

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktion: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Inzidenz, Risikofaktoren und zeitliches Auftreten klinisch relevanter  
zerebrovaskulärer Ereignisse nach transfemoralem Aortenklappenersatz

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Tobias Djamal Michael Mir Sadry**

aus

**Hutthurm**

**2020**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. Julinda Mehilli

Mitberichterstatter: PD Dr. Florian Straube

Prof. Dr. Peter Conzen

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. David Jochheim

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2020

**Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet**

## Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund .....	10
1.1. Einleitung.....	10
1.2. Die Aortenklappenstenose .....	10
1.2.1. Epidemiologie der Aortenklappenstenose.....	11
1.2.2. Einteilung der Aortenklappenstenose .....	11
1.3. Patientenpopulation.....	12
1.3.1. Hochrisiko – Patienten .....	12
1.4. Ablauf des Transkatheter Aortenklappenersatzes .....	12
1.5. Studienlage .....	14
1.5.1. PARTNER – I – Studie .....	14
1.5.1.1. PARTNER Kohorte A .....	15
1.5.1.2. PARTNER Kohorte B .....	16
1.5.1.3. 2 – Jahres Outcome.....	17
1.5.2. PARTNER – II – Studie .....	18
1.5.2.1. PARTNER – II.....	18
1.5.3. Partner – III – Studie .....	20
1.5.3.1. PARTNER – III.....	20
1.5.4. CHOICE - Studie .....	20
1.5.4.1. 30 – Tages Outcome.....	21
1.5.4.2. 1 – Jahres Outcome.....	22
1.5.5. SURTAVI – Studie .....	23
1.5.5.1. Outcome .....	23
1.6. Die verwendeten Klappenprothesen .....	24
1.6.1. Ballon - expandierbare - Klappenprothesen.....	24
1.6.2. Selbstexpandierbare – Klappenprothesen.....	25
1.7. Komplikationen der TAVI Prozedur .....	26
1.7.1. Aortenregurgitation .....	26
1.7.2. Vorhofflimmern.....	27
1.7.3. Reizleitungsstörungen.....	28
1.7.4. Ballon post – Dilatation.....	28
1.7.5. Aortenklappenthrombose .....	29

1.7.6. Vaskuläre Komplikationen .....	30
1.7.7. Blutungskomplikationen .....	31
1.7.8. Zerebrovaskuläre Ereignisse .....	32
2. Zielsetzung der Arbeit .....	35
3. Methodik .....	36
3.1. Studienprotokoll .....	36
3.1.1. Studiendesign .....	36
3.1.2. Patientenpopulation .....	36
3.1.3. Ein – und Ausschlusskriterien .....	37
3.1.4. Prozedurale Details .....	37
3.1.5. Patientennachsorge .....	38
3.1.6. Verwendete Klappenprothesen .....	38
3.1.7. Definitionen .....	38
3.2. Statistische Analyse .....	47
4. Ergebnisse .....	49
4.1. Outcomes .....	53
4.2. Zeitpunkt, Inzidenz und Art der cerebrovaskulären Komplikationen .....	55
4.3. Prädiktoren zerebrovaskulärer Komplikationen .....	56
5. Diskussion .....	61
5.1. Limitationen der Studie .....	65
6. Zusammenfassung .....	66
7. Literaturverzeichnis .....	67
8. Danksagung .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

AKIN.....	akutes Nierenversagen
AR .....	Aortenregurgitation
AS.....	Aortenstenose
BARC .....	Bleeding Academic Research Consortium
BAV.....	Ballonaortenvalvuloplastie
BMI.....	Body Mass Index
BSA.....	Körperoberfläche
BU.....	Blutkonserven
cCT .....	kraniale Computertomographie
cMRT.....	kraniale Magnetresonanztomographie
CVE.....	klinisch relevanter zerebrovaskulärer Event
DAPT .....	duale antithrombozytäre Therapie
FDA .....	Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA
HB.....	Hämoglobin
Hkt.....	Hämatokrit
HLM.....	Herz - Lungen - Maschine
KÖF.....	Klappenöffnungsfläche
LAH .....	linksanteriorer Hemiblock
LBBB .....	Linksschenkelblock
MDCT.....	Multi - Detector Computertomographie
mittlere $\Delta p$ .....	mittlerer Druckgradient
mRS.....	modified Rankin Scale
NCC .....	akoronares Segel
OAC .....	orale Antikoagulantien
pAVK .....	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PPM .....	Herzschrittmacher
PVL.....	paravalvuläres Leck
RBBB.....	Rechtsschenkelblock
SAPT.....	antithrombozytäre Monotherapie
SAVR.....	chirurgischer Aortenklappenersatz
Stroke .....	Schlaganfall
TA .....	transapikal
TAo.....	transaortal
TAVI.....	Transkatheter Aortenklappenersatz
TF .....	transfemoral
TTE .....	transthorakale Echokardiographie
VARC.....	Valve Academic Research Consortium
$V_{max}$ .....	maximale transvalvuläre Flussgeschwindigkeit

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Ätiologie der Aortenklappenstenose.....	10
<b>Abbildung 2:</b> Ablauf einer TF – TAVI .....	13
<b>Abbildung 3:</b> Entfaltungsvorgang einer Originalprothese.....	14
<b>Abbildung 4:</b> Time – to – Event Kurven ausgewählter Endpunkte der Partner – I – Kohorte A.....	15
<b>Abbildung 5:</b> Time – to – Event Kurven ausgewählter Endpunkte der PARTNER – I – Kohorte B.....	17
<b>Abbildung 6:</b> Time – to – Event Kurven der PARTNER – II – Kohorte A .....	19
<b>Abbildung 7:</b> Time – to – Event Kurven der CHOICE - Studie für all – cause Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität .....	22
<b>Abbildung 8:</b> Time – to – Event Kurven der CHOICE - Studie für alle Strokes und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz.....	22
<b>Abbildung 9:</b> Time – to – Event – Kurven für den primären kombinierten Endpunkt der SURTAVI – Studie .....	24
<b>Abbildung 10:</b> Edwards Sapien 3 – Klappenprothese.....	25
<b>Abbildung 11:</b> CoreValve Evolut – R – System.....	26
<b>Abbildung 12:</b> Arten von Aortenregurgitation bei einer Edwards SAPIEN – Klappe und einer CoreValve – Klappe .....	27
<b>Abbildung 13:</b> Ein großer Thrombus aus Thrombozyten und Fibrin.....	30
<b>Abbildung 14:</b> Montage <sup>TM</sup> Dual Filtersystem .....	33
<b>Abbildung 15:</b> Überlebenskurven bei Langzeit – Follow – Up .....	55

**Abbildung 16:** unabhängige Prädiktoren von CVEs ..... 56

**Abbildung 17:** kumulative Inzidenzen von CVEs und Mortalität..... 57

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Einteilung der Schweregrade der Aortenklappenstenose.....	11
<b>Tabelle 2:</b> Baseline Charakteristika.....	51
<b>Tabelle 3:</b> prozedurale Charakteristika und Therapie bei Entlassung.....	53
<b>Tabelle 4:</b> 30 Tages Outcome und periprozedurale Komplikationen.....	54
<b>Tabelle 5:</b> Regressionsanalyse ursachenspezifischer Hazards – univariate Analysen für das Auftreten von CVEs.....	60

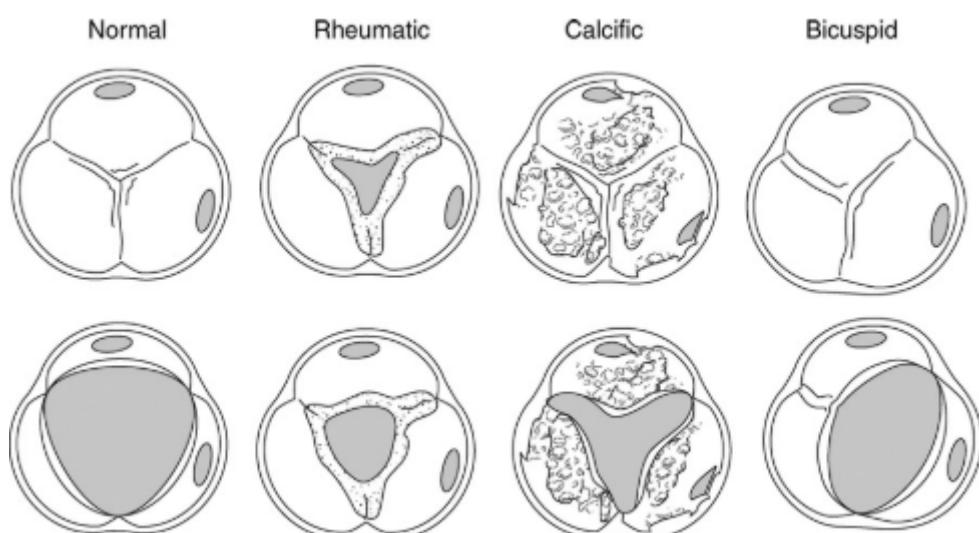
# 1. Hintergrund

## 1.1. Einleitung

Der Transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI) hat sich seit seiner Einführung im Jahre 2002 zur Therapie der Wahl in der Behandlung der degenerativen Aortenklappenstenose entwickelt. Der Eingriff ist der medikamentösen Standardtherapie nicht nur überlegen - (Leon, Smith et al. 2010), sondern ebenso dem konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR)(Leon, Smith et al. 2016) für Patienten mit mittlerem bis hohem operativen Risiko ebenbürtig. Dennoch kommt es periinterventionell immer wieder zu teils schwerwiegenden Komplikationen. Risikofaktoren, Ursachen sowie präventive Strategien dieser Komplikationen müssen weiter erforscht werden und sind Bestandteil andauernder Studien (Dasi, Hatoum et al. 2017, Eleid and Holmes 2017).

## 1.2. Die Aortenklappenstenose

Die höhergradige Aortenklappenstenose (AS) stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, die sich vorwiegend bei älteren Patienten manifestiert (Zack, Al-Qahtani et al. 2017). Die unbehandelte, symptomatische AS ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (Malaisrie, Idriss et al. 2016). Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Ätiologien der Aortenklappenstenose.



**Abbildung 1:** Ätiologie der Aortenklappenstenose (Übernommen von C. Otto, Principles of Echocardiography, 2007) [adaptiert von: (Baumgartner, Hung et al. 2009)]

### 1.2.1. Epidemiologie der Aortenklappenstenose

Mit einer geschätzten Prävalenz von 2% - 4% in der Allgemeinbevölkerung (Mastoris, Schoos et al. 2014) sowie 9,8% bei über 80 – Jährigen (Zack, Al-Qahtani et al. 2017) ist die Aortenklappenstenose die häufigste Herzklappenerkrankung in den westlichen Industrieländern (Popma, Adams et al. 2014). In 50% der Fälle nimmt die Erkrankung einen tödlichen Verlauf, wenn sie erst einmal symptomatisch geworden ist (Leon, Smith et al. 2010, Al-Najafi, Sanchez et al. 2016).

### 1.2.2. Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Diagnose der AS wird meist echokardiografisch erhoben und ihr Schweregrad nach der Klappenöffnungsfläche (KÖF), der KÖF bezogen auf die Körperoberfläche (BSA), dem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappe (mittlere  $\Delta p$ ), sowie der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) eingeteilt. Bezogen auf diese Parameter ergeben sich drei Schweregrade (siehe Tabelle 1) (Baumgartner, Hung et al. 2009).

	KÖF (cm <sup>2</sup> )	KÖF/BSA (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> )	mittlere $\Delta p$ (mmHg)	$V_{max}$ (m/s)
<b>Grad I (leicht)</b>	> 1,5	> 0,85	< 20	2.6 – 2.9
<b>Grad II (mittel)</b>	1,0 – 1,5	0,60 – 0,85	20 – 40	3.0 – 4.0
<b>Grad III (schwer)</b>	< 1,0	< 0,60	> 40	> 4.0

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Aortenklappenstenose [adaptiert von (Baumgartner, Hung et al. 2009)]

## **1.3. Patientenpopulation**

Patienten, welche 65 Jahre und älter sind, leiden häufig an degenerativer kalzifizierender AS (Bouma, van Den Brink et al. 1999, Al-Najafi, Sanchez et al. 2016). Diese Patienten haben oftmals schwerwiegende Komorbiditäten, die einen offen chirurgischen Aortenklappenersatz aufgrund der hohen peri – operativen Mortalität von einem medizinischen Standpunkt aus nicht vertretbar machen (Leon, Smith et al. 2010, Smith, Leon et al. 2011, Leon, Smith et al. 2016). Die Einteilung der Patienten in die Hochrisiko – Gruppe erfolgt durch ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen (Kuck, Eggebrecht et al. 2016) sowie Radiologen und bei Bedarf Anästhesisten, Geriatern und Ärzten anderer Fachrichtungen (Kappetein, Head et al. 2012).

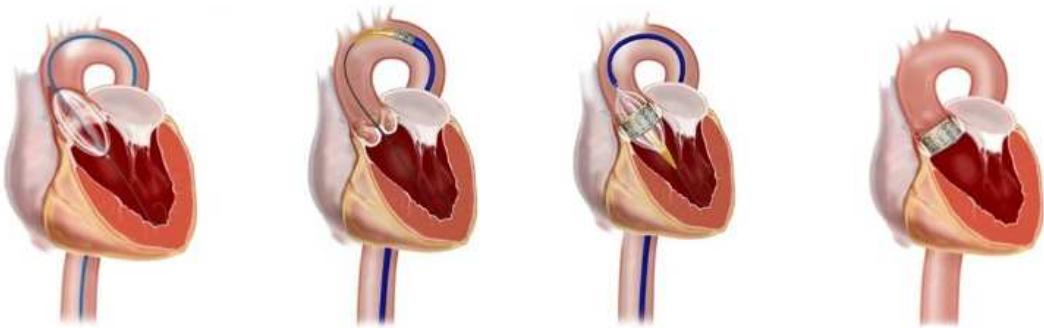
### **1.3.1. Hochrisiko – Patienten**

Kriterien für ein hohes operatives Risiko stellt ein STS – Score bzw. EuroScore II von > 4% dar (Baumgartner 2017). Unabhängig von den genannten Risiko – Scores prädestinieren zusätzlich anatomische Varianten (Kappetein, Head et al. 2012, Malaisrie, Idriss et al. 2016) wie etwa eine Porzellanaorta oder Thoraxdeformitäten, aber auch fortgeschrittene Gebrechlichkeit für die Einstufung als Hochrisiko – Patient (Kappetein, Head et al. 2012, Kuck, Eggebrecht et al. 2016, Malaisrie, Idriss et al. 2016, Baumgartner 2017). Darüber hinaus sollte auch eine grundlegende kognitive Dysfunktion in die Risikobewertung miteinfließen (Kappetein, Head et al. 2012).

## **1.4. Ablauf des Transkatheter Aortenklappenersatzes**

Nachdem der Patient von einem interdisziplinären Herzteam als geeignet für die TAVI eingestuft wurde (Kappetein, Head et al. 2012, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014, Kuck, Eggebrecht et al. 2016), erfolgen standardisierte Voruntersuchungen wie eine transthorakale Echokardiographie (TTE), eine Multidetektor Computertomographie (MDCT) sowie meist eine Koronarangiographie (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014). Anschließend wird in Abhängigkeit des Zustandes der peripheren Gefäße ein geeigneter Zugangsweg gewählt (Adams, Popma et al. 2014).

Aktuell werden der TF-, TA-, T Ao-, und der transaxilläre – Zugangsweg verwendet, wobei der TF – Zugangsweg als sicherster gilt und in klinischen Untersuchungen die niedrigste Rate an vaskulären Komplikationen aufwies (Leon, Smith et al. 2016). Hierbei wird die Femoralarterie punktiert und eine Schleuse eingebracht (Malaisrie, Idriss et al. 2016). Über diese Schleuse, deren Größe unter anderem von der Größe der Klappenprothese abhängig ist (Leon, Smith et al. 2010, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014), wird ein Katheter mit gefalteter künstlicher Herzklappe retrograd über die erkrankte native Klappe positioniert und entfaltet (Leon, Smith et al. 2010, Popma, Adams et al. 2014) (Abbildung 2 und 3). Anschließend wird der Führungskatheter entfernt und die Klappenfunktion mittels Aortographie sowie echokardiographisch kontrolliert (Popma, Adams et al. 2014). In den meisten Fällen wird vor dem Entfalten der Prothese eine Prädilatation mittels BAV durchgeführt (Leon, Smith et al. 2010, Popma, Adams et al. 2014). Der Eingriff erfolgt für gewöhnlich unter Analgosedierung (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Popma, Adams et al. 2014) oder Vollnarkose (Leon, Smith et al. 2010, Popma, Adams et al. 2014) und in Abhängigkeit vom gewählten Klappentyp unter Rapid Pacing (Leon, Smith et al. 2010, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Popma, Adams et al. 2014). Vor dem Eingriff wird meist eine duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit Aspirin und Clopidogrel begonnen (Adams, Popma et al. 2014, Webb, Doshi et al. 2015, Leon, Smith et al. 2016), die postinterventionell für weitere drei bis sechs Monate empfohlen wird (Leon, Smith et al. 2010, Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014, Adams, Popma et al. 2014, Popma, Adams et al. 2014, Webb, Doshi et al. 2015, Anjan, Herrmann et al. 2016, Leon, Smith et al. 2016).



**Abbildung 2:** Ablauf einer TF – TAVI. Gezeigt werden das Aufdehnen der erkrankten nativen Aortenklappe mittels BAV, das Vorbringen der künstlichen Klappenprothese und deren Positionierung. [adaptiert von: <http://www.isarherzzentrum.de/herzklappenerkrankungen-krankheitsbilder-aks-tavi>]

Peri – prozedural erfolgt eine Vollantikoagulation mit Heparin oder Bivalirudin (Leon, Smith et al. 2010, Popma, Adams et al. 2014, Webb, Doshi et al. 2015, Leon, Smith et al. 2016). Bezüglich der postprozeduralen antithrombotischen Begleittherapie gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur eine randomisierte Studie, die ARTE – Studie. Hier konnte gezeigt werden, dass eine antithrombozytäre Monotherapie (SAPT), verglichen zur DAPT das Risiko für lebensbedrohliche Blutungen nach TAVI senkt, während das thrombembolische Risiko vergleichbar war. (Rodes-Cabau, Masson et al. 2017).



**Abbildung 3:** Entfaltungsvorgang einer Originalprothese [adaptiert von: <https://www.medgadget.com/2011/08/medtronic-receives-ce-marking-for-its-31mm-corevalve-percutaneous-aortic-valve.html>]

## 1.5. Studienlage

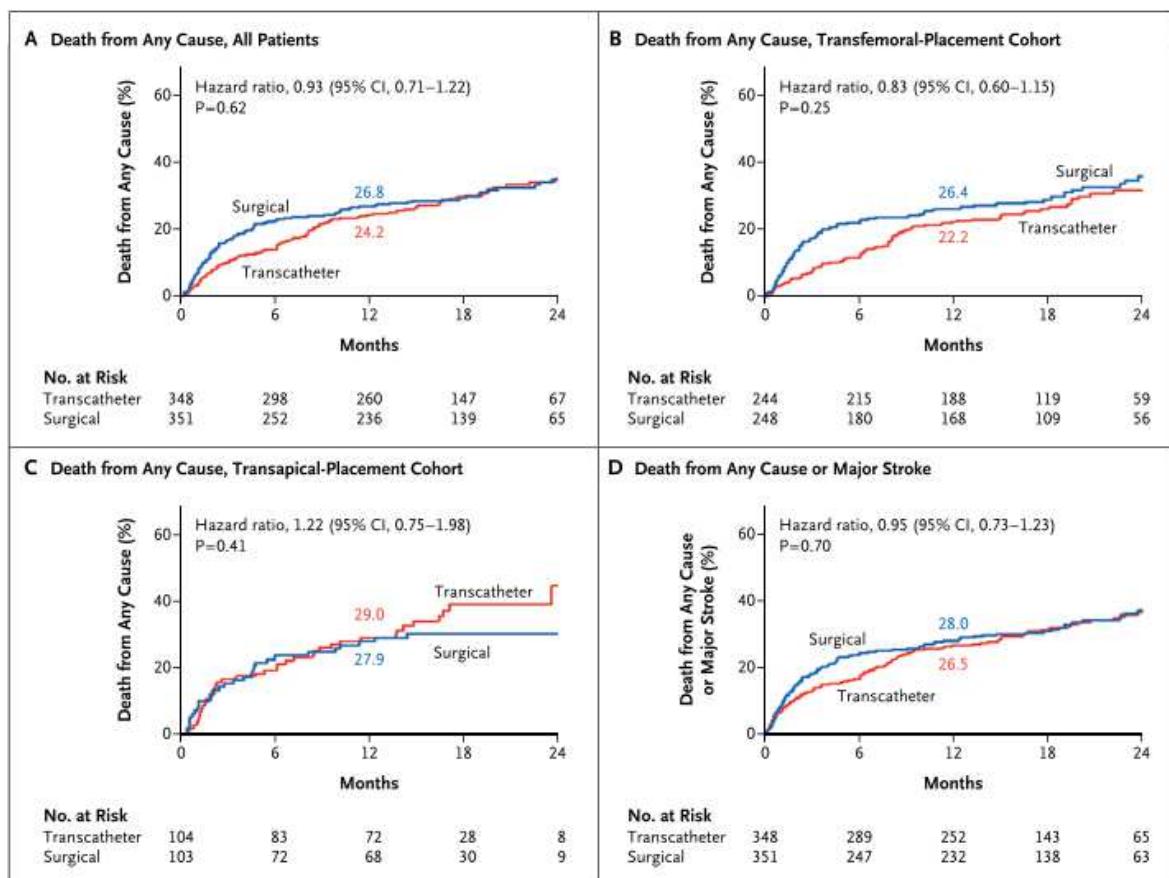
### 1.5.1. PARTNER – I – Studie

Die PARTNER – I – Studie (Placement of AoRtic TranScathetER Valves) ist eine multizentrische, randomisiert kontrollierte Studie, die erstmalig die TAVI – Prozedur gegen die Standard – medikamentöse Therapie sowie gegen den chirurgischen Herzkloppenersatz bei Hochrisiko- und inoperablen Patienten mit symptomatischer hochgradiger AS untersucht hat. Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten in zwei Kohorten aufgeteilt. In der PARTNER Kohorte A wurden Patienten, welche als Hochrisiko – Patienten eingestuft wurden, entweder in eine transfemorale (TF) oder transapikale (TA) TAVI – Gruppe oder in eine SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) – Gruppe randomisiert.

In der PARTNER Kohorte B wurden Patienten, welche als inoperabel galten, entweder in eine TF – TAVI – Gruppe oder eine Standardtherapie – Gruppe randomisiert. Die Standardtherapie bestand aus medikamentöser Therapie und Ballonaortenvalvuloplastie (BAV). Als Klappenprothese wurde das Edwards Sapien Heart – Valve System (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien) verwendet, eine ballonexpandierbare Klappenprothese der ersten Generation (Leon, Smith et al. 2010).

### 1.5.1.1. PARTNER Kohorte A

Die Kohorte A der PARTNER – I – Studie konnte nachweisen, dass bei Hochrisiko – Patienten die TAVI – Prozedur (TF oder TA Zugangsweg) dem chirurgischen Aortenklappenersatz in Bezug auf die 1 – Jahres – Mortalität nicht unterlegen ist ( $p=0.44$ ) (Abbildung 4).

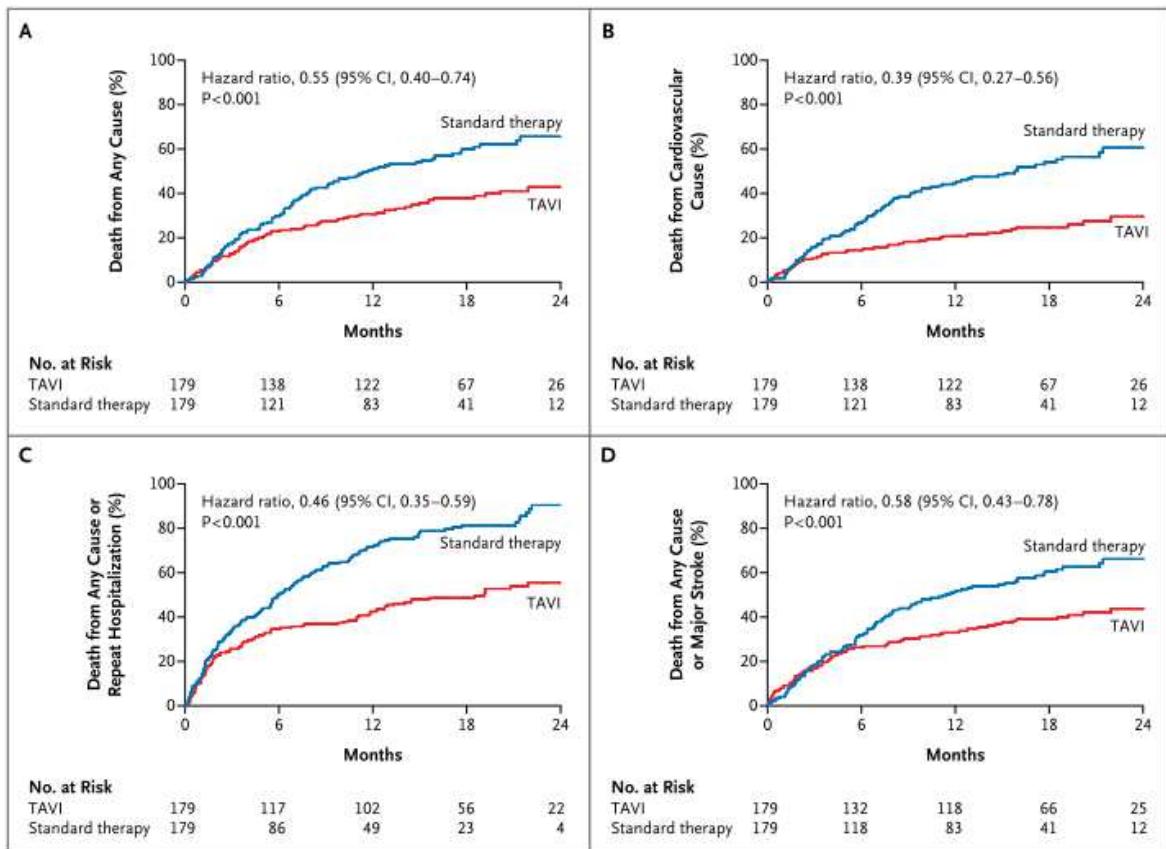


**Abbildung 4:** Time – to – Event Kurven ausgewählter Endpunkte der Partner – I – Kohorte A [adaptiert von: (Smith, Leon et al. 2011)]

Schwere Schlaganfälle waren 1 Jahr nach TAVI häufiger als nach chirurgischem Aortenklappenersatz (Abbildung 5). Nach 30 Tagen wiesen TAVI – Patienten signifikant mehr Gefäßkomplikationen auf als chirurgische Patienten (11.0% vs. 3.2%,  $p<0.001$ ), jedoch weniger schwerwiegende Blutungen und neu aufgetretenes Vorhofflimmern. Des Weiteren konnte nach TAVI eine schnellere Besserung der kardialen Symptomatik innerhalb der ersten 30 Tage verzeichnet werden, welche sich jedoch nach einem Jahr nicht mehr signifikant von der chirurgischen Therapie unterschied. Paravalvuläre Aortenregurgitation (PVL) in mittlerer oder schwerer Ausprägung war signifikant häufiger in der Transkatheter – Gruppe nach 30 Tagen und einem Jahr (Smith, Leon et al. 2011).

### **1.5.1.2. PARTNER Kohorte B**

Im Zuge der PARTNER – I – Studie Kohorte B konnte nachgewiesen werden, dass die Patienten im TAVI Behandlungsarm eine signifikante Mortalitätsreduktion nach einem Jahr aufwiesen verglichen zum Standard Behandlungsarm (30.7% vs 50.7%,  $p<0.001$ ) (Abbildung 6). Auch wurde nachgewiesen, dass nach einem Jahr eine wesentlich niedrigere Rehospitalisierungsrate in der TAVI - Gruppe vorlag als nach Standardtherapie (Abbildung 5). Im Gegenzug dazu wurden jedoch nach TAVI wesentlich höhere Raten an zerebrovaskulären und vaskulären Komplikationen sowie vermehrt Blutungskomplikationen beschrieben (Abbildung 6). TAVI – Patienten hatten im Vergleich zur Standardtherapie postinterventionell weniger Symptome sowie eine bessere NYHA – Klasse. Außerdem konnte nach TAVI echokardiographisch eine signifikante Verbesserung der Klappenhämodynamik im Vergleich zur Standardtherapie festgestellt werden, welche auch noch nach einem Jahr stabil war. Eine Veränderung der erhöhten Rate an moderatem bis schwerem PVL innerhalb des Studienzeitraumes konnte jedoch nicht festgestellt werden (Leon, Smith et al. 2010).



**Abbildung 5:** Time – to – Event Kurven ausgewählter Endpunkte der PARTNER – I – Kohorte B [adaptiert von: (Leon, Smith et al. 2010)]

### 1.5.1.3. 2 – Jahres Outcome

Bei der Untersuchung des Langzeit – Outcomes nach 2 Jahren konnte in der Kohorte A die Ebenbürtigkeit des Transkatheter – Verfahrens gegenüber der chirurgischen Prozedur bezüglich der Mortalität weiterhin bestätigt werden. Das Auftreten neurologischer Komplikationen war jedoch in der TAVI – Gruppe im Vergleich zur SAVR – Gruppe immer noch signifikant erhöht, wenngleich sich die Gesamtanzahl neurologischer Events zwischen beiden Gruppen nicht signifikant unterschied. Andere häufige Komplikationen wie schwerwiegende Gefäßkomplikationen oder Blutungen unterschieden sich nach einem Jahr nicht mehr signifikant in ihrer Häufigkeit. Die echokardiographisch erhobenen Klappenparameter blieben über den Zeitraum von 2 Jahren stabil. Mittleres bis schweres PVL war wesentlich häufiger in der TAVI – Gruppe nach einem Jahr wie auch nach 2 Jahren und blieb in circa 50% der Fälle unverändert. Es konnte eine erhöhte Mortalität bei vorliegender paravalvulärer oder zentraler Aortenregurgitation festgestellt werden, welche sich direkt proportional zum Schweregrad der Aortenregurgitation (AR) verhält.

Jedoch wurde auch gezeigt, dass selbst milde AR einen progrösselimitierenden Faktor darstellt (Kodali, Williams et al. 2012). In der PARTNER Kohorte B konnte auch nach 2 Jahren eine Überlegenheit der TAVI – Prozedur gegenüber der medikamentösen Standardtherapie in Bezug auf die Mortalität nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde in der Kohorte B, wie auch in der Kohorte A, ein proportionaler Zusammenhang zwischen STS – Score und der Überlebenswahrscheinlichkeit nach TAVI festgestellt. In Bezug auf schwerwiegende Komplikationen konnte berichtet werden, dass Schlaganfälle öfter in der TAVI – Gruppe auftraten und dass ihre Genese in den ersten 30 Tagen post interventionem vor allem ischämisch waren, während sie im Zeitraum von 30 Tagen bis 2 Jahren vorwiegend hämorrhagisch gewesen zu sein schienen. Die echokardiographisch erhobenen Klappenparameter waren in der TAVI – Gruppe im Vergleich zur Standardtherapie – Gruppe besser und blieben auch über 2 Jahre stabil. PVL konnte bei fast allen Patienten der Interventionsgruppe nachgewiesen werden, wenngleich mittlere oder schwerwiegende AR nur in 10% der Fälle vorlag und sich in circa 40% im Verlauf besserte. In Bezug auf Mortalität in Abhängigkeit des Schweregrades der AR wurde ein nicht signifikanter Trend zu erhöhter Sterblichkeit bei mittlerer bis schwerer AR festgestellt (Makkar, Fontana et al. 2012).

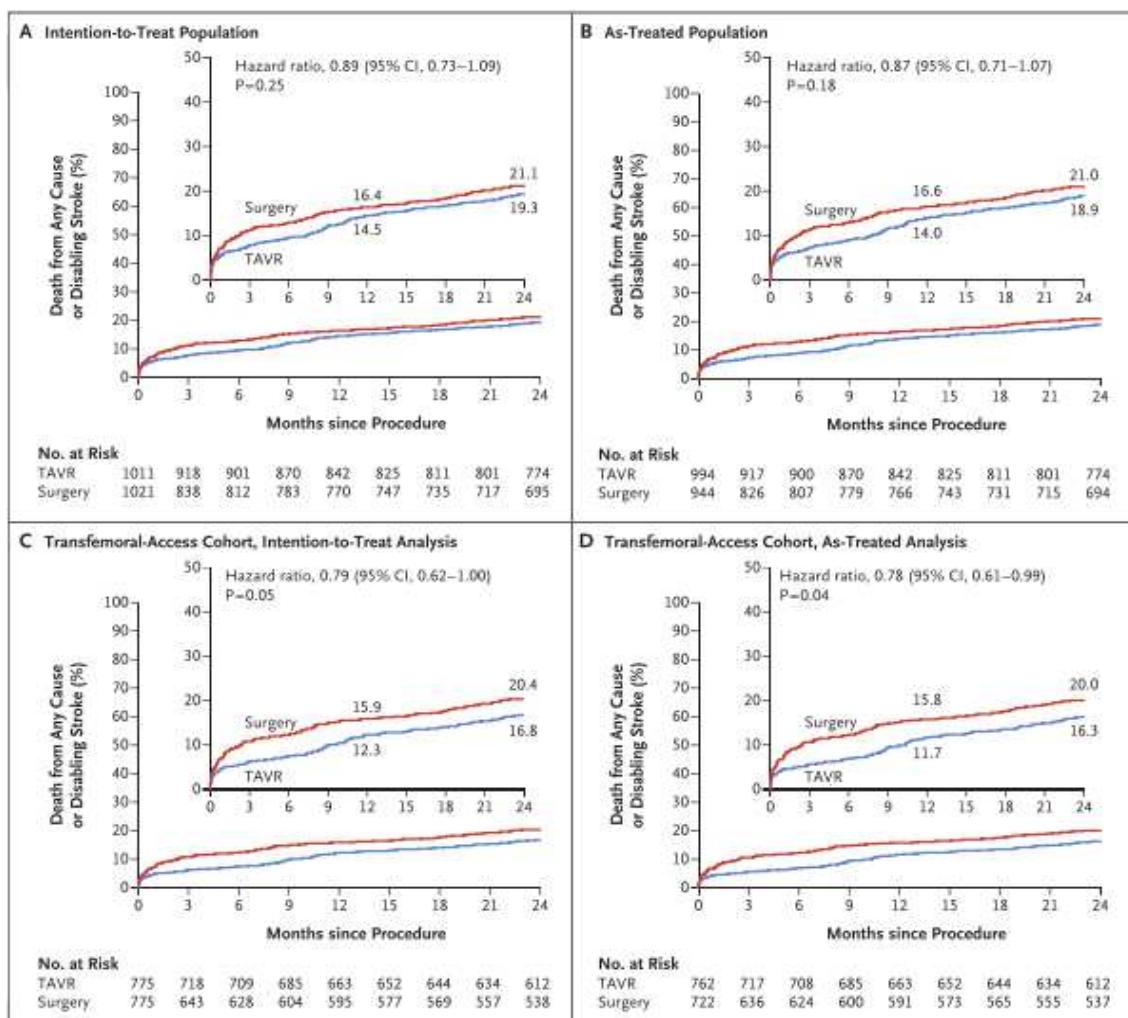
### **1.5.2. PARTNER – II – Studie**

Die PARTNER – II – Studie (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) war eine multizentrische randomisiert kontrollierte Studie, die die TAVI-Prozedur mit dem operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit intermediärem operativen Risiko (STS – Score  $\geq 4\%$  und  $\leq 8\%$  bzw. einem STS – Score von  $\leq 4\%$  und gleichzeitigem Vorliegen von entsprechenden Komorbiditäten verglichen hatte. Verwendet wurden ausschließlich ballonexpandierbare Klappenprothesen (Leon, Smith et al. 2016).

#### **1.5.2.1. PARTNER – II**

Die Ergebnisse der PARTNER – II ließen darauf schließen, dass es bezüglich des kombinierten primären Endpunktes bestehend aus Mortalität und Stroke mit bleibender Beeinträchtigung nach 2 Jahren keinen signifikanten Unterschied zwischen TAVI und SAVR gab (Abbildung 7).

Bei TF – TAVI war dabei das Auftreten des primären Endpunktes wesentlich geringer als nach chirurgischem Aortenklappenersatz (Abbildung 6), ein Ergebnis, welches sich für die Gruppe mit TA- bzw. transaortalem (TAo) Zugangsweg nicht bestätigen ließ. Schwere Gefäßkomplikationen waren in der TAVI – Gruppe 30 Tage nach dem Eingriff häufiger als nach chirurgischem Aortenklappenersatz, wohingegen schwere Blutungskomplikationen, akutes Nierenversagen, sowie neu aufgetretenes Vorhofflimmern wesentlich häufiger nach SAVR vorlagen. Die echokardiographisch erhobenen Klappenparameter waren zu jedem gemessenen Zeitpunkt nach TAVI signifikant besser als nach chirurgischem Eingriff, während die PVL nach TAVI häufiger auftrat, unabhängig von deren Schweregrad. Patienten der TAVI – Gruppe hatten bei Vorliegen von moderatem oder schwerem PVL eine assoziierte erhöhte 2 – Jahres Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne oder mit marginalem PVL (Leon, Smith et al. 2016).



**Abbildung 6:** Time – to – Event Kurven der PARTNER – II – Kohorte A für den primären kombinierten Endpunkt [adaptiert von:(Leon, Smith et al. 2016)]

### **1.5.3. Partner – III – Studie**

Die 2019 veröffentlichte PARTNER – III – Studie (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) war eine multizentrisch randomisiert kontrollierte Studie, welche einen Vergleich der TAVI – Prozedur mit einem operativen Aortenklappenersatz bei Patienten mit einem niedrigem operativen Risiko zum Ziel hatte. Verwendet wurden ausschließlich ballonexpandierbare Klappenprothesen (Mack, Leon et al. 2019).

#### **1.5.3.1. PARTNER – III**

In der PARTNER – III – Studie konnte gezeigt werden, dass bezüglich des primär kombinierten Endpunktes bestehend aus Mortalität, Stroke und Rehospitalisierung innerhalb des ersten Jahres nach Eingriff ein signifikanter Unterschied (8,5% vs. 15,1%,  $p<0.001$ ) zwischen der TAVI-Prozedur und dem konventionellen operativen Aortenklappenersatz bestand. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass nach TAVI Schlaganfälle ( $p = 0.02$ ) sowie Stroke oder Tod ( $p<0.01$ ) signifikant seltener auftraten. Gleiches konnte nach 30 Tagen für neu aufgetretenes Vorhofflimmern ( $p<0.001$ ) nachgewiesen werden. Kein Unterschied zwischen der TAVI-Prozedur und dem operativen Aortenklappenersatz bestand hingegen für schwere Gefäßkomplikationen, die Implantation eines dauerhaften Herzschrittmachers sowie moderate oder schwere paravalvuläre Aortenregurgitation (Mack, Leon et al. 2019).

### **1.5.4. CHOICE - Studie**

Die Comparison of Transcatheter Heart Valves in High Risk Patients With Severe Aortic Stenosis (CHOICE) – Studie war eine multizentrische randomisiert – kontrollierte, nicht verblindete Studie welche zum ersten Mal den Vergleich der beiden gängigsten Klappenprothesen, nämlich der ballonexpandierbaren SAPIEN XT (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien) und der selbstexpandierbaren CoreValve (Medtronic, Minneapolis, Minnesota), zum Ziel hatte. Es wurden Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, NYHA – Klassifikation  $\geq 2$ , hohem operativen Risiko (EuroSCORE  $\geq 20\%$ , STS – Score  $\geq 10\%$ , Alter  $\geq 75$  Jahre) oder sonstigen

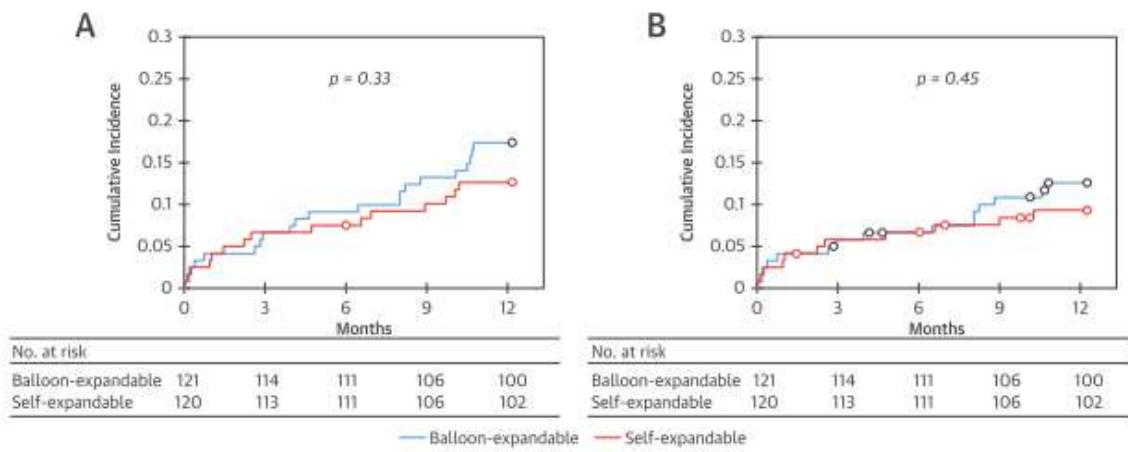
Kontraindikationen für einen chirurgischen Klappenersatz unverblindet eins zu eins in zwei Behandlungsgruppen randomisiert (Sapien XT oder CoreValve). Beurteilt wurden die Ergebnisse nach 30 Tagen und einem Jahr im Hinblick auf den Erfolg der Maßnahme, welche durch das Valve Academic Research Consortium (VARC) als kombinierter Endpunkt aus erfolgreichem Gefäßzugang, Vorbringen und Positionieren der künstlichen Herzklappe sowie der erfolgreichen Entfernung des Führungskatheters definiert worden war. Des Weiteren zählten die korrekte Positionierung der Klappenprothese in der vorgesehenen anatomischen Lage sowie eine angestrebte Verbesserung der echokardiographischen Klappenparameter zum primären Endpunkt. Auch durfte nur eine Klappe in Aortenposition implantiert worden sein. (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014).

#### **1.5.4.1. 30 – Tages Outcome**

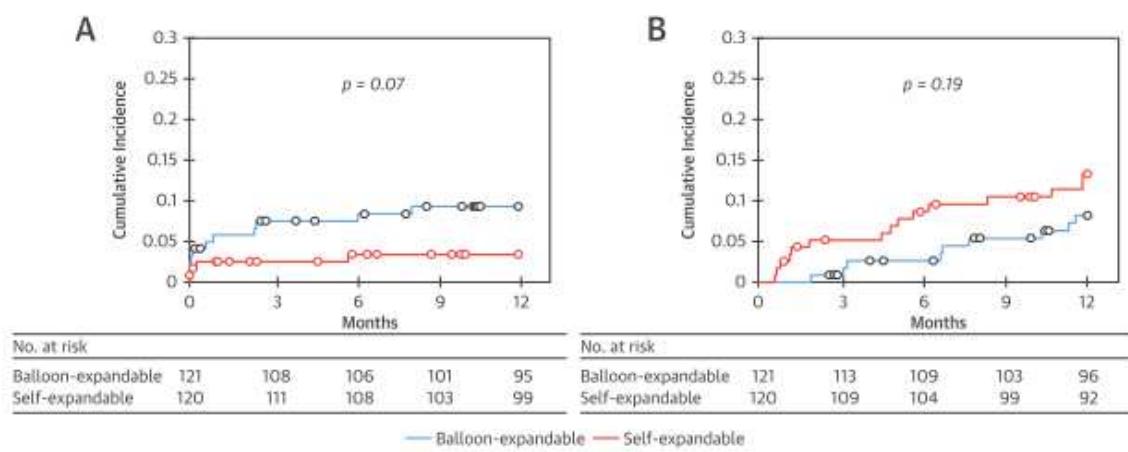
Der primäre kombinierte Endpunkt war signifikant unterschiedlich mit signifikant höherer Rate in der Sapien XT Gruppe (95.9% vs. 77.5%,  $p<0.001$ ). In der SAPIEN XT – Gruppe wurde wesentlich seltener eine Postdilatation durchgeführt, ebenso war die Notwendigkeit der Implantation einer zweiten Klappenprothese (sog. Valve – in – Valve Prozedur) seltener. Auch moderates oder schweres PVL traten seltener auf. Nach 30 Tagen wurden in der SAPIEN XT – Gruppe numerisch mehr Schlaganfälle nachgewiesen als in der CoreValve – Gruppe. Vaskuläre Komplikationen und Blutungskomplikationen unterschieden sich jedoch nicht zwischen beiden Gruppen. Ein kombinierter Sicherheits – Endpunkt bestehend aus mehreren schwerwiegenden Komplikationen, war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Die Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation war in der SAPIEN XT – Gruppe signifikant niedriger. Die echokardiographisch gemessenen Klappenparameter ergaben nach 30 Tagen keine signifikante Veränderung in der Entwicklung des PVL, ebenso blieb das Auftreten von moderatem oder schwerem PVL nach Implantation der ballonexpandierbaren Klappe signifikant niedriger (Abdel-Wahab, Mehilli et al. 2014).

### 1.5.4.2. 1 – Jahres Outcome

In einem Zeitraum von 30 Tagen bis zu einem Jahr nach Eingriff konnte bezüglich der Mortalität kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Klappentypen eruiert werden (Abbildung 7) und die Schlaganfall – Rate war nach Implantation einer ballonexpandierbaren SAPIEN XT – Klappe numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant höher als nach Implantation der selbstexpandierbaren Klappe (Abbildung 8). Die PVL blieb in circa 50% der Fälle während der Follow – Up Periode unverändert, unabhängig von der implantierten Klappenprothese (Abdel-Wahab, Neumann et al. 2015).



**Abbildung 7:** Time – to – Event Kurven der CHOICE - Studie für all – cause Mortalität (A) und kardiovaskuläre Mortalität (B) [adaptiert von: (Abdel-Wahab, Neumann et al. 2015)]



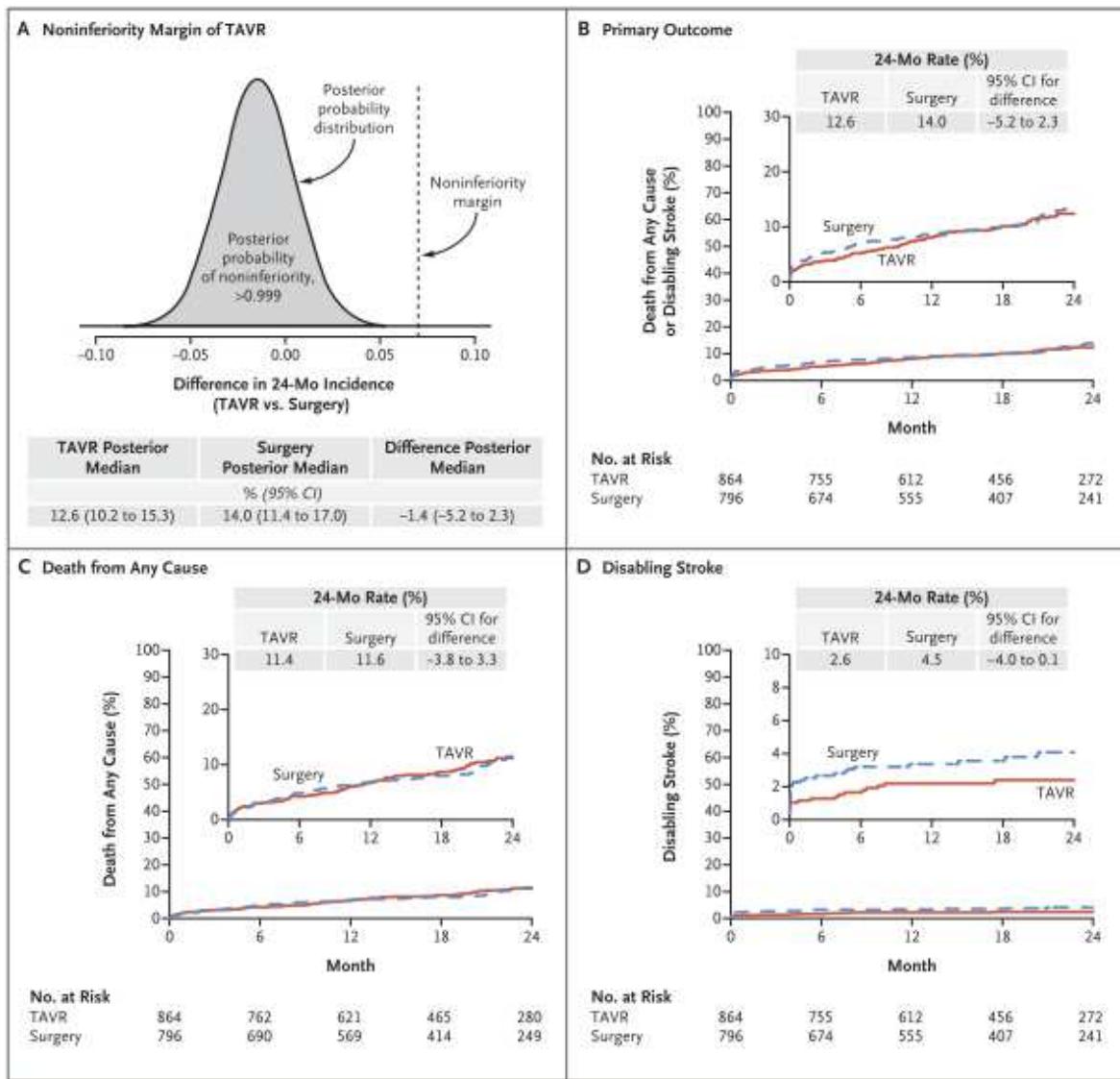
**Abbildung 8:** Time – to – Event Kurven der CHOICE - Studie für alle Strokes (A) und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (B) [adaptiert von: (Abdel-Wahab, Neumann et al. 2015)]

## **1.5.5. SURTAVI – Studie**

Die Safety and Efficacy Study of the Medtronic CoreValve® System in the Treatment of Severe, Symptomatic Aortic Stenosis in Intermediate Risk Subjects Who Need Aortic Valve Replacement (SURTAVI) – Studie, war eine randomisiert kontrollierte Studie mit dem Ziel die CoreValve Evolut R – Klappenprothese mit der konventionellen chirurgischen Behandlung bei Patienten mit mittlerem operativen Risiko zu vergleichen (Reardon, Van Mieghem et al. 2017).

### **1.5.5.1. Outcome**

Im Zuge der SURTAVI – Studie konnte anhand eines Patientenkollektivs von 1746 Patienten festgestellt werden, dass sich die CoreValve Evolut R – Gruppe und die SAVR – Gruppe nach 2 Jahren bezüglich des primären kombinierten Endpunktes bestehend aus Mortalität und Schlaganfall mit bleibender Beeinträchtigung nicht signifikant unterschieden (12.6% CoreValve vs. 14.0%,  $p>0.999$ ) (Abbildung 9). Innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Eingriff wurden in der SAVR – Gruppe höhere Raten an akutem Nierenversagen und Vorhofflimmern registriert, wohingegen in der TAVI – Gruppe vermehrt vaskuläre Komplikationen und Schrittmacherpflichtigkeit auftraten. Die Mortalitätsrate betrug 11.4% nach TAVI sowie 11.6% nach SAVR (Abbildung 9). Auch die Schlaganfallrate beider Gruppen war nach 24 Monaten nahezu identisch (2.6% vs. 4.5%). Echokardiographisch zeigten beide Gruppen eine Verbesserung der Klappenhämodynamik mit einer Überlegenheit der TAVI - Gruppe. Moderate oder schweres PVL war nach einem Jahr in der TAVI – Gruppe mit 5.3% häufiger als in der SAVR – Gruppe mit 0.6% zu erkennen (Reardon, Van Mieghem et al. 2017).



**Abbildung 9:** Time – to – Event – Kurven für den primären kombinierten Endpunkt und graphische Darstellung der Gleichwertigkeit beider Verfahren [adaptiert von: (Reardon, Van Mieghem et al. 2017)]

## 1.6. Die verwendeten Klappenprothesen

### 1.6.1. Ballon - expandierbare - Klappenprothesen

Die Klappenprothesen der Firma Edwards Lifesciences (Irvine, Kalifornien) bestehen aus Schweineperikard und werden je nach Klappengeneration auf einem ballonexpandierbaren Stent befestigt, welcher entweder aus rostfreiem Stahl (1. Generation) oder einer Kobalt – Chrom – Legierung (SAPIEN XT, SAPIEN 3) besteht (Malaisrie, Idriss et al. 2016).

Die SAPIEN 3 – Klappe (Abbildung 10) ist aktuell die einzige ballonexpandierbare Aortenklappe mit einer Zulassung der Food and Drug Administration (FDA) (Eleid and Holmes 2017) und wird in verschiedenen Größen geliefert (20mm, 23mm, 26mm und 29mm). Die Klappenprothese wird über eine 14Fr oder 16Fr – Schleuse implantiert (Malaisrie, Idriss et al. 2016, Eleid and Holmes 2017).



**Abbildung 10:** Edwards Sapien 3 – Klappenprothese  
[adaptiert von: <http://www.edwards.com/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>]

### 1.6.2. Selbstexpandierbare – Klappenprothesen

Die CoreValve – Klappenprothese der Firma Medtronic (Minneapolis, Minnesota) besteht aus Rinderperikard, welches in supra – anulärer Position auf einen selbstexpandierbaren Nitinol – Stent montiert wird. Die Klappen der 1. Generation wurden 2014 für inoperable und Hochrisiko – Patienten zugelassen (Malaisrie, Idriss et al. 2016). Seit 2015 ist die CoreValve Evolut R – Klappenprothese (Abbildung 11) als einziges repositionierbares System von der FDA zugelassen (Malaisrie, Idriss et al. 2016), da bei ihr die Möglichkeit besteht, die Klappe nach partiellem Entfalten erneut zu repositionieren (Eleid and Holmes 2017). Die CoreValve Evolut R ist in Größen von 23mm, 26mm und 29mm verfügbar und wird über eine 14Fr – Schleuse implantiert (Malaisrie, Idriss et al. 2016, Eleid and Holmes 2017).

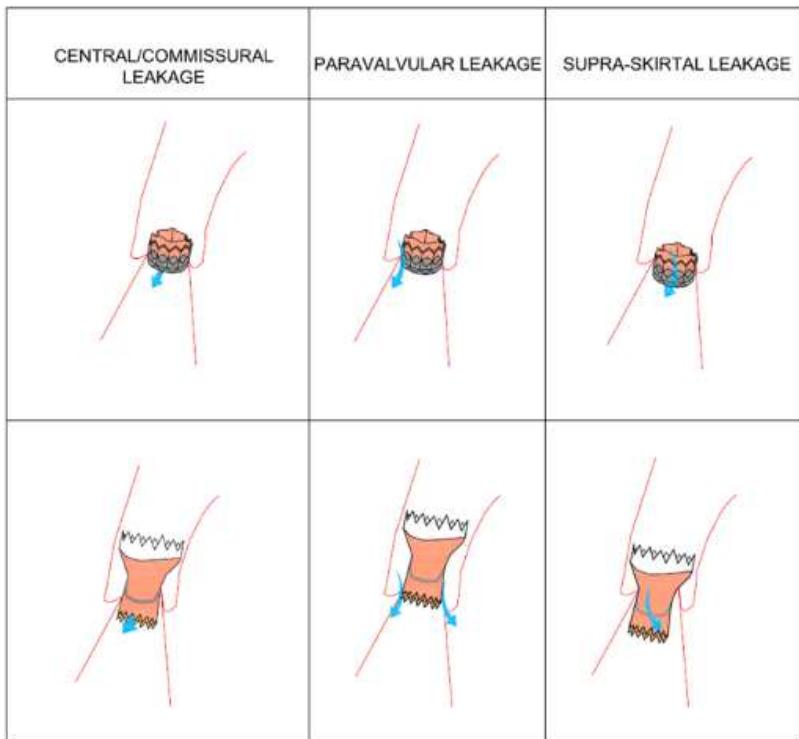


**Abbildung 11:** CoreValve Evolut – R – System [adaptiert von: <http://www.healthcare-in-europe.com/en/article/17000-tavi-is-approved-for-lower-risk-patients.html>]

## 1.7. Komplikationen der TAVI Prozedur

### 1.7.1. Aortenregurgitation

Die Aortenregurgitation kann eingeteilt werden in zentrale bzw. kommissurale sowie in paravalvuläre AR (PVL) (Malaisrie, Idriss et al. 2016, Dasi, Hatoum et al. 2017) (Abbildung 12). Zentrale und kommissurale AR entstehen in erster Linie durch einen Koaptationseffekt durch inadäquate Entfaltung der Klappenprothesen oder durch Malposition. PVL hingegen wird meist begünstigt durch zu tiefe Klappenimplantation in Richtung des linken Ventrikels, Prothesenundersizing oder durch schwere LVOT oder Klappenverkalkungen (Dasi, Hatoum et al. 2017). Die PVL ist die häufigste Form der AR und betrifft bis zu 50% der Patienten (Dasi, Hatoum et al. 2017) und stellt damit eine der häufigsten Komplikationen nach TAVI dar (Eleid and Holmes 2017). Paravalvuläre AR wird echokardiographisch (Hahn, Kodali et al. 2014) in leichte, moderate sowie schwere AR eingeteilt (Reidy, Sophocles et al. 2013, Kodali, Pibarot et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die milde als auch die schwerwiegende PVL mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Reidy, Sophocles et al. 2013, Kodali, Pibarot et al. 2015) und dass sich der Schweregrad der AR direkt proportional zur Mortalität verhält (Reidy, Sophocles et al. 2013, Hahn, Kodali et al. 2014).



**Abbildung 12:** Arten von Aortenregurgitation bei einer Edwards SAPIEN Klappe (oben), und einer CoreValve (unten) [adaptiert von: (Dasi, Hatoum et al. 2017)]

### 1.7.2. Vorhofflimmern

Neu aufgetretenes Vorhofflimmern nach TAVI mit einer Inzidenz von 12 - 16% (Malaisrie, Idriss et al. 2016) stellt eine der häufigsten Herzrhythmusstörungen nach TAVI dar. Neu aufgetretenes Vorhofflimmern tritt jedoch deutlich seltener nach TAVI als nach SAVR auf. Diese Tatsache konnte sowohl in der PARTNER II – Studie (9.1% nach TAVI vs. 26.4% nach SAVR) als auch in der SURTAVI – Studie (12.9% nach TAVI vs. 43.4% nach SAVR) nachgewiesen werden (Leon, Smith et al. 2016, Reardon, Van Mieghem et al. 2017). Meist tritt das VHF in einem Zeitraum von einem bis zu vier Tagen nach Intervention auf und sistiert in über 50% spontan innerhalb von 24h (Tanawuttiwat, O'Neill et al. 2014). Als Risikofaktoren für VHF konnten die Überdehnung des linken Atriums sowie ein TA – Zugangsweg bestätigt werden, während die Rolle des VHF als Prädiktor für Mortalität widerlegt werden konnte (Malaisrie, Idriss et al. 2016). Das klinisch apperente Vorhofflimmern spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von post-interventionellen ischämischen Ereignissen und ist daher ein wichtiger Prädiktor für Schlaganfälle.

### **1.7.3. Reizleitungsstörungen**

Die TAVI – Prozedur wird mit Reizleitungsstörungen wie zum Beispiel dem Linksschenkelblock und verschiedenen Ausprägungen des AV – Blocks assoziiert und zieht nicht selten die Implantation eines permanenten Herzschrittmachers nach sich (Eleid and Holmes 2017). Dabei variiert das Auftreten der Reizleitungsstörungen in Abhängigkeit des Klappentyps (Nazif, Williams et al. 2014, Sontis, Juni et al. 2014, Nazif, Dizon et al. 2015). Außerdem stellen der AV – Block I°, der linksanteriore Hemiblock (LAH), der Rechtsschenkelblock (RBBB) und der intraprozedurale AV – Block Risikofaktoren für eine Herzschrittmacher (PPM) - Implantation dar (Sontis, Juni et al. 2014) ebenso wie der Linksschenkelblock (LBBB) (Steinberg, Harrison et al. 2012). Der LBBB wird dabei mit einer Inzidenz von 3 – 65%, in Abhängigkeit von der verwendeten Klappenprothese, als häufigste Reizleitungsstörung beschrieben (Nazif, Williams et al. 2014). Als Ursachen für die Reizleitungsstörungen werden meist direkte mechanische Schädigungen, hämorrhagische, ischämische sowie akzidentielle Verletzungen des kardialen Reizleitungssystems vermutet (Nazif, Dizon et al. 2015). Ebenso spielen die Tiefe der Implantation und die auf das Gewebe wirkenden Radialkräfte eine Rolle (Steinberg, Harrison et al. 2012).

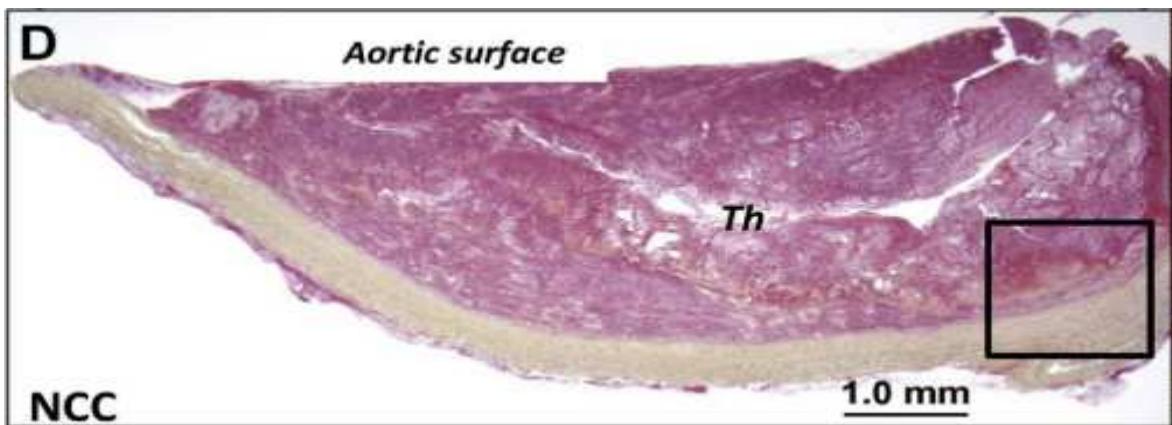
### **1.7.4. Ballon post – Dilatation**

Die Ballon post – Dilatation wird meist angewendet wenn nach erfolgtem Eingriff die Klappenprothese nicht korrekt entfaltet und/oder positioniert ist (Fink, Segev et al. 2017) oder ein höhergradiges PVL vorliegt (Hahn, Pibarot et al. 2014). Eine nachträgliche Aufdehnung mittels Ballon kann jedoch auch zu möglichen peri – prozeduralen Komplikationen führen wie Klappenfehlpositionierung, Malposition oder sogar zur Prothesendislokation. Darüber hinaus wurden höhere Raten an Schrittmacherpflichtigkeit sowie höheren Raten an mittlerem bis schwerem PVL , und periprozeduralem Myokardinfarkt beobachtet (Fink, Segev et al. 2017). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Ballon post – Dilatation kein Prädiktor für erhöhte Mortalität (Hahn, Pibarot et al. 2014) darstellt oder die Schlaganfallrate erhöht (Hahn, Pibarot et al. 2014, Fink, Segev et al. 2017). Die Anzahl der durchgeführten Post – Dilatationen wird in der Literatur inzwischen als rückläufig angegeben.

Vermutet werden abnehmende Fallzahlen von mittlerem oder schwererem PVL, die zunehmende Erfahrung der Operateure, sowie die optimierten Klappenprothesen mit den damit verbundenen technischen Verbesserungen (Beohar, Kirtane et al. 2016).

### **1.7.5. Aortenklappenthrombose**

Bei der Prothesenthrombose (Abbildung 13) muss zunächst unterschieden werden zwischen der klinisch relevanten Thrombose, die mit einer deutlich niedrigeren Inzidenz auftritt (1% - bis 5%) und der subklinischen Thrombose die wesentlich häufiger in der Literatur beobachtet wurde (bis zu 23%) (Marwan, Mekhala et al. 2018). Eine teilweise oder gar komplette Einschränkung der Klappensegel sowie die Bildung von Thrombusformationen mit begleitender Embolisation können die Folgen sein (Chakravarty, Sondergaard et al. 2017, Dasi, Hatoum et al. 2017). Als mögliche Mechanismen für die Entstehung einer Aortenklappenthrombose werden unter anderem Veränderungen der Flusseigenschaften des Blutes, thrombogenes Fremdmaterial in der Blutbahn und kleine oder nicht genügend aufgedehnte Klappenprothesen vermutet. Ein verfrühtes Absetzen der antithrombotischen Therapie beziehungsweise der Plättchenhemmung, und aggressive post – Dilatation sowie die Beschädigung der künstlichen Klappe beim Aufbringen auf den Führungskatheter-, sowie Deformationen des Klappenstents stellen weitere Ursachen dar (Dasi, Hatoum et al. 2017). Bei Verdacht auf eine frühe Klappenthrombose wird in Ermangelung einer einheitlichen Leitlinie (De Marchena, Mesa et al. 2015) eine orale Antikoagulation empfohlen (De Marchena, Mesa et al. 2015, Dasi, Hatoum et al. 2017, Eleid and Holmes 2017). Die optimale antithrombotische Therapie nach erfolgter TAVI ist zum jetzigen Zeitpunkt Bestandteil aktueller Forschung.



**Abbildung 13:** Ein großer Thrombus aus Thrombozyten und Fibrin, welcher die komplette Oberfläche des acoronaren Segels (NCC) bedeckt. [adaptiert von: (De Marchena, Mesa et al. 2015)]

### 1.7.6. Vaskuläre Komplikationen

Gefäßkomplikationen bei TAVI treten typischerweise bei Eröffnung des Zugangswege bzw. beim Legen der arteriellen Schleuse auf (Malaisrie, Idriss et al. 2016, Eleid and Holmes 2017). Eingeteilt werden vaskuläre Komplikationen in schwere Gefäßkomplikationen und minder schwere Gefäßkomplikationen anhand der VARC - Kriterien (Genereux, Webb et al. 2012). Die schwerwiegenden vaskulären Komplikationen umfassen Dissektionen, Gefäßverletzungen an der Zugangsstelle, welche zu Tod, Transfusionspflichtigkeit mit Blutkonserven (BU), ungeplanter perkutaner oder chirurgischer Intervention oder einem irreversiblen End – Organ Schaden führen. Ebenfalls zählen Embolien vaskulären Ursprungs, welche eine chirurgische Intervention zur Folge haben oder einen End – Organ Schaden bedingen, sowie eine Perforation des linken Ventrikels zu den schweren Gefäßkomplikationen (Genereux, Webb et al. 2012, Reidy, Sophocles et al. 2013, Malaisrie, Idriss et al. 2016). Minder schwere vaskuläre Komplikationen entsprechen einer Gefäßverletzung an der Zugangsstelle beziehungsweise einer mit der Zugangsart in Verbindung stehende Gefäßschädigung, welche Hämatome mit einer Transfusionspflichtigkeit, eine Gefäßkompression oder eine Thrombin – Injektion zur Folge haben, jedoch ohne ungeplante perkutane oder chirurgische Intervention sowie ohne End – Organ Schaden verlaufen.

Zusätzlich zählen auch Embolien, welche mit Embolektomie beziehungsweise Thrombektomie behandelt wurden und nicht zu einer Amputation oder einem irreversiblen End – Organ Schaden geführt haben, sowie ein fehlerhafter Verschluss des arteriellen Zugangsweges zu den leichteren Gefäßkomplikationen (Genereux, Webb et al. 2012, Reidy, Sophocles et al. 2013, Malaisrie, Idriss et al. 2016). In den neuen VARC – 2 Kriterien wird außerdem eine Ruptur im Bereich der platzierten Klappenprothese, welche den Aortenannulus, die Aortenwurzel sowie den LVOT einschließt, zu den vaskulären Komplikationen hinzugefügt, während Fehlfunktionen der perkutanen Gefäßverschluss – Systeme als separate Komplikation gewertet wurden (Kappetein, Head et al. 2012, Malaisrie, Idriss et al. 2016). Mit einer geschätzten Inzidenz von 5 – 20% in frühen Studien und immer noch 8% in der PARTNER Continued Access Registry sowie 4% in der Transcatheter Valve Therapy – Registry (Eleid and Holmes 2017) sowie einer nachgewiesenen Erhöhung der Mortalität, von Blutungsraten, der Transfusionspflichtigkeit und vermehrten Fällen von Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit (Genereux, Webb et al. 2012, Reidy, Sophocles et al. 2013) wird die Wichtigkeit einer weiteren Senkung dieser schwerwiegenden Komplikation deutlich. Einen weiteren Rückgang vaskulärer Komplikationen erhofft man sich durch die ständige Weiterentwicklung der Behandlung und der Verschlussysteme (Beohar, Kirtane et al. 2016, Eleid and Holmes 2017), der Verkleinerung der Zugangsschleusen, sowie zunehmender Erfahrung der Operateure (Reidy, Sophocles et al. 2013, Beohar, Kirtane et al. 2016, Eleid and Holmes 2017).

### **1.7.7. Blutungskomplikationen**

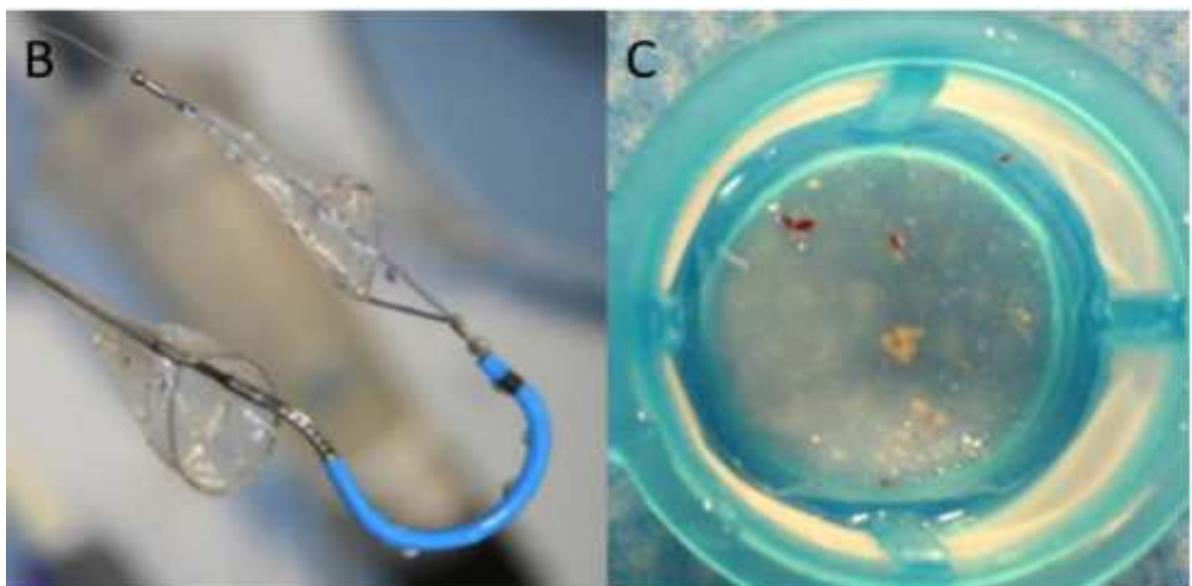
Blutungskomplikationen wurden im Zuge der PARTNER – Studie nach TF – TAVI bei 11% und nach TA – TAVI bei 8.8% der Fälle registriert (Genereux, Cohen et al. 2014). Eingeteilt werden Blutungskomplikationen nach den VARC – Kriterien, welche eine Aufteilung in schwerwiegende Blutungskomplikationen und minder schwere Blutungen vorsieht. Schwere Blutungen entsprechen einer eindeutig lokalisierbaren Blutung, welche tödlich verläuft, zu einer Rehospitalisierung beziehungsweise zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt  $\geq 24\text{h}$  führt, oder eine Perikardiozentese oder einen offen und/oder endovaskulären Eingriff nötig macht.

Auch Blutungen, welche eine permanente Einschränkung oder Behinderung verursachen, sowie Blutungen, welche eine Transfusionspflichtigkeit nach sich ziehen, werden zu den schwerwiegenden Blutungskomplikationen gerechnet (Genereux, Cohen et al. 2014, Genereux, Cohen et al. 2014). Minder schwere Blutungen werden beschrieben als alle Blutungen, welche die Kriterien einer schwerwiegenden Blutungskomplikation nicht erfüllen beziehungsweise eine eindeutig lokalisierbare Blutung mit einem Abfall des Hämoglobin (HB) von  $>3\text{g/dl}$  oder einem Verlust des Hämatokrit (Hkt) von  $>9\%$  (Genereux, Cohen et al. 2014, Genereux, Cohen et al. 2014). Eine zusätzliche Unterteilung in lebensbedrohliche beziehungsweise einschränkende Blutung kann vorgenommen werden, wenn die Blutung tödlich verläuft, in einer als kritisch erachteten Region auftritt (ZNS, Perikard, Muskelgewebe mit Kompartmentsyndrom), eine Hypotension oder einen Schock verursacht oder eine Transfusionspflichtigkeit mit  $\geq 4$  BU beziehungsweise ein HB – Abfall von  $\geq 5\text{mg/dl}$  entsteht (Malaisrie, Idriss et al. 2016). Im Zuge der PARTNER – Studie konnte gezeigt werden, dass schwerwiegende Blutungskomplikationen nach TAVI seltener auftraten als nach SAVR, jedoch einen unabhängigen Prädiktor für die 1 – Jahres – Mortalität darstellen (Genereux, Cohen et al. 2014, Genereux, Cohen et al. 2014). Schwere Blutungskomplikationen waren zudem assoziiert mit schwerwiegenden Gefäßkomplikationen und Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit innerhalb von 30 Tagen nach Eingriff (Genereux, Cohen et al. 2014) sowie zusätzlich schweren Schlaganfällen und vermehrten Rehospitalisierungen im Zeitraum von 30 Tagen bis zu einem Jahr (Genereux, Cohen et al. 2014).

### **1.7.8. Zerebrovaskuläre Ereignisse**

Die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI beträgt in der Literatur ca. 1,5 – 6,7%. Diese sind maßgeblich mit der Prognose und dem Überleben verknüpft und beeinflussen zudem die Lebensqualität der Patienten (Daneault, Kirtane et al. 2011). Die Rate zerebrovaskulärer Ereignisse (CVE) ist insbesondere in der frühen Phase nach TAVI am höchsten (Freeman, Barbanti et al. 2014, Blackstone, Suri et al. 2015, Kapadia, Agarwal et al. 2016), und geht anschließend in ein konstantes Spät – Risiko über (Freeman, Barbanti et al. 2014, Mastoris, Schoos et al. 2014, Kapadia, Agarwal et al. 2016).

Als ursächlich für das Auftreten von CVEs, welche in der Frühphase größtenteils ischämischer Natur zu sein scheinen (Miller, Blackstone et al. 2012, Bosmans, Bleiziffer et al. 2015), werden insbesondere prozedurale Mechanismen angesehen, wie zum Beispiel Manipulationen entlang des Aortenbogens und der Aortenwurzel mit den Kathetersystemen (Daneault, Kirtane et al. 2011, Athappan, Gajulapalli et al. 2014, Freeman, Barbanti et al. 2014), die BAV (Daneault, Kirtane et al. 2011, Freeman, Barbanti et al. 2014), die Durchführung einer Ballon post – Dilatation (Freeman, Barbanti et al. 2014, Mastoris, Schoos et al. 2014) sowie die Klappenimplantation per se (Daneault, Kirtane et al. 2011, Freeman, Barbanti et al. 2014). Als Risikofaktoren für einen Schlaganfall innerhalb von 30 Tagen nach TAVI gelten die Prozedur selbst sowie eine niedrige KÖF (Miller, Blackstone et al. 2012, Mastoris, Schoos et al. 2014) ebenso wie Vorhofflimmern (Freeman, Barbanti et al. 2014), Demenz, die Größe der verwendeten Klappenprothese und ein erhöhter transvalvulärer Gradient vor Eingriff (Kapadia, Agarwal et al. 2016). Aktuell sind mehrere zerebrale Schutz – Systeme (Abbildung 14) zur Verhinderung periprozeduraler embolischer Schlaganfälle Gegenstand der Forschung und teilweise bereits in klinischer Erprobung (Freeman, Barbanti et al. 2014, Bosmans, Bleiziffer et al. 2015, Malaisrie, Idriss et al. 2016). Diese sind jedoch aufgrund invasiver Positionierung (meist über radial) mit erhöhten vaskulären Komplikationen und Blutungskomplikationen assoziiert.



**Abbildung 14:** Montage™ Dual Filtersystem (Claret Medical, Santa Rosa, Kalifornien) zur Verhinderung von intraprozeduralen CVEs (B), Großaufnahme von herausgefilterten Zelltrümmern (C) [adaptiert von: (Freeman, Barbanti et al. 2014)]

Insgesamt ist das Auftreten insbesondere später zerebrovaskulärer Komplikationen nach TAVI noch nicht endgültig verstanden. Die Mechanismen erscheinen multifaktorieller Genese und betreffen vor allem prozedurale, Prothesen assoziierte und patientenbezogene Faktoren. Zusätzlich sind aktuell randomisierte Studien auf dem Weg, welche die Frage der optimalen antithrombotischen Begleittherapie nach TAVI klären sollen.

## **2. Zielsetzung der Arbeit**

Das Ziel dieser Studie ist die Identifikation von Prädiktoren und die Untersuchung weiterer wichtiger pathogenetischer Mechanismen für das Auftreten zerebrovaskulärer Komplikationen im mittleren und späten zeitlichen Verlauf nach TAVI bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger Aortenklappenstenose.

### **3. Methodik**

#### **3.1. Studienprotokoll**

Im Zeitraum von Februar 2008 bis Januar 2015 wurden an der Universitätsklinik der Ludwig – Maximilians – Universität München alle Patienten, welche eine TAVI erhielten, dokumentiert und für die statistische Analyse herangezogen. Demographische, ebenso wie klinische und Prozedur – bezogene Daten wurden im Zuge der nationalen Vorgaben zur Qualitätskontrolle in der institutseigenen Datenbank gesammelt und bilden die Grundlage für das unter der ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02289339 registrierten Everyday Practice with Transcatheter Aortic Valve Implantation (EVERY – TAVI) Registry. Alle Patienten wurden vorab durch ein Herz – Team bestehend aus erfahrenen interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen sowie Anästhesisten begutachtet und als geeignet für den Eingriff befunden.

##### **3.1.1. Studiendesign**

Bei der EVERY – TAVI Register handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, welche die tägliche Praxis mit minimalinvasiven Aortenklappenprozeduren bei geeigneten Patienten registriert. Für die Durchführung und Verwendung der Patientendaten lag ein gültiges Ethikvotum vor.

##### **3.1.2. Patientenpopulation**

Die Patientenpopulation bestand aus insgesamt 985 Patienten, welche in drei Kohorten aufgeteilt wurden. Hier wurde eine Differenzierung in Überlebende nach TAVI mit CVE, sowie Überlebende ohne CVE und Patienten nach TAVI welche während des Studienzeitraumes verstarben vorgenommen. Weiter wurden alle Kohorten in Untergruppen aufgeteilt, welche allgemeine Faktoren wie das Patientenalter, den BMI, und das Geschlecht berücksichtigten, jedoch auch spezielle Kriterien wie etwa den STS – Score, kardiovaskuläre Risikofaktoren, die medizinische Vorgesichte des Patienten und echokardiographische Parameter.

Die verwendeten Klappenprothesen, prozedurale Details sowie post – prozedurale therapeutische Maßnahmen und Komplikationen wurden ebenso als Untergruppe definiert. Einen genauen Überblick über die verschiedenen Parameter sowie die Verteilung der Patienten in diese Gruppen gibt die Tabelle 3 im Ergebnisteil.

### **3.1.3. Ein – und Ausschlusskriterien**

#### **Einschlusskriterien**

1. Es muss eine symptomatische Aortenklappenstenose vorliegen
2. Der Patient muss ein mittleres bis hohes operatives Risiko aufweisen
3. Der Patient muss durch das Herzteam als geeignet für den Eingriff eingestuft werden

#### **Ausschlusskriterien**

1. Alle Kontraindikationen gegen einen TAVI – Eingriff

### **3.1.4. Prozedurale Details**

#### **Abläufe vor Eingriff**

Alle geeigneten Patienten erhielten einen Herzultraschall-, sowie eine Multidetektor – Computertomographie vor dem Eingriff. Des Weiteren wurde routinemäßig eine Koronarangiographie mit oder ohne Intervention durchgeführt.

#### **Peri – und postinterventionelle Abläufe**

Die transfemoralen TAVI – Eingriffe wurden unter Lokalanästhesie durchgeführt. Die Entscheidung zur Durchführung einer Prä – oder Postdilatation unterlag der Entscheidung des durchführenden Operateurs. Zur Antikoagulation während des Eingriffes wurde unfraktioniertes Heparin (als Bolus mit 50 – 70 IU/kg Körpergewicht) oder Bivalirudin verwendet. Der transfemorale Zugangsweg wurde mittels nahtvermittelten Verschlussystemen behandelt. Nach dem Eingriff wurden 100mg Aspirin lebenslang sowie 75mg Clopidogrel für 3 Monate verordnet.

Bei Indikation für eine orale Antikoagulation wurde diese entweder als Monotherapie oder in Kombination mit 75mg Clopidogrel für 3 Monate oder Aspirin fortgeführt. Tabelle 4 zeigt die prozeduralen Charakteristika der Gesamtkohorte.

### **3.1.5. Patientennachsorge**

Die Patientennachsorge in Form eines klinischen Follow – Up wurde entweder telefonisch, bei erneuter Rehospitalisierung oder ambulant durchgeführt. Das erste Follow – Up wurde 30 Tage nach Eingriff durchgeführt und anschließend jährlich wiederholt.

### **3.1.6. Verwendete Klappenprothesen**

Für die Studie wurden vier unterschiedliche Klappenprothesen verwendet:

1. CoreValve (selbstexpandierbar, Medtronic, Minneapolis, Minnesota)
2. Sapien XT (ballonexpandierbar, Edwards Lifesciences, Irvine, Californien)
3. Sapien S3 (ballonexpandierbar, Edwards Lifesciences, Irvine, Californien)
4. Lotus Klappenprothese (komplett repositionierbar, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts)

### **3.1.7. Definitionen**

Alle klinisch relevanten Ereignisse und Komplikationen wurden nach den aktuellen VARC – 2 – Kriterien (Kappetein, Head et al. 2012) definiert und dokumentiert.

## **Mortalität**

Die Mortalität wird nach den VARC – 2 – Kriterien in eine unmittelbare prozedurale Mortalität innerhalb der ersten 72 Stunden nach Eingriff und eine prozedur – bezogene Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Eingriff beziehungsweise innerhalb des initialen Krankenhausaufenthaltes, wenn dieser länger als 30 Tage dauert, eingeteilt.

Die genaue Todesursache sollte eruiert werden und in kardiovaskuläre und nicht – kardiovaskuläre Ursachen unterteilt werden.

### kardiovaskuläre Todesursachen (eines der folgenden Kriterien):

- Tod als Folge kardialer Ursache (zum Beispiel Myokardinfarkt, Perikardtamponade, Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz)
- Tod als Folge von nicht – koronaren vaskulären Umständen wie zum Beispiel neurologische Komplikationen, Lungenemoblie, Aortenaneurysma – Ruptur, Aneurysma Dissektion oder andere Gefäßerkrankungen
- Alle prozedur – bezogenen Todesursachen, eingeschlossen derjenigen, welche sich auf eine Komplikation während des Eingriffs beziehen, und solcher, welche sich auf die Behebung einer Komplikation während des Eingriffs beziehen
- Alle Todesursachen, welche auf einen Klappenfehler zurückzuführen sind, inklusive struktureller und nicht – struktureller Klappenfehler oder anderer schwerwiegender klappenbezogener Komplikationen
- Plötzlicher oder unbeobachteter Tod
- Ungeklärte Todesursachen

### nicht – kardiovaskuläre Todesursachen:

- Jeder Todesfall, bei dem die primäre Todesursache eindeutig einer anderen Ursache zugewiesen werden kann (zum Beispiel Trauma, Krebsleiden, Suizid)

## **Herzinfarkt**

Der Myokardinfarkt wird eingeteilt in einen peri – prozeduralen Herzinfarkt, welcher innerhalb von 72 Stunden nach Eingriff auftritt, und einen spontanen Myokardinfarkt, welcher sich über 72 Stunden nach Eingriff manifestiert.

peri – prozeduraler Myokardinfarkt (≤72 Stunden nach Eingriff):

- Neu aufgetretene Symptome einer Ischämie (zum Beispiel Brustschmerz oder Atemnot), neu aufgetretene Ischämie – Zeichen (zum Beispiel ventrikuläre Arrhythmien, neu aufgetretene oder verschlechterte Herzinsuffizienz, neu aufgetretene ST – Strecken Veränderungen, häodynamische Instabilität, neue pathologische Q – Wellen in mindestens zwei zusammengehörenden Ableitungen, Bildbeweis eines neuen Verlustes funktionsfähigen Myokards oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörung)

UND

- Erhöhte kardiale Biomarker (bevorzugt CK – MB) innerhalb von 72 Stunden nach Eingriff mit mindestens einer postinterventionellen Probe mit einer über 15 – fachen Erhöhung des Troponin – Wertes oder einer über 5 – fachen Erhöhung des CK – MB – Wertes
- Bei vorbestehender Erhöhung der kardialen Biomarker über die 99. Perzentile muss eine zusätzliche Erhöhung der Marker nach Eingriff um mindestens 50% erfolgen UND der Höchstwert muss den bereits angegebenen Spitzenwert überschreiten

spontaner Myokardinfarkt (>72 Stunden nach Eingriff; eines der folgenden Kriterien):

- Dokumentation des Anstiegs und/oder Abfalls kardialer Biomarker (vorzugsweise Troponin) mit mindestens einem Wert über der 99. Perzentile des oberen Referenzwertes, zusammen mit dem Nachweis einer myokardialen Ischämie mit mindestens einem der folgenden Punkte:
- Symptome einer Ischämie
- EKG – Veränderungen, welche auf eine neue Ischämie hindeuten (neue ST – Veränderungen, neuer LBBB)
- Neue pathologische Q – Wellen in mindestens zwei zusammengehörenden Ableitungen
- Bildbeweis eines neuen Verlustes funktionsfähigen Myokards oder neu aufgetretene Wandbewegungsstörung
- Plötzlicher und unerwarteter Herzstillstand, oftmals mit Symptomen, welche auf eine Myokardischämie hinweisen und begleitet werden von einer vermutlich neu aufgetretenen ST – Strecken Hebung oder neu aufgetretenem LBBB und/oder dem Nachweis von frischem Thrombusmaterial in der Koronarangiographie und/oder bei der Obduktion, jedoch mit Todeseintritt vor Abnahme von Blutproben oder mit Blutabnahme zu einem Zeitpunkt, zu dem die Herzmarker noch nicht angestiegen sind
- Pathologischer Nachweis eines Myokardinfarkts

## **Stroke und TIA**

### diagnostische Kriterien:

- Akute Episode eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits mit mindestens einem der folgenden Symptome: Veränderung des Bewusstseinsgrades; Hemiplegie; Hemiparese; Taubheitsgefühl; Empfindungsstörung einer Körperhälfte; Dysphasie oder Aphasie; Hemianopie; Amaurosis fugax; andere neurologische Symptome oder Zeichen, welche auf einen Schlaganfall hindeuten
- Stroke: Dauer eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits  $\geq 24$  Stunden, ODER  $< 24$  Stunden, wenn durch neurologische Bildgebung ein neuer Infarkt oder eine neue hämorrhagische Läsion gesichert werden kann ODER wenn das neurologische Defizit zum Tode führt
- TIA: Dauer eines fokalen oder globalen neurologischen Defizits  $< 24$  Stunden, und in der neurologischen Bildgebung kann keine neue Ischämie und keine neue Hämorrhagie nachgewiesen werden
- Es liegt keine andere bereits bekannte Ursache für die Symptomatik vor (zum Beispiel Hirntumor, Trauma, Infekt, Hypoglykämie, periphere Läsion, medikamentöse Einflüsse), welche durch den behandelnden Neurologen diagnostiziert werden müsste
- Bestätigung der Diagnose durch mindestens eine der folgenden Personen oder Untersuchungsmethoden: Neurologe oder Neurochirurg, neurologische Bildgebung (cCT oder cMRT), ein Schlaganfall kann jedoch auch ausschließlich anhand klinischer Kriterien diagnostiziert werden

### Klassifikation des Schlaganfalls:

- Ischämisch: akute Episode einer fokalen cerebralen, spinalen oder retinalen Dysfunktion, ausgelöst durch die Infarzierung von Gewebe des zentralen Nervensystems
- Hämorragisch: akute Episode einer fokalen oder globalen cerebralen oder spinalen Dysfunktion, hervorgerufen durch intraparenchymale, intraventrikuläre oder subarachnoidale Hämorrhagie
- Ein Schlaganfall kann als unbestimmt eingestuft werden, wenn ungenügende Informationen vorliegen, um eine Einteilung in ischämisch oder hämorrhagisch zu ermöglichen

### Definition des Schlaganfalls:

- Disabling Stroke: es liegt nach 90 Tagen ein modified Rankin Scale (mRS) – Score von 2 Punkten oder mehr vor und ein Anstieg in mindestens einer mRS – Kategorie im Vergleich zum mRS – Score vor dem Stroke
- Non – Disabling Stroke: es liegt nach 90 Tagen ein mRS – Score von <2 Punkten vor oder ein mRS – Score ohne Erhöhung in mindestens einer mRS – Kategorie im Vergleich zum Ergebnis vor Stroke

### **Blutungskomplikationen**

Die aktuellen VARC – 2 – Kriterien behalten die Definitionen der Blutungskomplikationen der VARC – Kriterien bei und kombinieren diese mit der BARC (Bleeding Academic Research Consortium) – Klassifikation.

#### lebensbedrohliche Blutung oder Blutung mit bleibender Beeinträchtigung:

- Tödliche Blutung (BARC Typ 5)
- Blutung in einem kritischen Organ (intracranial, intraspinal, intraokulär, perikardial mit zwingender Perikardiozentese oder intramuskulär mit Kompartiment – Syndrom (BRAC Typ 3b und 3c))
- Blutung, welche mit einem hypovolämischen Schock oder einer schweren Hypovolämie mit Vasopressoren – Pflichtigkeit oder Operationspflichtigkeit einhergeht (BARC Typ 3b)
- Bekannte Blutungsquelle mit einem Hb – Abfall von  $\geq 5\text{mg/dl}$  oder einer Transfusionspflichtigkeit für Vollblut oder Erythrozytenkonzentrate  $\geq 4$  Einheiten (BRAC Typ 3b)

#### schwere Blutung (BARC Typ 3a):

- Bekannte Blutungsquelle mit einem Abfall des Hb – Wertes um mindestens  $3.0\text{mg/dl}$  oder Transfusionspflichtigkeit von zwei oder drei Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentraten ODER
- Blutung, welche zur erneuten Krankenhausinweisung führt ODER
- Blutung, welche eine bleibende Verletzung bedingt ODER
- Blutung, welche eine Operation nach sich zieht UND
- die Blutung darf die Kriterien für eine lebensbedrohliche Blutung oder Blutung mit bleibender Beeinträchtigung nicht erfüllen

#### leichte Blutung (BARC Typ 2 oder 3a, abhängig vom Schweregrad):

- Jede Blutung, die klinisch relevant ist (zum Beispiel ein Hämatom des Zugangsweges) und nicht die Kriterien für eine lebensbedrohliche, beeinträchtigende oder schwere Blutung erfüllt

## Gefäßkomplikationen

Das Valve Academic Research Consortium schlägt vor, alle Gefäßkomplikationen in Abhängigkeit davon einzuteilen, ob Bezug zur Zugangsstelle (zum Beispiel bei iliakaler Ruptur) besteht oder ob die Komplikation anderweitig lokalisiert ist (zum Beispiel Dissektion der Aorta ascendens).

### schwere Gefäßkomplikationen:

- Jede Aortendissektion, Aortenruptur, Annulusruptur, Perforation des linken Ventrikels oder neu aufgetretene apikale Aneurysmata bzw. Pseudo – Aneurysmata
- Mit dem Zugangsort beziehungsweise mit der Zugangsart in Beziehung stehende Gefäßverletzung (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, arterio – venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversibler Nervenschaden, Kompartiment – Syndrom, Fehlfunktion des perkutanen Verschlussystems), welche zum Tode, einer lebensbedrohlichen oder schweren Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung führt
- Distale Embolisierung (non – cerebral) vaskulärer Genese, welche eine Operation bedingt oder in einer Amputation oder einem irreversiblen Endorgan – Schaden mündet
- Der ungeplante Einsatz endovaskulärer oder chirurgischer Eingriffe einhergehend mit Tod, schweren Blutungskomplikationen, viszeraler Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung
- Jede neu aufgetretene Ischämie der ispiilateralen unteren Extremität dokumentiert durch Symptomatik des Patienten, körperliche Untersuchung und/oder abnehmende oder fehlende Durchblutung im Angiogramm
- Chirurgischer Eingriff bedingt durch einen Nervenschaden im Bereich des Zugangsweges
- Permanenter Nervenschaden im Bereich des Zugangsweges

### leichte Gefäßkomplikationen:

- Mit dem Zugangsort beziehungsweise mit der Zugangsart in Beziehung stehende Gefäßverletzung (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, arterio – venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, Fehlfunktion des perkutanen Verschlussystems), welche nicht zum Tode, einer lebensbedrohlichen oder schweren Blutung, viszeralen Ischämie oder neurologischer Beeinträchtigung führt

- Distale Embolisierung, welche mittels Embolektomie und/oder Thrombektomie behoben wird und nicht in einer Amputation oder einem irreversiblen Endorgan – Schaden resultiert
- Jede ungeplante chirurgische Intervention oder jedes endovaskuläre Stenting, welches nicht die Kriterien für eine schwere Gefäßkomplikation erfüllt
- Gefäßreparaturen oder deren Bedarf (durch chirurgischen Eingriff, Ultraschall – gestützte Kompression, Transkatheter – Embolisierung oder Einsetzen eines Stent – Grafts)

#### Fehlfunktionen des perkutanen Gefäßverschlussystems:

- Ausbleiben der Hämostase am Zugangsort durch das Verschlussystem, was zu einer alternativen Behandlung (eine andere Behandlung als Kompression oder zusätzlicher endovaskulärer Ballonkompression) führt

#### **akutes Nierenversagen**

Das VARC – 2 verwendet die AKIN (Acute Kidney Injury) – Klassifikation.

##### AKIN – Klassifikation Stufe 1:

- Anstieg des Serum – Kreatinins auf 150 – 199% (1.5 – 1.99 – facher Anstieg verglichen mit dem Ausgangswert)
- Anstieg des Serum – Kreatinins um  $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 24 \text{ mmol/l}$ )
- Urin – Ausscheidung  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  für  $> 6$  Stunden aber  $< 12$  Stunden

##### AKIN – Klassifikation Stufe 2:

- Anstieg des Serum – Kreatinins auf 200 – 299% (2.0 – 2.99 – facher Anstieg verglichen mit dem Ausgangswert)
- Urin – Ausscheidung  $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$  für  $> 12$  Stunden aber  $< 24$  Stunden

##### AKIN – Klassifikation Stufe 3:

- Anstieg des Serum – Kreatinins auf  $\geq 300\%$  ( $> 3$  – facher Anstieg verglichen mit dem Ausgangswert)
- Serum – Kreatinin von  $\geq 4.0 \text{ mg/dl}$  ( $\geq 354 \text{ mmol/l}$ ) mit einem akuten Anstieg von mindestens  $0.5 \text{ mg/dl}$  ( $44 \text{ mmol/l}$ )
- Urin – Ausscheidung  $< 0.3 \text{ ml/kg/h}$  für  $\geq 24$  Stunden
- Anurie für  $\geq 12$  Stunden

## **Reizleitungsstörungen und Arrhythmien**

Eine kontinuierliche Monitor – Überwachung bis zu 72 Stunden nach Eingriff wird laut VARC – 2 – Kriterien empfohlen, um eine maximale Dokumentation möglicher Arrhythmien zu gewährleisten.

Daten welche gesammelt werden sollten:

- Vorbestehende Reizleitungsstörungen, paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern oder – flattern, Zustand nach Schrittmacher – Implantation
- Implantats – bezogene neu aufgetretene oder verschlechterte Reizleitungsstörung (neu aufgetretener oder verschlechterter erstgradiger AV – Block, zweitgradiger AV – Block (Mobitz I oder II), drittgradiger AV – Block, inkompletter RBBB, RBBB, intraventrikuläre Reizleitungsverzögerung, LBBB, linksanteriorer Hemiblock, linksposteriorer Hemiblock, Blockbilder, welche eine Schrittmacherpflichtigkeit bedingen)
- Andauernder oder vorübergehender höhergradiger AV – Block, wobei andauernd definiert ist als Vorliegen des hochgradigen AV – Blocks zu jedem Zeitpunkt, an dem ein EKG erhoben wird
- Implantation eines Herzschrittmachers mit Indikation sowie der Anzahl der Tage, welche seit TAVI vergangen sind
- Neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder – flattern
- Jede neue Arrhythmie welche in hämodynamischer Instabilität oder Therapiebedürftigkeit mündet

## **weitere TAVI – bezogene Komplikationen**

Konversion in einen offenen Eingriff:

- Sekundäre Konversion in eine offene Sternotomie während des TAVI – Eingriffes aufgrund therapiebedingter Komplikationen

Ungeplanter Einsatz der Herz – Lungen – Maschine (HLM):

- Unvorhergesehener Einsatz der HLM zur hämodynamischen Unterstützung zu jedem Zeitpunkt während des TAVI – Eingriffs

Verschluss der Koronargefäße:

- Angiographischer oder echokardiographischer Beweis eines neuen, partiellen oder kompletten Verschlusses eines koronaren Ostiums, entweder durch die Klappenprothese selbst oder durch die nativen Klappensegel, Kalzifikationen oder eine während des Eingriffs aufgetretene Dissektion

### ventrikuläre Septumperforation:

- Angiographischer oder echokardiographischer Nachweis einer neuen Septumperforation während oder nach dem Eingriff

### Beschädigung oder Dysfunktion des Mitralklappenapparates:

- Angiographischer oder echokardiographischer Nachweis einer neuen Schädigung (Chordae tendinae, Papillarmuskel, Klappensegel) des Mitralklappenapparates oder einer Dysfunktion (zum Beispiel Einschränkungen aufgrund der implantierten Klappenprothese) der Mitralklappe, entstanden während oder nach dem Eingriff

### Herzbeuteltamponade:

- Nachweis eines neuen Perikardergusses in Verbindung mit hämodynamischer Instabilität, welche eindeutig einen Bezug zum Eingriff aufweist

### Endokarditis (eines der folgenden Kriterien):

- Erfüllen der Duke Endokarditis – Kriterien
- Nachweis eines Abszesses, von PVL, Eiter oder Vegetationen, welche im Zuge einer erneuten Operation bakteriologisch oder histologisch als Folge einer Sekundärinfektion bestätigt werden können
- Nachweis eines Abszesses, von Eiter oder Vegetationen auf einer reparierten oder erstsetzen Klappe während einer Obduktion

### Klappenthrombose:

- Jeder Thrombus, welcher an der implantierten Klappe anhaftet oder sich in unmittelbarer Umgebung zu ihr befindet, und einen Teil des Blutflusses verlegt, die Klappenfunktion beeinträchtigt oder groß genug ist, um eine Behandlung zu rechtfertigen
- Eine nachgewiesene Klappenthrombose, welche bei einem Verstorbenen im Zuge einer Obduktion apparent wird, dessen Todesursache keinen Bezug zur Herzklappe hatte, sollte nicht als Klappenthrombose dokumentiert werden

### Fehlpositionierung der Klappe:

- Klappenmigration: nach initial korrekter Positionierung wandert die Klappenprothese in Bezug zu ihrer ursprünglichen Position innerhalb des Aortenannulus nach oben oder nach unten, mit oder ohne Konsequenz
- Klappen – Embolisation: die Klappenprothese wandert während oder nach der Positionierung in einem Ausmaß, bei dem keine Verbindung mehr zum Aortenannulus besteht
- Ektopische Klappenpositionierung: dauerhafte Klappen – Positionierung in einer Lokalstation außerhalb der Aortenwurzel

### Valve – In – Valve:

- Eine zusätzliche Klappenprothese wird innerhalb einer bereits zuvor eingesetzten Klappenprothese implantiert aufgrund suboptimaler Prothesenlage und/oder Funktion während oder nach dem Primäreingriff

## **3.2. Statistische Analyse**

Die erhobenen Daten werden für alle Patienten dargestellt als Mittelwerte mit Standardabweichung für kontinuierliche Variablen oder als counts and proportion für kategoriale Variablen entsprechend ihrem klinischen Zustand beim 2 – Jahres Follow – Up. Es werden drei Status angenommen: Nicht – Überlebende, Überlebende mit einer zerebrovaskulären Komplikation und Überlebende ohne zerebrovaskuläre Komplikation. Fisher's Test für kategoriale Variablen sowie lineare Regression für kontinuierliche Variablen wurden verwendet, um potentielle Zusammenhänge zwischen den Ausgangsparametern der Patienten und den Ergebnissen des 2 – Jahres Follow – Up zu beurteilen. Die Gesamtüberlebenskurve und die Kurve für das Überleben ohne zerebrovaskuläre Komplikationen wurden mit der Kaplan – Meier – Methode erarbeitet. Die Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse welche für Risikovergleiche dahingehend adaptiert wurde dass ein Patient am Leben sein muss um einen CVE zu erleiden, ermittelte sowohl univariate sowie multivariate Prädiktoren für CVE. Die Hauptergebnisse stammen von Regressionsanalysen aus ursachenbezogenen Hazards. Auch Gray's – Test und – Regression für Funktionen der kumulativen Inzidenz wurden als Sensitivitäts – Analysen durchgeführt und zeigten ähnliche Ergebnisse.

Prognostische Faktoren wurden durch univariate sowie multivariate Analysen nachgewiesen, welche sich auf den Backward Elimination Algorithmus stützten. Ausschließlich Variablen mit einem signifikanten univariaten Test – Level von 0.1 wurden in die multivariaten Analysen miteinbezogen. Multiplizität wurde nicht korrigiert. Das Signifikanz – Niveau wurde auf 0.05 festgelegt, und nur zweiseitige Tests und zweiseitige Konfidenzintervalle wurden berücksichtigt. Die statistische Analyse wurde mit R (Version 3.2.2) durchgeführt, unter Verwendung der Pakete survival, cmprsk, mstate und forestplot.

## 4. Ergebnisse

Die Ausgangscharakteristika der Patienten und des Eingriffs sind in Tabelle 2 und Tabelle 3 dargestellt. Von allen 985 während der Rekrutierungsphase eingeschlossenen TAVI – Patienten wurden 271 aufgrund eines Follow – Up nach einem Zeitraum < 2 Jahre censiert (mittlerer Follow – Up Zeitpunkt 444  $\pm$  146 Tage). Nur 39 der censierten Patienten hatten eine TAVI vor dem 01. Januar 2014, und waren deswegen für das 2 – Jahres Follow – Up geeignet. Als Lost to Follow – Up wurden 14 Patienten eingestuft, deren Kontaktdatum mehr als ein Jahr vor dem 01. Januar 2016 lag (mittlerer Follow – Up Zeitpunkt 417  $\pm$  208 Tage).

	Total (n=985)	Patienten ohne CVE (n=429)	Patienten mit CVE (n=53)	Verstorbene n (n=232)	P-Wert
<b>Alter</b>	80.7 $\pm$ 7.7	80.2 $\pm$ 7.4	83.0 $\pm$ 5.3	81.9 $\pm$ 8.2	0.002
<b>Body Mass Index (BMI)</b>	26.2 $\pm$ 4.9	26.6 $\pm$ 4.9	26.4 $\pm$ 4.7	25.6 $\pm$ 5.3	0.06
<b>weibl. Geschlecht</b>	527 (53.5)	239 (55.7)	27 (50.9)	119 (51.3)	0.49
<b>STS- Score</b>	5.7 $\pm$ 4.4	4.5 $\pm$ 2.9	6.4 $\pm$ 4.1	7.5 $\pm$ 5.5	<0.001
<b>Bluthochdruck</b>	848 (86.1)	354 (82.5)	46 (86.8)	200 (86.2)	0.43
<b>Diabetes mellitus</b>	245 (24.9)	104 (24.2)	9 (17.0)	67 (28.9)	0.15
<b>peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</b>	117 (11.9)	38 (8.9)	7 (13.2)	39 (16.8)	<0.001
<b>Chronische Lungenerkrankung</b>	132 (13.4)	48 (11.2)	9 (17.0)	39 (16.8)	0.09
<b>Vorliegen eines Malignoms</b>	187 (19.0)	85 (19.8)	7 (13.2)	62 (26.7)	0.04
<b>CVE in der Vorgeschichte</b>	116 (11.8)	40 (9.3)	13 (24.5)	38 (16.4)	0.001

<b>Myokardinfarkt in der Vorgeschichte</b>	140 (14.2)	53 (12.4)	8 (15.1)	42 (18.1)	0.13
<b>Bypass – OP in der Vorgeschichte</b>	105 (10.7)	54 (12.6)	7 (13.2)	27 (11.6)	0.90
<b>Herzkatheter in der Vorgeschichte</b>	360 (36.6)	150 (35.0)	22 (41.5)	89 (38.4)	0.49
<b>chronisches Nierenversagen</b>	441 (44.8)	171 (39.9)	25 (47.2)	138 (59.5)	<0.001
<b>Dialysepflichtigkeit</b>	59 (6.0)	17 (3.9)	3 (5.7)	23 (9.9)	0.009
<b>NYHA Klassifikation</b>					<0.001
I	117 (11.9)	83 (19.4)	5 (9.4)	20 (8.6)	
II	271 (27.5)	142 (33.1)	18 (33.9)	60 (25.9)	
III	499 (50.7)	166 (38.7)	27 (50.9)	118 (50.9)	
IV	98 (9.9)	38 (8.9)	3 (5.7)	34 (14.7)	
<b>Vorhofflimmern bei Aufnahme</b>	295 (30.4)	104 (24.2)	14 (26.9)	96 (42.1)	<0.001
<b>Mehrgefäß – Koronare Herzkrankheit</b>	402 (40.8)	174 (40.6)	26 (49.1)	108 (46.6)	0.22
<b>Echokardiographische- und MDCT-Messungen</b>					
<b>Aortenklappen-fläche in cm<sup>2</sup></b>	0.7±0.2	0.7±0.2	0.7±0.1	0.7±0.2	0.29
<b>Linksventrikuläre Pumpfunktion</b>					<0.001
<b>normal</b>	592 (60.1)	281 (65.5)	34 (64.2)	106 (45.7)	

<b>leicht</b>	146 (14.8)	67 (15.6)	7 (13.2)	39 (16.8)	
<b>beeinträchtigt</b>					
<b>moderat</b>	182 (18.5)	63 (14.7)	8 (15.1)	58 (25.0)	
<b>beeinträchtigt</b>					
<b>schwer</b>	65 (6.6)	18 (4.2)	4 (7.6)	29 (12.5)	
<b>beeinträchtigt</b>					
<b>Annulusfläche in mm<sup>2</sup></b>	450±90	440±90	460±90	460±100	0.19
<b>Annulusperimeter in mm</b>	75.5±13.5	74.1±15.1	74.61±17.	76.96±11.9	0.07
<b>minimaler Durchmesser in mm</b>	20.9±3.0	20.7±3.2	20.8±2.9	21.0±3.2	0.56
<b>maximaler Diameter in mm</b>	26.9±3.5	26.7±3.7	27.4±3.0	27.2±3.3	0.18
<b>effektiver Diameter in mm</b>	23.9±2.8	23.7±3.1	24.1±2.6	24.1±2.7	0.25
<b>in mm</b>					
<b>Area cover index in %</b>	17.2±13.5	21.1±13.3	18.1±11.3	17.6±14.0	0.006
<b>Schwere Aortenklappenverkalkung</b>	170 (17.3)	61 (14.2)	12 (22.6)	30 (12.9)	0.19
<b>Verkalkung der Aorta ascendens</b>	333 (40.0)	180 (49.2)	17 (43.6)	92 (47.4)	0.79

**Tabelle 2:** Baseline Charakteristika (Werte stellen Mittelwerte (SD) dar oder n (%); \* wurde definiert als: kein, milde, moderate und schwere. CVE= clinical relevant cerebrovascular event; NYHA= New York Heart Association; STS= Society of Thoracic Surgeons.

	Total (n=985)	Patienten (n=429)	Patienten mit ohne CVE (n=53)	Verstorben CVE (n=232)	P- Wert
<b>prozedurale Charakteristika</b>					
<b>Prothesentyp</b>					
<b>Sapien XT</b>	349 (35.4)	218 (50.8)	18 (34.0)	82 (35.3)	<0.001
<b>Sapien S3</b>	238 (24.2)	1 (0.2)	7 (13.2)	41 (17.7)	
<b>CoreValve</b>	356 (36.1)	208 (48.5)	25 (47.2)	99 (42.7)	
<b>Lotus</b>	42 (4.3)	2 (0.5)	3 (5.7)	10 (4.3)	
<b>Prothesengröße</b>					
<b>21 mm</b>	3 (0.3)	2 (0.5)	0 (0)	1 (0.4)	0.01
<b>23 mm</b>	236 (24.0)	58 (13.5)	13 (24.5)	51 (22.0)	
<b>25 mm</b>	6 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>26 mm</b>	396 (40.2)	202 (47.1)	17 (32.1)	87 (37.5)	
<b>27 mm</b>	18 (1.8)	2 (0.5)	0 (0)	6 (2.6)	
<b>29 mm</b>	301 (30.6)	152 (35.4)	23 (43.4)	80 (34.5)	
<b>31 mm</b>	25 (2.5)	13 (3.0)	0 (0)	7 (3.0)	
<b>Prädilatation</b>	891 (90.5)	416 (97.0)	49 (92.5)	203 (87.5)	<0.001
<b>durchgeführt</b>					
<b>Postdilatation</b>	209 (21.2)	108 (25.2)	17 (32.1)	66 (28.5)	0.43
<b>durchgeführt</b>					
<b>TAVI in Bioprothese</b>	55 (5.6)	18 (4.2)	3 (5.7)	14 (6.1)	0.47
<b>TAVI in TAVI</b>	21 (2.1)	10 (2.3)	1 (1.9)	9 (3.9)	0.48
<b>Prothesen</b>	12 (1.2)	3 (0.7)	0 (0)	7 (3.0)	0.07
<b>Repositionierung</b>					

<b>Periprozedurale</b>					0.002
<b>Antikoagulation</b>					
<b>Bivalirudin</b>	351 (35.7)	229 (53.4)	22 (41.5)	92 (39.8)	
<b>Unfraktioniertes</b>	633 (64.3)	200 (46.6)	31 (58.5)	139 (60.2)	
<b>Heparin</b>					
<b>Medikamentöse Therapie bei Entlassung</b>					
<b>antithrombotische</b>					
					<0.001
<b>Therapie</b>					
<b>dual</b>	571 (58.0)	284 (66.2)	32 (60.4)	113 (48.7)	
<b>einzel</b>	176 (17.9)	64 (14.9)	13 (24.5)	38 (16.4)	
<b>orale</b>	307 (31.2)	108 (25.2)	10 (18.9)	82 (35.3)	0.007
<b>Antikoagulation</b>					

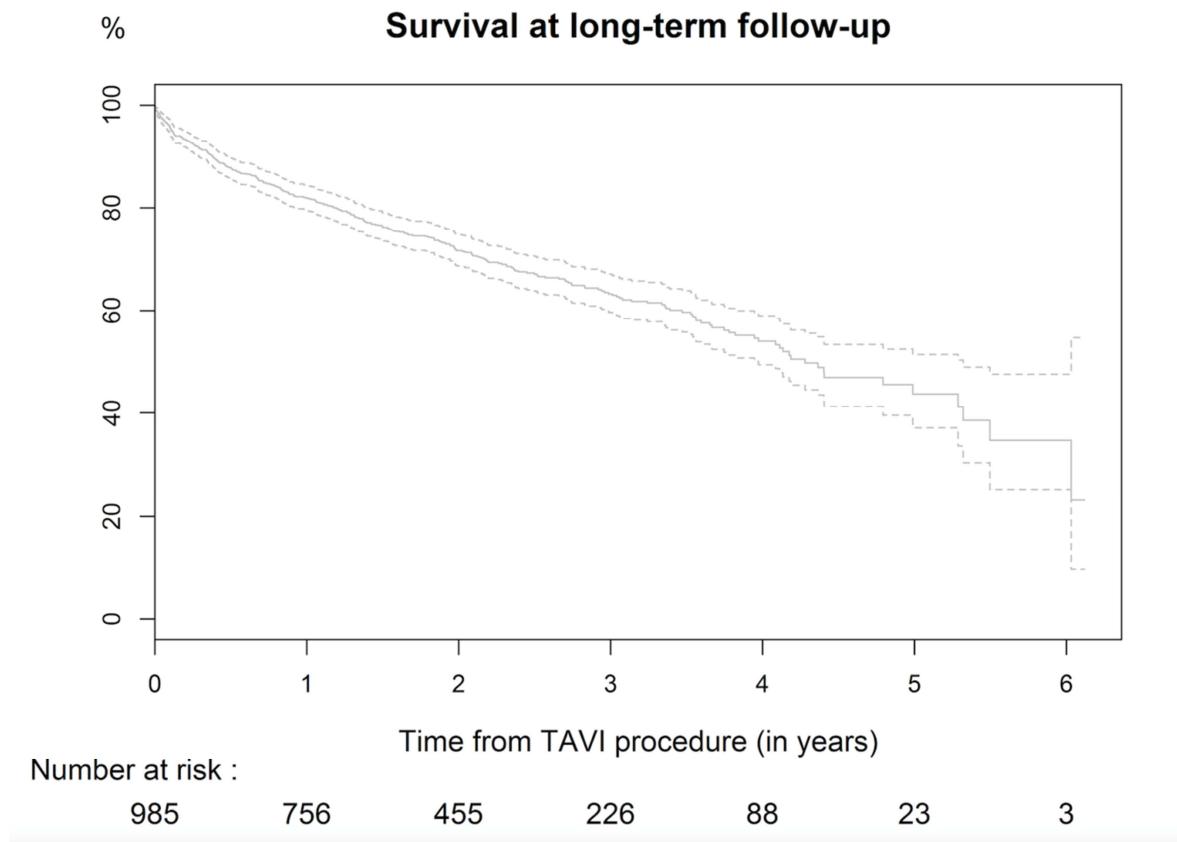
**Tabelle 3:** prozedurale Charakteristika und Therapie bei Entlassung (Werte entsprechen Mittelwerten (SD) oder n (%); TAVI = transcatheter aortic valve implantation)

## 4.1. Outcomes

Der mittlere Follow – Up Zeitpunkt betrug 838 Tage, das 95% Konfidenzintervall (CI) lag bei 807 – 892. Das klinische Outcome nach 30 Tagen sowie Art und Häufigkeit periprozeduraler Komplikationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Die kumulative Gesamt mortalität nach 30 Tagen, 1 -, 2 -, und 4 – Jahren betrug 3.8%, 18.2%, 28.4, sowie 46.1% (Abbildung 15). In einer multivariaten Analyse waren eine cerebrovaskuläre Komplikation in der Vorgeschichte (Hazard Ratio, 1.60, 95% CI 1.17 – 2.19), eine orale Antikoagulation zum Zeitpunkt der Entlassung (Hazard Ratio, 1.36, 95% CI 1.05 – 1.76), sowie ein Patientenalter >80 Jahre (Hazard Ratio, 1.02, 95% CI 1.00 – 1.04) unabhängig mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko 4 Jahre nach dem ersten Eingriff assoziiert.

	Total (n=985)	Patienten ohne CVE (n=429)	Patienten mit CVE (n=53)	Verstorben (n=232)	P-Wert
<b>akute periprozedurale Komplikationen</b>					
<b>Konversion zu SAVR</b>	4 (0.4)	2 (0.5)	0 (0)	2 (0.9)	0.72
<b>Prothesendislokation</b>	20 (2.0)	9 (2.1)	1 (1.9)	10 (4.3)	0.24
<b>Reanimation</b>	22 (2.2)	5 (1.2)	1 (1.9)	12 (5.2)	0.006
<b>Annulusruptur</b>	3 (0.3)	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.9)	0.43
<b>Signifikantes PVL</b>	110 (11.2)	56 (13.1)	9 (17.0)	41 (17.7)	0.24
<b>30 - Tages Outcome</b>					
<b>Neu aufgetretenes</b>	23 (2.3)	15 (3.5)	1 (1.9)	6 (2.6)	0.83
<b>Vorhofflimmern</b>					
<b>neu aufgetretener LBBB</b>	237 (24.1)	130 (30.3)	15 (28.3)	52 (22.4)	0.09
<b>neu aufgetretene</b>	185 (18.8)	73 (17.0)	12 (22.6)	49 (21.1)	0.30
<b>Schrittmacherpflichtigkeit</b>					
<b>VARC-2 major Blutung</b>	159 (16.1)	55 (12.8)	17 (32.1)	56 (24.1)	<0.001
<b>VARC-2 major</b>	114 (11.6)	61 (14.2)	9 (17.0)	30 (12.9)	0.69
<b>Gefäßkomplikationen</b>					

**Tabelle 4:** 30 Tages Outcome und periprozedurale Komplikationen (Werte entsprechen Mittelwerten (SD) und n (%); VARC= Valve Academic Research Consortium; SAVR= Surgical aortic valve replacement. \* innerhalb der ersten 3 Monate nach TAVI)



**Abbildung 15:** Überlebenskurven bei Langzeit – Follow – Up

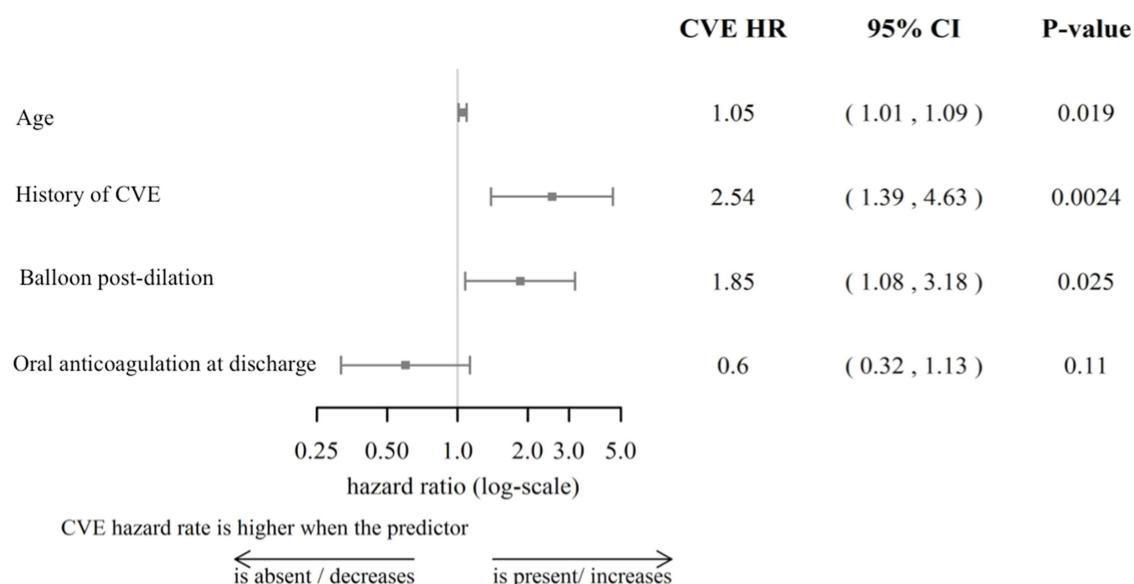
## 4.2. Zeitpunkt, Inzidenz und Art der cerebrovaskulären Komplikationen

Insgesamt 59 Patienten (kumulative Inzidenz 5.9%) erlitten im Verlauf eine cerebrovaskuläre Komplikation. Von diesen 59 Patienten waren 53 zum Zeitpunkt des 2 – Jahres Follow – Up noch am Leben. 14 Patienten (23.7%) erlitten einen CVE innerhalb der ersten 24 Stunden nach Eingriff, 17 Patienten (28.8%) in einem Zeitraum von 2 Tagen bis 30 Tage nach Eingriff und 28 Patienten (47.5%) später als 30 Tage nach TAVI. Von den Patienten, bei denen eine Ballon post – Dilatation durchgeführt wurde, erlitten 20 eine cerebrovaskuläre Komplikation. 4 der Patienten (20%) erlitten die Komplikation innerhalb von 24 Stunden nach Eingriff, 4 Patienten (20%) innerhalb eines Zeitraumes von 2 Tagen bis 30 Tagen, sowie 12 der Patienten (60%) später als 30 Tage. Der Großteil der CVEs (88.1%) war ischämischer Genese.

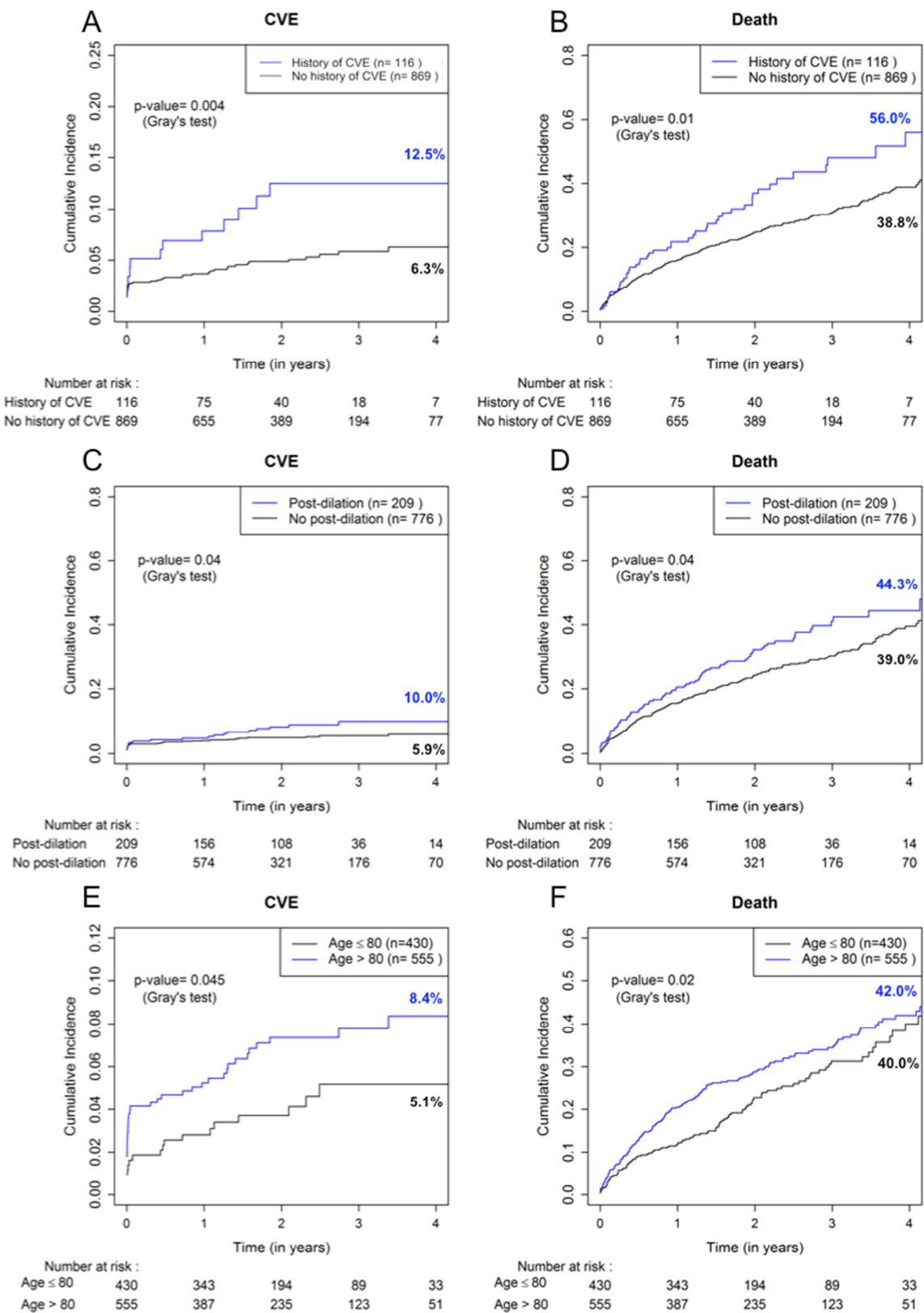
Die Verteilung der Schweregrade der cerebrovaskulären Komplikationen ergab sich wie folgt: 17.0% TIA, 30.5% non – disabling Stroke und 52.5% disabling Stroke.

### 4.3. Prädiktoren zerebrovaskulärer Komplikationen

In einer univariaten Analyse zeigten sich Alter, CVE in der Vorgeschichte, der STS – Score sowie Ballon post – Dilatation als signifikante Prädiktoren für cerebrovaskuläre Komplikationen (siehe Tabelle 5). Nach multivariaten Analysen ergaben sich das Patientenalter ( $p=0.019$ ), CVE in der Vorgeschichte ( $p<0.001$ ) und eine Ballon post – Dilatation ( $p=0.025$ ) als unabhängige Prädiktoren für cerebrovaskuläre Komplikationen (siehe Abbildung 17). Teilt man die Patienten in Untergruppen gemäß des Vorliegens eines der drei Faktoren ein, so ergeben sich die kumulativen Inzidenzen für CVE und Mortalität gemäß Abbildung 16.



**Abbildung 16:** unabhängige Prädiktoren cerebrovaskulärer Komplikationen; HR = Hazard Ratio; CI = Konfidenzintervall



**Abbildung 17:** kumulative Inzidenzen von CVEs und Mortalität entsprechend der Subgruppen A/B (Patienten mit/ohne CVE in der Vorgeschichte), C/D (Patienten mit/ohne post – Dilatation), sowie E/F (Patienten älter oder jünger als 80 Jahre)

	Hazard- ratio	95% CI	95% CI	p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
<b>Alter</b>	1.05	1.01	1.10	0.019
<b>BMI</b>	1.00	0.95	1.06	0.905
<b>weibliches Geschlecht</b>	0.87	0.52	1.45	0.598
<b>STS- score</b>	1.55	1.05	2.26	0.026
<b>Bluthochdruck</b>	1.29	0.59	2.84	0.527
<b>Diabetes mellitus</b>	0.70	0.36	1.34	0.284
<b>pAVK</b>	1.27	0.60	2.68	0.531
<b>chronische Lungenerkrankung</b>	1.25	0.61	2.54	0.541
<b>Malignome</b>	0.58	0.26	1.27	0.174
<b>CVE in der Vorgeschichte</b>	2.53	1.39	4.63	0.002
<b>Myokardinfarkt in der</b> <b>Vorgeschichte</b>	1.16	0.57	2.35	0.686
<b>Bypass – OP in der</b> <b>Vorgeschichte</b>	1.07	0.49	2.35	0.871
<b>Herzkatheteruntersuchung in</b> <b>der Vorgeschichte</b>	1.42	0.85	2.37	0.182
<b>chronisches Nierenversagen</b>	1.21	0.73	2.02	0.468
<b>Dialysepflichtigkeit</b>	0.92	0.29	2.94	0.889
<b>NYHA I</b>	2.01	0.76	5.34	0.161
<b>NYHA II</b>	1.70	0.66	4.40	0.275
<b>NYHA III</b>	1.20	0.32	4.50	0.782
<b>Vorhofflimmern</b>	0.98	0.55	1.74	0.939
<b>Mehrgefäß - KHK</b>	1.34	0.80	2.23	0.263
<b>Fläche der Aortenklappe</b>	0.44	0.07	2.89	0.395

<b>linksventrikuläre EF leicht eingeschränkt</b>	0.96	0.46	1.98	0.907
<b>linksventrikuläre EF mittelgradig eingeschränkt</b>	0.74	0.34	1.58	0.436
<b>Linksventrikuläre EF schwer eingeschränkt</b>	1.18	0.42	3.31	0.756
<b>Annulus - Fläche</b>	1.10	0.82	1.47	0.529
<b>Annulus - Perimeter</b>	0.10	0.98	1.02	0.841
<b>minimaler Annulus - Diameter</b>	1.00	0.90	1.09	0.847
<b>maximaler Annulus - Diameter</b>	1.05	0.96	1.14	0.322
<b>effektiver Diameter</b>	1.03	0.93	1.14	0.617
<b>Area cover index</b>	0.99	0.97	1.01	0.433
<b>schwere Verkalkung der Aorta</b>	1.58	0.87	2.88	0.137
<b>Verkalkung der Aorta</b>	1.37	0.75	2.47	0.304
<b>ascendens</b>				
<b>Lotus - Prothese</b>	1.40	0.42	4.68	0.584
<b>Sapien XT</b>	0.88	0.50	1.56	0.658
<b>Sapien S3</b>	0.55	0.23	1.28	0.162
<b>Prothesengröße 25-27 mm</b>	0.58	0.30	1.13	0.108
<b>Prothesengröße 29-31 mm</b>	0.92	0.48	1.74	0.790
<b>Prädilatation</b>	1.14	0.41	3.17	0.798
<b>Postdilation</b>	1.85	1.08	3.18	0.025
<b>TAVI in Bioprothese</b>	0.97	0.31	3.11	0.964
<b>TAVI in TAVI</b>	0.78	0.11	5.64	0.806
<b>periprozedurale</b>	0.86	0.51	1.44	0.561
<b>Antikoagulation</b>				

<b>Prothesendislokation</b>	0.92	0.13	6.62	0.931
<b>Reanimationspflichtigkeit</b>	0.92	0.13	6.68	0.938
<b>PVL</b>	1.61	0.81	3.18	0.173
<b>orale Antikoagulation bei</b>	0.60	0.32	1.13	0.113
<b>Entlassung</b>				
<b>neu aufgetretenes</b>	1.29	0.32	5.31	0.721
<b>Vorhofflimmern</b>				
<b>neu aufgetretener LBBB</b>	1.11	0.63	1.96	0.722
<b>neue</b>	1.13	0.60	2.13	0.706
<b>Schrittmacherpflichtigkeit</b>				
<b>VARC-2 major</b>	1.29	0.64	2.64	0.478

### Gefäßkomplikationen

**Tabelle 5:** Regressionsanalyse ursachenspezifischer Hazards – univariate Analysen für das Auftreten von CVEs (BMI= Body Mass Index; CI= Konfidenzintervall; CVE= cerebrovaskulärer Komplikation NYHA= New York Heart Association; VARC= Valve Academic Research Consortium)

## 5. Diskussion

Die Hauptergebnisse dieser Studie sind:

- Das Auftreten klinisch relevanter CVEs nach einem TAVI – Eingriff ist nach wie vor häufig und fast 50% von ihnen treten später als einen Monat nach dem Eingriff auf.
- Neben dem Patientenalter und cerebrovaskulären Komplikationen in der Vorgeschichte wurde die Ballon Post – Dilatation, ein prozedurbezogener Faktor, als unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Risiko cerebrovaskulärer Ereignisse mittelfristig nach TAVI festgestellt.
- Ein CVE in der Vorgeschichte, das Patientenalter sowie die Post – Dilatation konnten als unabhängige Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit 4 Jahre nach TAVI identifiziert werden.

Obwohl diese Kohorte mit 985 Patienten frühe und späte Erfahrungen eines einzelnen Untersuchungszentrums sowie die Anwendung einer Vielzahl an Klappenprothesen vereint, ist die Gesamtinzidenz klinisch relevanter CVEs mit 4.2% nach einem Jahr und 5.7% nach zwei Jahren unter den niedrigsten bisher publizierten Werten (teilweise bis zu 12%) (Kodali, Williams et al. 2012). In Übereinstimmung mit aktuellen Ergebnissen treten 50% der cerebrovaskulären Komplikationen später als einen Monat nach dem Eingriff auf (Nombela-Franco, Webb et al. 2012, Stortecky, Windecker et al. 2012) und ca. 88% der Fälle sind ischämischer Genese. Die Genese cerebraler Embolien nach TAVI ist multifaktoriell und beinhaltet sowohl prozedurale Faktoren wie Interaktionen zwischen der Klappenprothese und der nativen Aortenklappe, Prothesendislokation bzw. – embolisation (Nombela-Franco, Webb et al. 2012), Implantation von zwei Klappenprothesen (Tchetché, Farah et al. 2014), Implantation einer ballonexpandierbaren Prothese ohne vorhergehende Ballonvalvuloplastie (Bijuklic, Haselbach et al. 2015), oder auch die Erfahrung des TAVI – Teams (Auffret, Regueiro et al. 2016) und patientenbezogene Faktoren wie neu aufgetretenes Vorhofflimmern (Auffret, Regueiro et al. 2016), fortgeschrittenes Alter (Tchetché, Farah et al. 2014), chronische Niereninsuffizienz, weibliches Geschlecht. Einen wichtigen prozeduralen Faktor, welcher häufig als Prädiktor für das frühe Auftreten von cerebrovaskulären Komplikationen nachgewiesen werden konnte, stellt die Ballon Post – Dilatation nach der Implantation der künstlichen Klappenprothese dar (Nombela-Franco, Webb et al. 2012, Hahn, Pibarot et al. 2014).

Die Post – Dilatation wird vornehmlich durchgeführt um Klappenprothesen, welche nicht vollständig aufgedehnt sind, zu korrigieren, mit dem Ziel der Reduktion einer möglichen peri-prothetischen Regurgitation. Ergebnisse aus Studien, welche Patienten einschlossen, die eine ballonexpandierbare Klappenprothese erhielten, suggerieren ein 2 bis 6 – Fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von CVEs innerhalb von 30 Tagen nach TAVI nach der Durchführung der Post – Dilatation bei diesen Patienten. Fast 80% der Fälle traten innerhalb von 24 Stunden nach dem Eingriff auf (Nombela-Franco, Rodes-Cabau et al. 2012, Hahn, Pibarot et al. 2014). Da die Notwendigkeit einer Post – Dilatation vom Grad der Verkalkung der nativen Aortenklappe abhängig ist, könnte die Absprengung von kalzifizierten Zelltrümmern und/oder von Gewebe der nativen Aortenklappe, vermutlich als Folge der zusätzlichen mechanischen Manipulation, die zugrundeliegende Ursache früher CVEs darstellen (Kahlert, Al-Rashid et al. 2012, Van Mieghem, Schipper et al. 2013) . Wesentlich kontroverser stellt sich der Einfluss der Ballon Post – Dilatation auf das mittelfristige CVE – Risiko dar. Barbanti et al. veröffentlichten ähnliche CVE – Raten für den Zeitraum von einem Jahr nach TAVI mit oder ohne Post – Dilatation (4.2% vs. 4.8%) (Barbanti, Petronio et al. 2014). Ebenso konnten Hahn et al. keine Unterschiede der Schlaganfall – Raten für den Zeitraum von einem Jahr nach dem Eingriff mit oder ohne Post – Dilatation nachweisen (6.8% vs. 5.5%, p=0.2) (Hahn, Pibarot et al. 2014). Andererseits berichteten Nombela – Franco et al. von kumulativen 1- Jahres CVE – Raten von 13.6% mit Post – Dilatation im Vergleich zu 4.6% ohne in einer kleinen Patientenkollektiv sowie von einem 2 – fach höheren kumulativen Gesamtrisiko für einen Schlaganfall der Post – Dilatations – Gruppe in einer größeren Kohorte von TAVI – Patienten mit Implantation verschiedener Klappenprothesen (Nombela-Franco, Rodes-Cabau et al. 2012, Nombela-Franco, Webb et al. 2012). In dieser Studie erhöhte die Anwendung der Ballon Post – Dilatation nach TAVI das langfristige CVE – Risiko um das Zweifache, mit einer kumulativen 4 – Jahres Inzidenz von 10.0% mit und 5.9% ohne Post – Dilatation (p=0.04). Verschiedene Ursachen können hierfür in Frage kommen, um diese Ergebnisse zu erklären. Eine Ursache könnte sein, dass die durch die Post – Dilatation hervorgerufene Deformation beziehungsweise Beschädigung der Klappensegel in Kombination mit hämodynamischen Faktoren (low – flow aufgrund schwer eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion oder lokalen Flussturbulenzen aufgrund einer mangelnden Aufdehnung oder einer Deformation der Klappenprothese)(Roudaut, Serri et al. 2007) das Risiko einer Thrombose der Klappenprothese erhöht (De Marchena, Mesa et al. 2015, De Backer, Ihlemann et al. 2016).

Des Weiteren könnten die Aktivierung der Gerinnungskaskade und der Blutplättchen durch den mechanischen Aspekt des TAVI – Eingriffs, entzündliche Effekte durch das Material der Prothese, sowie die Scherkräfte bei Wiederherstellung der Klappenhämodynamik, eine weitere Erklärung liefern (Becker, Eisenberg et al. 2001). Tatsächlich kann anhand histologischer Daten in 90% der Fälle Thrombusmaterial nachgewiesen werden (Schmidt, Akdag et al. 2016). Auch die Verdickung der Klappensegel, welche bei ca. 10% der asymptomatischen Patienten innerhalb der ersten Woche nach Eingriff mit Implantation einer ballonexpandierbaren Klappenprothese mittels MDCT – Scan nachgewiesen werden konnte, bildete sich unter einer Antikoagulation mit Vitamin K – Antagonisten zurück (Pache, Schoechlin et al. 2016). Der Großteil der dokumentierten Fälle mit einer Thrombosierung der Klappenprothese treten in einem mittleren Zeitraum von 180 Tagen nach TAVI auf (Tay, Gurvitch et al. 2011, Kodali, Thourani et al. 2016, Pache, Schoechlin et al. 2016). In den kürzlich veröffentlichten 1 – Jahres Ergebnissen der randomisierten CHOICE – Studie konnte eine direkte Assoziation zwischen einer Thrombose der Bioprothese und CVE – Raten gezeigt werden. Eine suspekte Thrombose der Bioprothese wurde bei 3.4% der Patienten, nach Implantation einer ballonexpandierbaren Klappenprothese nachgewiesen, was zu einer 2.5 – Fach höheren CVE – Rate der Patienten mit ballonexpandierbarer Klappenprothese im Vergleich zu Patienten mit selbstexpandierbarer Klappenprothese führte (9.1% vs. 3.4%) (Abdel-Wahab, Neumann et al. 2015). In der vorliegenden Studie hatten nur zwei Patienten mit cerebrovaskulären Komplikationen auch eine mögliche Thrombose der Klappenprothese, und es konnte keine Verbindung zwischen dem Typ der Klappenprothese und dem CVE – Risiko beobachtet werden. Andererseits war die Einnahme von oralen Antikoagulantien (OACs) bei Entlassung in dieser Studie mit einer Reduktion des CVE – Risikos von 40% (HR 0.60, 0.32 – 1.13) assoziiert. Diese Beobachtung wurde bisher in keiner der anderen Studien mit Fokus auf das mittelfristige CVE – Risiko gezeigt (Nombela-Franco, Rodes-Cabau et al. 2012, Hahn, Pibarot et al. 2014). Unterschiede in der Studienpopulation, in der Dokumentation der Ergebnisse sowie die Heterogenität der Population in den Studien mit Fokus auf das mittelfristige CVE – Risiko könnten eine Erklärung dieser Diskrepanzen darstellen. Eine andere Ursache der Thrombembolisierungen könnte die unvollständige Endothelialisierung der Bioprothese sein.

Obwohl sich das Design der Transkatheter – Bioprothesen im Verlauf der letzten Jahre signifikant verbessert hat (Jochheim, Zadrozny et al. 2015), könnten freie Bereiche zwischen der Prothese und der nativen Aortenklappe (manifest als paravalvuläres Leck) das Risiko eines abnormen Blutfluss – Musters erhöhen. Allerdings gab es in der vorliegenden Studie keine Assoziation zwischen PVL und dem Auftreten von CVEs, obwohl dies in einer kleineren früheren Studie als möglicher Mechanismus gezeigt werden konnte (Hahn, Pibarot et al. 2014). Angesichts der Tatsache, dass TAVI – Patienten älter sind, sind unabhängige Prädiktoren eines mittelfristigen CVE – Risikos, wie ein fortschreitendes Alter und andere Kofaktoren wie chronisches oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern, vorstellbar. In der Allgemeinbevölkerung steigt die Prävalenz des Schlaganfalls mit dem Alter und erreicht einen Wert von 16% unter den 80 – Jährigen (Mozaffarian, Benjamin et al. 2015).

## 5.1. Limitationen der Studie

Erstens stellt die EVERY – TAVI Studie die Erfahrungswerte eines einzelnen Untersuchungszentrums dar, was möglicherweise zu einer Verzerrung der hier dargestellten Ergebnisse geführt haben könnte. Zweitens, obwohl die Probandenzahl groß genug ist (n=985) um zuverlässig die Inzidenz der CVEs zu detektieren, wurden die cerebrovaskulären Komplikationen durch keine Event Adjudizierung begutachtet. Drittens könnten einige seltene Komplikationen unterrepräsentiert sein. Ein Beispiel: Die Rate an neu aufgetretenem Vorhofflimmern war mit 2.3% niedriger als in Veröffentlichungen anderer Gruppen (Furuta, Lellouche et al. 2016), womöglich in Ermangelung eines routinemäßigen EKG – Monitorings beim Follow – Up. Weiterhin wurde die Compliance der Medikamenteneinnahme während des mittelfristigen Follow – Ups nicht überprüft. Schlussendlich wurde auch das Auftreten einer Thrombose der Bioprothese nicht systematisch untersucht.

## **6. Zusammenfassung**

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das Auftreten cerebrovaskulärer Komplikationen nach TAVI nach wie vor häufig ist. Des Weiteren konnten sowohl das Patientenalter wie auch CVEs in der Vorgeschichte und die Ballon Post – Dilatation als einziger prozedur – bezogener Faktor als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten cerebrovaskulärer Komplikationen im mittelfristigen Verlauf nach TAVI identifiziert werden.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F. J. Neumann, T. Kurz, R. Tolg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schafer, M. El-Mawardy, G. Richardt and C. investigators (2014). "Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial." *JAMA* **311**(15): 1503-1514.
2. Abdel-Wahab, M., F. J. Neumann, J. Mehilli, C. Frerker, D. Richardt, M. Landt, J. Jose, R. Toelg, K. H. Kuck, S. Massberg, D. R. Robinson, M. El-Mawardy, G. Richardt and C. Investigators (2015). "1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial." *J Am Coll Cardiol* **66**(7): 791-800.
3. Adams, D. H., J. J. Popma, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, J. S. Coselli, G. M. Deeb, T. G. Gleason, M. Buchbinder, J. Hermiller, Jr., N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. Heiser, W. Merhi, G. Zorn, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Conte, B. Maini, M. Mumtaz, S. Chenoweth, J. K. Oh and U. S. C. C. Investigators (2014). "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis." *N Engl J Med* **370**(19): 1790-1798.
4. Al-Najafi, S., F. Sanchez and S. Lerakis (2016). "The Crucial Role of Cardiac Imaging in Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): Pre- and Post-procedural Assessment." *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **18**(12): 70.
5. Anjan, V. Y., H. C. Herrmann, P. Pibarot, W. J. Stewart, S. Kapadia, E. M. Tuzcu, V. Babaliaros, V. H. Thourani, W. Y. Szeto, J. E. Bavaria, S. Kodali, R. T. Hahn, M. Williams, D. C. Miller, P. S. Douglas and M. B. Leon (2016). "Evaluation of Flow After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow Aortic Stenosis: A Secondary Analysis of the PARTNER Randomized Clinical Trial." *JAMA Cardiol* **1**(5): 584-592.
6. Athappan, G., R. D. Gajulapalli, P. Sengodan, A. Bhardwaj, S. G. Ellis, L. Svensson, E. M. Tuzcu and S. R. Kapadia (2014). "Influence of transcatheter aortic valve replacement strategy and valve design on stroke after transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and systematic review of literature." *J Am Coll Cardiol* **63**(20): 2101-2110.
7. Auffret, V., A. Regueiro, M. Del Trigo, O. Abdul-Jawad Altisent, F. Campelo-Parada, O. Chiche, R. Puri and J. Rodes-Cabau (2016). "Predictors of Early Cerebrovascular Events in Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement." *J Am Coll Cardiol* **68**(7): 673-684.

8. Barbanti, M., A. S. Petronio, D. Capodanno, F. Ettori, A. Colombo, F. Bedogni, F. De Marco, M. De Carlo, C. Fiorina, A. Latib, L. Testa, G. Bruschi, A. Poli, C. Giannini, S. Curello, D. Maffeo, C. Sgroi, P. Martina, S. Gulino, M. Patane, Y. Ohno, G. F. Attizzani, S. Imme, S. Cannata, A. Gentili, A. Rossi and C. Tamburino (2014). "Impact of balloon post-dilation on clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement with the self-expanding CoreValve prosthesis." *JACC Cardiovasc Interv* **7**(9): 1014-1021.
9. Baumgartner, H. (2017). "The 2017 ESC/EACTS guidelines on the management of valvular heart disease : What is new and what has changed compared to the 2012 guidelines?" *Wien Klin Wochenschr.*
10. Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. Iung, C. M. Otto, P. A. Pellikka, M. Quinones, E. American Society of and E. European Association of (2009). "Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice." *J Am Soc Echocardiogr* **22**(1): 1-23; quiz 101-102.
11. Becker, R. C., P. Eisenberg and A. G. Turpie (2001). "Pathobiologic features and prevention of thrombotic complications associated with prosthetic heart valves: fundamental principles and the contribution of platelets and thrombin." *Am Heart J* **141**(6): 1025-1037.
12. Beohar, N., A. J. Kirtane, E. Blackstone, R. Waksman, D. Holmes, Jr., S. Minha, O. Alli, R. M. Suri, L. G. Svensson, M. Leon and S. Kodali (2016). "Trends in Complications and Outcomes of Patients Undergoing Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Replacement: Experience From the PARTNER Continued Access Registry." *JACC Cardiovasc Interv* **9**(4): 355-363.
13. Bijuklic, K., T. Haselbach, J. Witt, K. Krause, L. Hansen, R. Gehrckens, F. C. Riess and J. Schofer (2015). "Increased Risk of Cerebral Embolization After Implantation of a Balloon-Expandable Aortic Valve Without Prior Balloon Valvuloplasty." *JACC Cardiovasc Interv* **8**(12): 1608-1613.
14. Blackstone, E. H., R. M. Suri, J. Rajeswaran, V. Babaliaros, P. S. Douglas, W. F. Fearon, D. C. Miller, R. T. Hahn, S. Kapadia, A. J. Kirtane, S. K. Kodali, M. Mack, W. Y. Szeto, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, M. R. Williams, J. J. Akin, M. B. Leon and L. G. Svensson (2015). "Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy." *Circulation* **131**(22): 1989-2000.
15. Bosmans, J., S. Bleiziffer, U. Gerckens, P. Wenaweser, S. Brecker, C. Tamburino, A. Linke and A. S. Investigators (2015). 'The Incidence and Predictors of Early- and Mid-Term Clinically Relevant Neurological Events After Transcatheter Aortic Valve Replacement in Real-World Patients." *J Am Coll Cardiol* **66**(3): 209-217.

16. Bouma, B. J., R. B. van Den Brink, J. H. van Der Meulen, H. A. Verheul, E. C. Cheriex, H. P. Hamer, E. Dekker, K. I. Lie and J. G. Tijssen (1999). "To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences." *Heart* **82**(2): 143-148.
17. Chakravarty, T., L. Sondergaard, J. Friedman, O. De Backer, D. Berman, K. F. Kofoed, H. Jilaihawi, T. Shiota, Y. Abramowitz, T. H. Jorgensen, T. Rami, S. Israr, G. Fontana, M. de Knecht, A. Fuchs, P. Lyden, A. Trento, D. L. Bhatt, M. B. Leon, R. R. Makkar, Resolve and S. Investigators (2017). "Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study." *Lancet* **389**(10087): 2383-2392.
18. Daneault, B., A. J. Kirtane, S. K. Kodali, M. R. Williams, P. Genereux, G. R. Reiss, C. R. Smith, J. W. Moses and M. B. Leon (2011). "Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review." *J Am Coll Cardiol* **58**(21): 2143-2150.
19. Dasi, L. P., H. Hatoum, A. Kheradvar, R. Zareian, S. H. Alavi, W. Sun, C. Martin, T. Pham, Q. Wang, P. A. Midha, V. Raghav and A. P. Yoganathan (2017). "On the Mechanics of Transcatheter Aortic Valve Replacement." *Ann Biomed Eng* **45**(2): 310-331.
20. De Backer, O., N. Ihlemann, N. T. Olsen, N. Vejlstrup and L. Sondergaard (2016). "Intracardiac echocardiography unveils large thrombus on a restenotic TAVR prosthesis more than 6 years after implantation." *Eur Heart J* **37**(28): 2271.
21. De Marchena, E., J. Mesa, S. Pomenti, Y. K. C. Marin, X. Marincic, K. Yahagi, E. Ladich, R. Kutz, Y. Aga, M. Ragosta, A. Chawla, M. E. Ring and R. Virmani (2015). "Thrombus formation following transcatheter aortic valve replacement." *JACC Cardiovasc Interv* **8**(5): 728-739.
22. Eleid, M. F. and D. R. Holmes, Jr. (2017). "Transcatheter Aortic Valve Replacement: State of the Art and Future Directions." *Annu Rev Med* **68**: 15-28.
23. Fink, N., A. Segev, R. Kornowski, A. Finkelstein, A. Assali, Z. Rozenbaum, H. Vaknin-Assa, A. Halkin, P. Fefer, J. Ben-Shoshan, E. Regev, M. Konigstein, K. Orvin, V. Guetta and I. M. Barbash (2017). "Balloon dilatation and outcome among patients undergoing trans-femoral aortic valve replacement." *Int J Cardiol* **230**: 537-541.
24. Freeman, M., M. Barbanti, D. A. Wood, J. Ye and J. G. Webb (2014). "Cerebral events and protection during transcatheter aortic valve replacement." *Catheter Cardiovasc Interv* **84**(6): 885-896.
25. Furuta, A., N. Lellouche, G. Mouillet, T. Dhanjal, M. Gilard, M. Laskar, H. Eltchaninoff, J. Fajadet, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, P. Leprince, A. Leuguier, A. Prat, J. L. Dubois-Rande and E. Teiger (2016). "Prognostic value of new onset atrial fibrillation after transcatheter aortic valve implantation: A FRANCE 2 registry substudy." *Int J Cardiol* **210**: 72-79.

26. Genereux, P., D. J. Cohen, M. Mack, J. Rodes-Cabau, M. Yadav, K. Xu, R. Parvataneni, R. Hahn, S. K. Kodali, J. G. Webb and M. B. Leon (2014). "Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement." *J Am Coll Cardiol* **64**(24): 2605-2615.
27. Genereux, P., D. J. Cohen, M. R. Williams, M. Mack, S. K. Kodali, L. G. Svensson, A. J. Kirtane, K. Xu, T. C. McAndrew, R. Makkar, C. R. Smith and M. B. Leon (2014). "Bleeding complications after surgical aortic valve replacement compared with transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER I Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valve)." *J Am Coll Cardiol* **63**(11): 1100-1109.
28. Genereux, P., J. G. Webb, L. G. Svensson, S. K. Kodali, L. F. Satler, W. F. Fearon, C. J. Davidson, A. C. Eisenhauer, R. R. Makkar, G. W. Bergman, V. Babaliaros, J. E. Bavaria, O. C. Velazquez, M. R. Williams, I. Hueter, K. Xu, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial." *J Am Coll Cardiol* **60**(12): 1043-1052.
29. Hahn, R. T., S. Kodali, P. Genereux and M. Leon (2014). "Paravalvular regurgitation following transcutaneous aortic valve replacement: predictors and clinical significance." *Curr Cardiol Rep* **16**(5): 475.
30. Hahn, R. T., P. Pibarot, J. Webb, J. Rodes-Cabau, H. C. Herrmann, M. Williams, R. Makkar, W. Y. Szeto, M. L. Main, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, S. Kapadia, J. Akin, T. McAndrew, K. Xu, M. B. Leon and S. K. Kodali (2014). "Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve)." *JACC Cardiovasc Interv* **7**(7): 781-789.
31. Jochheim, D., M. Zadrozny, H. Theiss, M. Baquet, F. Maimer-Rodrigues, A. Bauer, P. Lange, M. Greif, C. Kupatt, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg and J. Mehilli (2015). "Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." *EuroIntervention* **11**(2): 214-220.
32. Kahlert, P., F. Al-Rashid, P. Dottger, K. Mori, B. Plicht, D. Wendt, L. Bergmann, E. Kottenberg, M. Schlamann, P. Mummel, D. Holle, M. Thielmann, H. G. Jakob, T. Konorza, G. Heusch, R. Erbel and H. Eggebrecht (2012). "Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study." *Circulation* **126**(10): 1245-1255.
33. Kapadia, S., S. Agarwal, D. C. Miller, J. G. Webb, M. Mack, S. Ellis, H. C. Herrmann, A. D. Pichard, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, C. R. Smith, J. Rajeswaran, J. Ehrlinger, S. Kodali, R. Makkar, V. H. Thourani, E. H. Blackstone and M. B. Leon (2016). "Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves)." *Circ Cardiovasc Interv* **9**(9).

34. Kappetein, A. P., S. J. Head, P. Genereux, N. Piazza, N. M. van Mieghem, E. H. Blackstone, T. G. Brott, D. J. Cohen, D. E. Cutlip, G. A. van Es, R. T. Hahn, A. J. Kirtane, M. W. Krucoff, S. Kodali, M. J. Mack, R. Mehran, J. Rodes-Cabau, P. Vranckx, J. G. Webb, S. Windecker, P. W. Serruys and M. B. Leon (2012). "Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document." *Eur Heart J* **33**(19): 2403-2418.
35. Kodali, S., P. Pibarot, P. S. Douglas, M. Williams, K. Xu, V. Thourani, C. S. Rihal, A. Zajarias, D. Doshi, M. Davidson, E. M. Tuzcu, W. Stewart, N. J. Weissman, L. Svensson, K. Greason, H. Maniar, M. Mack, S. Anwaruddin, M. B. Leon and R. T. Hahn (2015). "Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards Sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes." *Eur Heart J* **36**(7): 449-456.
36. Kodali, S. K., V. H. Thourani and A. J. Kirtane (2016). "Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves." *N Engl J Med* **374**(16): 1591.
37. Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." *N Engl J Med* **366**(18): 1686-1695.
38. Kuck, K. H., H. Eggebrecht, A. Elsässer, C. Hamm, M. Haude, H. Ince, H. Katus, H. Möllmann, C. K. Naber, H. Schunkert, H. Thiele and N. Werner (2016). "Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI)." *Der Kardiologe* **10**(5): 282-300.
39. Leon, M. B., C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock and P. T. Investigators (2010). "Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." *N Engl J Med* **363**(17): 1597-1607.
40. Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu, J. G. Webb and P. Investigators (2016). "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* **374**(17): 1609-1620.

41. Mack, M. J., M. B. Leon, V. H. Thourani, R. Makkar, S. K. Kodali, M. Russo, S. R. Kapadia, S. C. Malaisrie, D. J. Cohen, P. Pibarot, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Blanke, M. R. Williams, J. M. McCabe, D. L. Brown, V. Babaliaros, S. Goldman, W. Y. Szeto, P. Genereux, A. Pershad, S. J. Pocock, M. C. Alu, J. G. Webb, C. R. Smith and P. Investigators (2019). "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." *N Engl J Med*.
42. Makkar, R. R., G. P. Fontana, H. Jilaihawi, S. Kapadia, A. D. Pichard, P. S. Douglas, V. H. Thourani, V. C. Babaliaros, J. G. Webb, H. C. Herrmann, J. E. Bavaria, S. Kodali, D. L. Brown, B. Bowers, T. M. Dewey, L. G. Svensson, M. Tuzcu, J. W. Moses, M. R. Williams, R. J. Siegel, J. J. Akin, W. N. Anderson, S. Pocock, C. R. Smith, M. B. Leon and P. T. Investigators (2012). "Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis." *N Engl J Med* **366**(18): 1696-1704.
43. Malaisrie, S. C., A. Idriss, J. D. Flaherty and A. Churyla (2016). "Transcatheter Aortic Valve Implantation." *Curr Atheroscler Rep* **18**(5): 27.
44. Marwan, M., N. Mekkhala, M. Goller, J. Rother, D. Bittner, A. Schuhbaeck, M. Hell, G. Muschiol, J. Kolwelter, R. Feyrer, C. Schlundt, S. Achenbach and M. Arnold (2018). "Leaflet thrombosis following transcatheter aortic valve implantation." *J Cardiovasc Comput Tomogr* **12**(1): 8-13.
45. Mastoris, I., M. M. Schoos, G. D. Dangas and R. Mehran (2014). "Stroke after transcatheter aortic valve replacement: incidence, risk factors, prognosis, and preventive strategies." *Clin Cardiol* **37**(12): 756-764.
46. Miller, D. C., E. H. Blackstone, M. J. Mack, L. G. Svensson, S. K. Kodali, S. Kapadia, J. Rajeswaran, W. N. Anderson, J. W. Moses, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, M. B. Leon, C. R. Smith, P. T. Investigators, Patients, P. S. S. W. Group and C. Executive (2012). "Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial." *J Thorac Cardiovasc Surg* **143**(4): 832-843 e813.
47. Mozaffarian, D., E. J. Benjamin, A. S. Go, D. K. Arnett, M. J. Blaha, M. Cushman, S. de Ferranti, J. P. Despres, H. J. Fullerton, V. J. Howard, M. D. Huffman, S. E. Judd, B. M. Kissela, D. T. Lackland, J. H. Lichtman, L. D. Lisabeth, S. Liu, R. H. Mackey, D. B. Matchar, D. K. McGuire, E. R. Mohler, 3rd, C. S. Moy, P. Muntner, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, G. Nichol, L. Palaniappan, D. K. Pandey, M. J. Reeves, C. J. Rodriguez, P. D. Sorlie, J. Stein, A. Towfighi, T. N. Turan, S. S. Virani, J. Z. Willey, D. Woo, R. W. Yeh, M. B. Turner, C. American Heart Association Statistics and S. Stroke Statistics (2015). "Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association." *Circulation* **131**(4): e29-322.

48. Nazif, T. M., J. M. Dizon, R. T. Hahn, K. Xu, V. Babaliaros, P. S. Douglas, M. F. El-Chami, H. C. Herrmann, M. Mack, R. R. Makkar, D. C. Miller, A. Pichard, E. M. Tuzcu, W. Y. Szeto, J. G. Webb, J. W. Moses, C. R. Smith, M. R. Williams, M. B. Leon, S. K. Kodali and P. P. Office (2015). "Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscatheter Valves) trial and registry." *JACC Cardiovasc Interv* **8**(1 Pt A): 60-69.
49. Nazif, T. M., M. R. Williams, R. T. Hahn, S. Kapadia, V. Babaliaros, J. Rodes-Cabau, W. Y. Szeto, H. Jilaihawi, W. F. Fearon, D. Dvir, T. M. Dewey, R. R. Makkar, K. Xu, J. M. Dizon, C. R. Smith, M. B. Leon and S. K. Kodali (2014). "Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience." *Eur Heart J* **35**(24): 1599-1607.
50. Nombela-Franco, L., J. Rodes-Cabau, R. DeLarochelliere, E. Larose, D. Doyle, J. Villeneuve, S. Bergeron, M. Bernier, I. J. Amat-Santos, M. Mok, M. Urena, M. Rheault, J. Dumesnil, M. Cote, P. Pibarot and E. Dumont (2012). "Predictive factors, efficacy, and safety of balloon post-dilation after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve." *JACC Cardiovasc Interv* **5**(5): 499-512.
51. Nombela-Franco, L., J. G. Webb, P. P. de Jaegere, S. Toggweiler, R. J. Nuis, A. E. Dager, I. J. Amat-Santos, A. Cheung, J. Ye, R. K. Binder, R. M. van der Boon, N. Van Mieghem, L. M. Benitez, S. Perez, J. Lopez, J. A. San Roman, D. Doyle, R. Delarochelliere, M. Urena, J. Leipsic, E. Dumont and J. Rodes-Cabau (2012). "Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." *Circulation* **126**(25): 3041-3053.
52. Pache, G., S. Schoechlin, P. Blanke, S. Dorfs, N. Jander, C. D. Arepalli, M. Gick, H. J. Buettner, J. Leipsic, M. Langer, F. J. Neumann and P. Ruile (2016). "Early hypo-attenuated leaflet thickening in balloon-expandable transcatheter aortic heart valves." *Eur Heart J* **37**(28): 2263-2271.
53. Popma, J. J., D. H. Adams, M. J. Reardon, S. J. Yakubov, N. S. Kleiman, D. Heimansohn, J. Hermiller, Jr., G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. Coselli, J. Diez, A. Kafi, T. Schreiber, T. G. Gleason, J. Conte, M. Buchbinder, G. M. Deeb, B. Carabello, P. W. Serruys, S. Chenoweth, J. K. Oh and I. CoreValve United States Clinical (2014). "Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthetic in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery." *J Am Coll Cardiol* **63**(19): 1972-1981.

54. Reardon, M. J., N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, N. S. Kleiman, L. Sondergaard, M. Mumtaz, D. H. Adams, G. M. Deeb, B. Maini, H. Gada, S. Chetcuti, T. Gleason, J. Heiser, R. Lange, W. Merhi, J. K. Oh, P. S. Olsen, N. Piazza, M. Williams, S. Windecker, S. J. Yakubov, E. Grube, R. Makkar, J. S. Lee, J. Conte, E. Vang, H. Nguyen, Y. Chang, A. S. Mugglin, P. W. Serruys, A. P. Kappetein and S. Investigators (2017). "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* **376**(14): 1321-1331.
55. Reidy, C., A. Sophocles, H. Ramakrishna, K. Ghadimi, P. A. Patel and J. G. Augoustides (2013). "Challenges after the first decade of transcatheter aortic valve replacement: focus on vascular complications, stroke, and paravalvular leak." *J Cardiothorac Vasc Anesth* **27**(1): 184-189.
56. Rodes-Cabau, J., J. B. Masson, R. C. Welsh, B. Garcia Del Blanco, M. Pelletier, J. G. Webb, F. Al-Qoofi, P. Genereux, G. Maluenda, M. Thoenes, J. M. Paradis, C. Chamandi, V. Serra, E. Dumont and M. Cote (2017). "Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial." *JACC Cardiovasc Interv* **10**(13): 1357-1365.
57. Roudaut, R., K. Serri and S. Lafitte (2007). "Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations." *Heart* **93**(1): 137-142.
58. Schmidt, T., O. Akdag, P. Wohlmuth, T. Thielsen, D. Schewel, J. Schewel, H. Alessandrini, F. Kreidel, R. Bader, M. Romero, E. Ladich, R. Virmani, U. Schafer, K. H. Kuck and C. Frerker (2016). "Histological Findings and Predictors of Cerebral Debris From Transcatheter Aortic Valve Replacement: The ALSTER Experience." *J Am Heart Assoc* **5**(11).
59. Siontis, G. C., P. Juni, T. Pilgrim, S. Stortecky, L. Bullesfeld, B. Meier, P. Wenaweser and S. Windecker (2014). "Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis." *J Am Coll Cardiol* **64**(2): 129-140.
60. Smith, C. R., M. B. Leon, M. J. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, M. Williams, T. Dewey, S. Kapadia, V. Babaliaros, V. H. Thourani, P. Corso, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. J. Pocock and P. T. Investigators (2011). "Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients." *N Engl J Med* **364**(23): 2187-2198.
61. Steinberg, B. A., J. K. Harrison, C. Frazier-Mills, G. C. Hughes and J. P. Piccini (2012). "Cardiac conduction system disease after transcatheter aortic valve replacement." *Am Heart J* **164**(5): 664-671.

62. Stortecky, S., S. Windecker, T. Pilgrim, D. Heg, L. Buellesfeld, A. A. Khattab, C. Huber, S. Gloekler, F. Nietlispach, H. Mattle, P. Juni and P. Wenaweser (2012). "Cerebrovascular accidents complicating transcatheter aortic valve implantation: frequency, timing and impact on outcomes." *EuroIntervention* **8**(1): 62-70.
63. Tanawuttiwat, T., B. P. O'Neill, M. G. Cohen, O. Chinthakanan, A. W. Heldman, C. A. Martinez, C. E. Alfonso, R. D. Mitrani, C. J. Macon, R. G. Carrillo, D. B. Williams, W. W. O'Neill and R. J. Myerburg (2014). "New-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement: comparison of transfemoral, transapical, transaortic, and surgical approaches." *J Am Coll Cardiol* **63**(15): 1510-1519.
64. Tay, E. L., R. Gurvitch, N. Wijesinghe, F. Nietlispach, D. Wood, A. Cheung, J. Ye, S. V. Lichtenstein, R. Carere, C. Thompson and J. G. Webb (2011). "A high-risk period for cerebrovascular events exists after transcatheter aortic valve implantation." *JACC Cardiovasc Interv* **4**(12): 1290-1297.
65. Tchetché, D., B. Farah, L. Misuraca, A. Pierri, O. Vahdat, C. Lereun, N. Dumonteil, T. Modine, M. Laskar, H. Eltchaninoff, D. Himbert, B. lung, E. Teiger, K. Chevreul, M. Lievre, T. Lefevre, P. Donzeau-Gouge, M. Gilard and J. Fajadet (2014). "Cerebrovascular events post-transcatheter aortic valve replacement in a large cohort of patients: a FRANCE-2 registry substudy." *JACC Cardiovasc Interv* **7**(10): 1138-1145.
66. Van Mieghem, N. M., M. E. Schipper, E. Ladich, E. Faqiri, R. van der Boon, A. Randjgari, C. Schultz, A. Moelker, R. J. van Geuns, F. Otsuka, P. W. Serruys, R. Virmani and P. P. de Jaegere (2013). "Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement." *Circulation* **127**(22): 2194-2201.
67. Webb, J. G., D. Doshi, M. J. Mack, R. Makkar, C. R. Smith, A. D. Pichard, S. Kodali, S. Kapadia, D. C. Miller, V. Babaliaros, V. Thourani, H. C. Herrmann, M. Bodenhamer, B. K. Whisenant, S. Ramee, H. Maniar, Jr., D. Kereiakes, K. Xu, W. A. Jaber, V. Menon, E. M. Tuzcu, D. Wood, L. G. Svensson and M. B. Leon (2015). "A Randomized Evaluation of the SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve System in Patients With Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Surgery." *JACC Cardiovasc Interv* **8**(14): 1797-1806.
68. Zack, C. J., F. Al-Qahtani, A. Kawsara, M. Al-Hijji, A. H. Amin and M. Alkhouri (2017). "Comparative Outcomes of Surgical and Transcatheter Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis in Nonagenarians." *Am J Cardiol* **119**(6): 893-899.

## **8. Danksagung**

Mein Dank gilt allen, die mich im Zuge dieser Promotionsarbeit unablässig unterstützt und beraten haben.

Bedanken möchte ich mich auch ganz herzlich bei Prof. Dr. med. Steffen Massberg, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums Großhadern der Ludwig – Maximilians – Universität für die Möglichkeit der Promotion in dieser Abteilung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli richten, für die Unterstützung und Anregungen während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank geht an meinen Betreuer, Dr. med. David Jochheim, der mir immer zuverlässig mit Rat und Tat, Hilfsbereitschaft und viel Geduld zur Seite stand, und somit einen nicht unerheblichen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat.

Auch den Mitarbeitern der TAVI – Arbeitsgruppe soll hier herzlich gedankt werden, für die kollegiale Zusammenarbeit und die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Zum Schluss möchte ich noch einen besonderen Dank an die Rudolf und Brigitte Zenner – Stiftung richten, die mich während meiner Promotion für 12 Monate mit einem Stipendium ausgestattet hat und mir somit die Möglichkeit eröffnete, mich voll auf diese zu konzentrieren.

## **Eidesstattliche Versicherung**

**Name, Vorname:** Mir Sadry, Tobias Djamal Michael

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Hauzenberg, den 18.02.2020

Tobias Mir Sadry

Unterschrift Doktorandin/Doktorand