-BA Beschlusses, nicht. Schwere operationsbedürftige Komplikationen sind zwar sehr selten, gehen aber mit deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko einher. Es ist daher zu empfehlen, TAVI Eingriffe in Hybrid-OP Sälen mit der Möglichkeit zur schnellen chirurgischen Intervention durchzuführen. Dabei kann auf die permanente Präsenz von Herz-Chirurgen und Anästhesisten verzichtet werden, jedoch sollten sich diese stets auf Abruf in der Klinik befinden.

Zukünftig wären weitere Studien, die sich mit diesem Thema beschäftigten notwendig. Es wäre weiterhin sinnvoll, Zusammenhänge zwischen Baseline Charakteristik und dem Auftreten schwerer operationsbedürftiger Komplikationen zu evaluieren. So könnte das Risiko für deren Auftreten präprocedural abgeschätzt werden und die Entscheidung zur Zusammensetzung des Herzteams individuell vor Eingriff getroffen werden.

6. Literaturverzeichnis

- Adams**, David H. u. a. 2014. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis. *New England Journal of Medicine* 370, 19, 1790–1798.
- Afshar**, Ata Hassani, Pourafkari, Leili & Nader, Nader D 2016. Perioperative considerations of transcatheter aortic valve implantation for anesthesiologists. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 8, 2, 49–55.
- Amrane**, Hafid u. a. 2014. Transcatheter aortic valve implantation using a direct aortic approach: a single-centre Heart Team experience. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 19, 5, 777–781.
- Andreotti**, Felicita u. a. 2012. *ESC Pocket Guidelines Herzklappenerkrankungen*. www.dgk.org.
http://leitlinien.dgk.org/files/2014_PLL_Herzklappenerkrankung_Internet.pdf [Stand 2018-04-18].
- Arastéh**, Keikawus u. a. 2012. *Duale Reihe Innere Medizin*. 3. Auflage Stuttgart: Thieme.
- Babaliaros**, Vasilis u. a. 2014. Comparison of Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement Performed in the Catheterization Laboratory (Minimalist Approach) Versus Hybrid Operating Room (Standard Approach): Outcomes and Cost Analysis. *JACC: Cardiovascular Interventions* 7, 8, 898–904.
- Baumgartner**, Helmut u. a. 2017. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal* 38, 36, 2739–2791.
- Baumgartner**, Helmut u. a. 2009. Echocardiographic Assessment of Valve Stenosis: EAE/ASE Recommendations for Clinical Practice. *Journal of the American Society of Echocardiography* 22, 1, 1–23.
- Bayersdorf**, Friedhelm 2013. *Herz- und gefässchirurgische Basistechniken: Manual und Logbuch für Lernende und Lehrende*. Karger Medical and Scientific Publishers.
- Bhatti**, F u. a. 2006. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart* 92, 12, 1817–1820.
- Biasco**, Luigi u. a. 2018. Access Sites for TAVI: Patient Selection Criteria, Technical Aspects, and Outcomes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 5, .
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6056625/> [Stand 2020-01-16].
- Binder**, Ronald K. u. a. 2013. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN

3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC. Cardiovascular interventions* 6, 3, 293–300.

Bocksch, Wolfgang u. a. 2016. Clinical outcome and paravalvular leakage of the new balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve in comparison to its predecessor model (Edwards Sapien XT) in patients undergoing transfemoral aortic valve replacement. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* .

Bonow, Robert O. u. a. 2008. 2008 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 118, 15, e523–e661.

Bosmans, Johan M. u. a. 2011. Procedural, 30-day and one year outcome following CoreValve or Edwards transcatheter aortic valve implantation: results of the Belgian national registry. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 12, 5, 762–767.

Buck, T. u. a. 2009. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 4, S1, 3–51.

Christen, Thomas, Lerch, René & Trindade, Pedro Trigo 2006. *Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen*. Schweizer Med Forum 2006.
<https://medicalforum.ch/de/resource/jf/journal/file/view/article/smf/de/smf.2006.05906/2006-26-425.pdf> [Stand 2018-04-12].

Clayton, B, Morgan-Hughes, G & Roobottom, C 2014. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *The British Journal of Radiology* 87, 1033, .
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898978/> [Stand 2018-08-8].

Collas, Valérie M. u. a. 2015. Midterm clinical outcome following Edwards SAPIEN or Medtronic Corevalve transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Results of the Belgian TAVI registry. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 86, 3, 528–535.

Cremer, Jochen u. a. 2014. Kommentar der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zum Positionspapier der DGK - Qualitätskriterien zur Durchführung

der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI). *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 62, 08, 639–644.

Cribier, Alain 2012. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A 20-year odyssey. *Archives of Cardiovascular Diseases* 105, 3, 146–152.

Cribier Alain u. a. 2002. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 106, 24, 3006–3008.

Dall’Ara, Gianni u. a. 2014. Local and general anaesthesia do not influence outcome of transfemoral aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology* 177, 2, 448–454.

Daniel, W.G., Baumgartner, H. & Gohlke- Bärwolf, C. 2006. *Klappenvitien im Erwachsenenalter- Leitlinie der dgk 2006*.

http://leitlinien.dgk.org/files/2006_Leitlinie_Klappenvitien.pdf [Stand 2018-04-12].

Deutsche Herzstiftung & Prof. Dr. Meinertz, Thomas (Hg.) 2016. Deutscher Herzbericht. 240.

Diegeler, Anno u. a. 2016. *TAVI 2009-2016 Leistungsbericht*. Herz- und Gefäßklinik Campus Bad Neustadt. https://www.campus-nes.de/fileadmin/FILES/ARCHIV/Campus_NES/HGK/Kardiochirurgie/Dokumente/Herzchirurgie_Bad_Neustadt_Leistungsbericht_Aortenklappenchirurgie-2009-2016.pdf [Stand 2020-01-19].

Dr. Mattle, Carola 2009. *Aortenstenose*. Österreichische Akademie der Ärzte. <https://www.arztakademie.at/fileadmin/template/main/Geriatrie/Publikationen08-09/Aortenstenose.pdf> [Stand 2018-04-14].

Droppa, Michal u. a. 2019. Comparison of safety and periprocedural complications of transfemoral aortic valve replacement under local anaesthesia: minimalist versus complete Heart Team. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 14, 18, e1819–e1825.

Dworakowski, Rafal u. a. 2010. Transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis-a new paradigm for multidisciplinary intervention: a prospective cohort study. *American Heart Journal* 160, 2, 237–243.

Eggebrecht, Holger u. a. 2014. Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis

European Outcome (SOURCE) registry. *EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 10, 8, 975–981.

Eggebrecht, Holger 2016. *Ist Aortenklappenersatz per Katheter gefährlich?*.

Kardiologie.org. <https://www.kardiologie.org/tavi/ist-aortenklappenersatz-per-katheter-gefaehrlich-/11012970> [Stand 2018-05-13].

Eggebrecht, Holger u. a. 2016. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients. *European Heart Journal* 37, 28, 2240–2248.

Eggebrecht, Holger u. a. 2019. Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) VNR: 2760602019121080005.

https://www.laekh.de/images/Hessisches_Aerzteblatt/2019/03_2019/CME_03_2019_TAVI.pdf [Stand 2020-01-19].

Ehret, Constanze u. a. 2017. Is local anaesthesia a favourable approach for transcatheter aortic valve implantation? A systematic review and meta-analysis comparing local and general anaesthesia. *BMJ Open* 7, 9, .

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623571/> [Stand 2018-08-6].

Erdmann, Erland 2008. *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*. 7., vollst. überarb. u. aktualisierte. Heidelberg: Springer.

Faggiano, Pompilio u. a. 1996. Progression of valvular aortic stenosis in adults: Literature review and clinical implications. *American Heart Journal* 132, 2, 408–417.

Fateh-Moghadam, S., Steeg, M. & Bocksch, W. 2011. [Diagnosis of low-gradient aortic valve stenosis]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift (1946)* 136, 39, 1959–1963.

Filsoufi, Farzan u. a. 2008. Excellent Early and Late Outcomes of Aortic Valve Replacement in People Aged 80 and Older. *Journal of the American Geriatrics Society* 56, 2, 255–261.

Frömke, Johannes 2013. *Standardoperationen in der Herzchirurgie*. Springer-Verlag.

Gemeinsamer Bundesausschuss (Hg.) 2015. "Richtlinie über Maßnahme zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven

Herzklappeninterventionen gemäß §137 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach §108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2165/2015-01-22_MHI-RL_Erstfassung_konsolidiert-2015-04-16_BAnz.pdf [Stand 2018-05-12].

Généreux, Philippe u. a. 2012. Vascular Complications After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Insights From the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) Trial. *Journal of the American College of Cardiology* 60, 12, 1043–1052.

Hamm, Christian W. u. a. 2014. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European Heart Journal* 35, 24, 1588–1598.

Himbert, Dominique u. a. 2009. Results of Transfemoral or Transapical Aortic Valve Implantation Following a Uniform Assessment in High-Risk Patients With Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 54, 4, 303–311.

Höllriegel, R, Linke, A & Schuler, G 2010. Interventionelle Therapie der Aortenklappenstenose für alle Patienten? 17, 280–284.

Husser, Oliver u. a. 2015. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve: A Single-Center Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions* 8, 14, 1809–1816.

Iung, Bernard u. a. 2003. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal* 24, 13, 1231–1243.

Iung, Bernard u. a. 2005. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *European Heart Journal* 26, 24, 2714–2720.

Jensen, Hanna A. u. a. 2015. Minimalist transcatheter aortic valve replacement: The new standard for surgeons and cardiologists using transfemoral access? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 150, 4, 833–840.

Kahlert, P u. a. 2008. Perkutaner Aortenklappenersatz - Eine neue Alternative zur Operation? 15, 124–131.

Kappetein, A. Pieter u. a. 2013. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 145, 1, 6–23.

Kasel, Albert M. u. a. 2014. Standardized methodology for transfemoral transcatheter

aortic valve replacement with the Edwards Sapien XT valve under fluoroscopy guidance. *The Journal of Invasive Cardiology* 26, 9, 451–461.

Khan, Steven S. u. a. 2001. Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 122, 2, 257–269.

Kiefer, Philipp u. a. 2015. The role of the heart team in complicated transcatheter aortic valve implantation: a 7-year single-centre experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 47, 6, 1090–1096.

Kildal, Daniela 2016. *Medizinische Fremdkörper in der Bildgebung: Thorax, Abdomen, Gefäße und Kinder*. 1. Aufl. 2016. Berlin Heidelberg: Springer.

Kochman, Janusz u. a. 2016. Incidence, Predictors and Impact of Severe Periprocedural Bleeding According to VARC-2 Criteria on 1-Year Clinical Outcomes in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *International Heart Journal* 57, 1, 35–40.

Kuck, K.-H. u. a. 2015. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI): Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Der Kardiologe* 9, 1, 11–26.

Leon, Martin B. u. a. 2010. *Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery*. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>. http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1008232?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov [Stand 2018-04-12].

Leon, Martin B., Smith, Craig R., Mack, Michael J., Makkar, Raj R., Svensson, Lars G., Kodali, Susheel K., Thourani, Vinod H., Tuzcu, E. Murat, Miller, D. Craig, Herrmann, Howard C., Doshi, Darshan, Cohen, David J., Pichard, Augusto D., Kapadia, Samir, Dewey, Todd, Babaliaros, Vasilis, Szeto, Wilson Y., Williams, Mathew R., Kereiakes, Dean, Zajarias, Alan, Greason, Kevin L., Whisenant, Brian K., Hodson, Robert W., Moses, Jeffrey W., Trento, Alfredo, Brown, David L., Fearon, William F., Pibarot, Philippe, Hahn, Rebecca T., Jaber, Wael A., Anderson, William N., Alu, Maria C., Webb, John G., u. a. 2016. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine* 374, 17, 1609–1620.

Leontyev, Sergey u. a. 2009. Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Utility of Risk Stratification With EuroSCORE. *The Annals of Thoracic Surgery* 87, 5, 1440–1445.

- Lichte, S., Meinhardt, G. & Sechtem, U.** 2001. [Aortic stenosis with low transvalvular pressure gradients and impaired left ventricular function. Dobutamine stress echocardiography helps in therapy planning]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)* 96, 12, 730–734.
- Mack, Michael J. u. a.** 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 380, 18, 1695–1705.
- Madigan, Mariah & Atoui, Rony** 2018. Non-transfemoral access sites for transcatheter aortic valve replacement. *Journal of Thoracic Disease* 10, 7, 4505–4515.
- Marumoto, Akira u. a.** 2014. Optimal timing of aortic valve replacement in elderly patients with severe aortic stenosis. *Surgery Today* 44, 1, 84–93.
- Metzler, B** 2011. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Austrian Journal of Cardiology* 18, 11–12, 355–361.
- Moat, Neil E. u. a.** 2011. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 20, 2130–2138.
- Mudra, H. u. a.** 2011. Strukturelle und organisatorische Voraussetzungen zur Durchführung des Transkatheter-Aortenklappenersatzes (TAVI): Ein Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK) eV. *Der Kardiologe* 5, 5, 366–371.
- Nishimura, Rick A. u. a.** 2017. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 135, 25, e1159–e1195.
- Nkomo, Vuyisile T. u. a.** 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet* 368, 9540, 1005–1011.
- Nozohoor, Shahab u. a.** 2011. Validation of a modified EuroSCORE risk stratification model for cardiac surgery: the Swedish experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 40, 1, 185–191.
- Oguri, Atsushi u. a.** 2014. Clinical outcomes and safety of transfemoral aortic valve

implantation under general versus local anesthesia: subanalysis of the French Aortic National CoreValve and Edwards 2 registry. *Circulation. Cardiovascular Interventions* 7, 4, 602–610.

Otto, C. M. u. a. 1999. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England Journal of Medicine* 341, 3, 142–147.

Otto, C. M. u. a. 1994. Characterization of the early lesion of „degenerative“ valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 90, 2, 844–853.

Overbeck, Peter 2016. *TAVI: Herzchirurgie im Haus – ist das wirklich ein Muss?*. Kardiologie.org. <https://www.kardiologie.org/tavi-herzchirurgie-im-haus-ist-das-wirklich-ein-muss-/10132112> [Stand 2018-05-13].

Pagnesi, Matteo u. a. 2017. Predilatation Prior to Transcatheter Aortic Valve Implantation: Is it Still a Prerequisite? *Interventional Cardiology Review* 12, 2, 116–125.

Panchal, Hemang B. u. a. 2014. 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. *American Journal of Cardiology* 114, 12, 1882–1890.

Peters, E. u. a. 2010. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 53, 5, 417–426.

Pohle, Karsten u. a. 2001. Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 104, 16, 1927–1932.

Popma, Jeffrey J. u. a. 2019. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine* 380, 18, 1706–1715.

Preckel, B. & Eberl, S. 2016. Transfemoral aortic valve replacement: does anaesthesia make the difference? *British Journal of Anaesthesia* 116, 1, 14–15.

Rampat, Rajiv u. a. 2016. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using the Repositionable LOTUS Valve: United Kingdom Experience. *JACC: Cardiovascular Interventions* 9, 4, 367–372.

Rodés-Cabau, Josep 2010. [Progress in transcatheter aortic valve implantation]. *Revista Espanola De Cardiologia* 63, 4, 439–450.

Ruparelia, Neil u. a. 2016. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation from a Single High-Volume Center (The Milan Experience). *The American Journal of Cardiology* 117, 5, 813–819.

Schaefer, Andreas u. a. 2016. Improving outcomes: case-matched comparison of novel second-generation versus first-generation self-expandable transcatheter heart valves. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 50, 2, 368–373.

Schwarz, F. u. a. 1982. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 66, 5, 1105–1110.

Sedrakyan, Artyom u. a. 2003. Age does not limit quality of life improvement in cardiac valve surgery. *Journal of the American College of Cardiology* 42, 7, 1208–1214.

Sinning, Jan-Malte u. a. 2013. Evaluation and Management of Paravalvular Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology* 62, 1, 11–20.

Siontis, George C. M. u. a. 2014. Predictors of Permanent Pacemaker Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing TAVR: A Meta-Analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 64, 2, 129–140.

Smith, Craig R. u. a. 2011. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine* 364, 23, 2187–2198.

Stewart, B. Fendley u. a. 1997. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease fn1fn1 This study was supported in part by Contracts NO1-HC85079 through HC-850086 from the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. *Journal of the American College of Cardiology* 29, 3, 630–634.

Talano, JV & Melek, B. *Aortic Stenosis*.

http://rogerqualo.webs.com/BraveNet/PAGE_CLINIQUE/Aortic%20Stenosis.htm
[Stand 2018-04-14].

Vahanian, Alec u. a. 2012. 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* 33, 19, 2451–2496.
- Villablanca**, Pedro A. u. a. 2017. Comparison of local versus general anesthesia in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions: Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* .
- Walther**, Thomas, Kempfert, Jörg & Mohr, Friedrich W. 2012. Transcatheter aortic valve implantation: Surgical perspectives. *Archives of Cardiovascular Diseases* 105, 3, 174–180.
- Wenaweser**, Peter u. a. 2008. Der perkutane Aortenklappenersatz. *Kardiovaskuläre Medizin*, 11(4), 131–139.
- Wendt**, Daniel u. a. 2015. Conventional aortic valve replacement or transcatheter aortic valve implantation in patients with previous cardiac surgery. *Journal of Cardiology* 66, 4, 292–297.
- Winkhardt**, Monika 2017. *Das Herzkatheterlabor: Für kardiologisches Assistenz- und Pflegefachpersonal*. 3. Springer-Verlag.
- Wöhrle**, Jochen u. a. 2015. Transfemoral aortic valve implantation with the repositionable Lotus valve compared with the balloon-expandable Edwards Sapien 3 valve. *International Journal of Cardiology* 195, 171–175.
- Zechner**, P & Weihs, W 2014. Klappenstenosen. 29–37.
- Ziemer**, Gerhard & Haverich, Axel 2010. *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer-Verlag.

7. Anlagen

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der **Medizinischen Klinik III – Abteilung Innere Medizin-Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen** unter Leitung von **Professor Dr. med. Tobias Geisler und Dr. med. Michal Droppa** durchgeführt, die die Fragestellung konzipierten.

Betreut wurde diese Arbeit von Dr. med. Michal Droppa, der entscheidend zur Entstehung und Korrektur des Manuskripts beigetragen hat.

Die Datenerfassung der Analysedaten wurde nach Einarbeitung durch Dr. med. Michal Droppa von mir in Zusammenarbeit mit weiteren Doktoranden (Roland Krause, Bianca Schaap und Andrea Schwenk) durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. med. Michal Droppa.

Ich war entscheidend an der Datenerhebung und der konzeptionellen Gestaltung beteiligt und trug maßgeblich zur Analyse und Interpretation der Daten bei.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 9.11.2020

Unterschrift

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Medizinischen Klinik III, Abteilung Innere Medizin- Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Tobias Geisler durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir mein Studium und damit auch diese Dissertationsschrift ermöglicht und mir zu dieser geholfen haben:

Herr Prof. Dr. med. Tobias Geisler danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung.

Dr. med. Michal Droppa danke ich für seine nette, unkomplizierte und fachlich sehr gute Betreuung. Die umfangreichen Erklärungen, Unterstützungen und Anweisung zur Umsetzung haben diese Dissertation in diesem Maße ermöglicht. Vielen Dank!

Den Labormitarbeitern und dem nichtärztlichen Team des Studienzimmers der kardiologischen Abteilung danke ich für ihre offene Art und die Hilfestellungen in allen Computer-System-Fragen.

Meinen Eltern und meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meiner Schwester, danke ich dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht haben und dass sie jederzeit, in allen Phasen, stets für mich da waren und mir eine große Hilfe in jeder Richtung waren. Auch meiner geliebten Mona danke ich dafür.

Roland Krause danke ich für die innigliche Freundschaft, die während des Studiums entstand und für den stets fachlichen Austausch, der für diese Dissertation nötig war.