



Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

---

# DIE AORTENKLAPPEN- PROTHESENINSUFFIZIENZ

nach TAVI beeinflusst die  
Langzeitmortalität altersabhängig

---

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

vorgelegt von

**SILVIA CISCHEK**

aus Starnberg

2021

---

# **DIE AORTENKLAPPEN- PROTHESENINSUFFIZIENZ**

**nach TAVI beeinflusst die  
Langzeitmortalität altersabhängig**

---

---

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

**Berichterstatter:**

Prof. Dr. med. Julinda Mehilli

**Mitberichterstatter:**

Priv.-Doz Dr. med. Heiko Methe

Univ. Prof. Dr. med. N. Tsilimparis, FEBVS, FACS

---

**Mitbetreuung durch den habilitierten Mitarbeiter:**

PD Dr. med. Philipp Lange

**Dekan:**

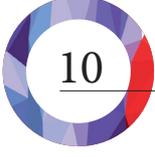
Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

**Tag der mündlichen Prüfung:**

14. Januar 2021

---

	<b>01</b> EINLEITUNG	
	1.1 Aortenstenose	7
	1.1.1 Definition	7
	1.1.2 Häufigkeit und Bedeutung in der Gesellschaft	7
	1.1.3 Ätiologie	7
	1.1.4 Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild	9
	1.1.5 Diagnostik	10
	1.1.6 Therapie und Historie	15
	<hr/>	
	<b>02</b> FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG	
		19
	<hr/>	
	<b>03</b> PATIENTEN UND METHODEN	
	3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign	21
	3.2 TAVI	23
	3.2.1 Klappenprothesentypen	23
	3.2.2 Patientenvorbereitung	24
	3.2.3 Interventionsablauf	24
	3.2.4 Postinterventionelle Phase	25
	3.3 Outcome-Kriterien nach TAVI	25
	3.3.1 Mortalität	26
	3.3.2 Myokardinfarkt	26
	3.3.3 Schlaganfall/TIA	26
	3.3.4 Blutungskomplikationen	27
	3.3.5 Akutes Nierenversagen	27
	3.3.6 Gefäßkomplikationen	28
	3.3.7 Herzrhythmus-/Reizweiterleitungsstörungen	28
	3.3.8 Sonstige	28
	3.3.9 Klappenprothesenfunktion	28
	3.3.9.a Stenose der Klappenprothese	28
	3.3.9.b Insuffizienz der Klappenprothese	29
	3.3.10 Lebensqualität nach TAVI	30
	3.4 Follow-UP	30
	3.4.1 Patientenbefragung	30
	3.4.2 Postinterventionelle Diagnostik	31
	3.4.2.a Transthorakale Echokardiografie	31
	3.5 Definition der Endpunkte dieser Studie	34
	3.6 Statistische Methode	34
	<hr/>	
	<b>04</b> ERGEBNISSE	
	4.1 Patientenpopulation und Interventionsdaten	37
	4.2 Klinische Ergebnisse	39
	4.3 Variablen der Langzeitmortalität	42
	4.4 Altersabhängige Unterschiede der Variablen der Langzeitmortalität	44

	<b>DISKUSSION</b>	
	5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	47
	5.2 Diskussion der Methoden	47
	5.2.1 Auswahl des Studiendesign	47
	5.2.2 Postinterventionelle Transthorakale Echokardiografie	48
	5.3 Diskussion der Ergebnisse	49
	5.3.1 Überlebensraten der Patienten	49
	5.3.2 Unabhängige Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI	50
	5.3.2.a Intrinsische Faktoren der Patienten	50
	5.3.2.b Alter als unabhängige Variable der Langzeitmortalität	51
	5.3.3 Altersspezifische Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI	52
	5.3.3.a Aortenklappeninsuffizienz nach Klappenersatz (PVL)	52
	5.3.3.b Blutungskomplikationen nach TAVI	54
	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	57
	<b>ANHANG</b>	
	7.1 Tabellenverzeichnis	59
	7.2 Abbildungsverzeichnis	59
	7.3 Fragebogen	60
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	63
	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	73
	<b>DANKSAGUNG</b>	75
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</b>	77



## 1.1 Aortenstenose

### 1.1.1 Definition

Die Aortenstenose (AS) ist definiert als eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn im supra-avalvulären, valvulären oder subvalvulären Bereich (1).

Die Aortenklappe (AK) ist eine trikuspide Taschenklappe, deren Fläche circa 2,6-3,5 cm<sup>2</sup> beträgt, eine Abnahme der Öffnungsfläche wird als Aortenstenose bezeichnet (1).

### 1.1.2 Häufigkeit und Bedeutung in der Gesellschaft

Die AS ist in Europa und Nordamerika heute der häufigste Klappenfehler (2). Die Prävalenz der AS liegt bei den über 65-Jährigen bei  $\geq 3\%$  (3). Der Altersgipfel liegt zwischen dem 65. und 70.-ten Lebensjahr (3).

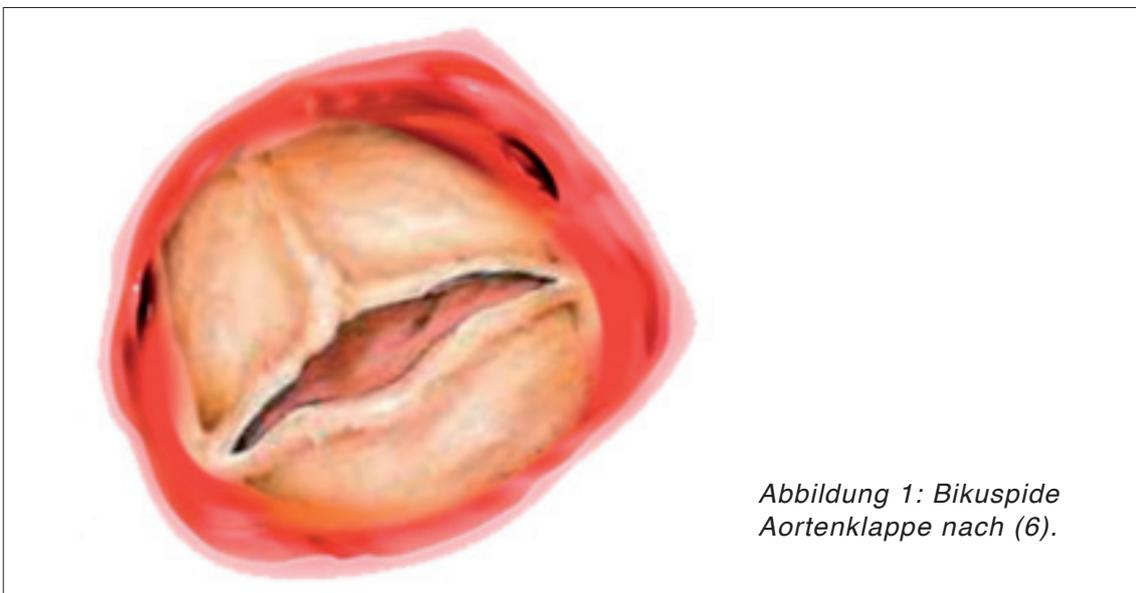
Die symptomatische AS hat unbehandelt eine schlechte Prognose: Die Lebenserwartung beträgt nach Auftreten von Symptomen 1 bis 3 Jahre (4, 5).

### 1.1.3 Ätiologie

Die AS wird nach ihren Entstehungsursachen in drei Ätiologien unterteilt:

#### a) Kongenitale/Angeborene AS:

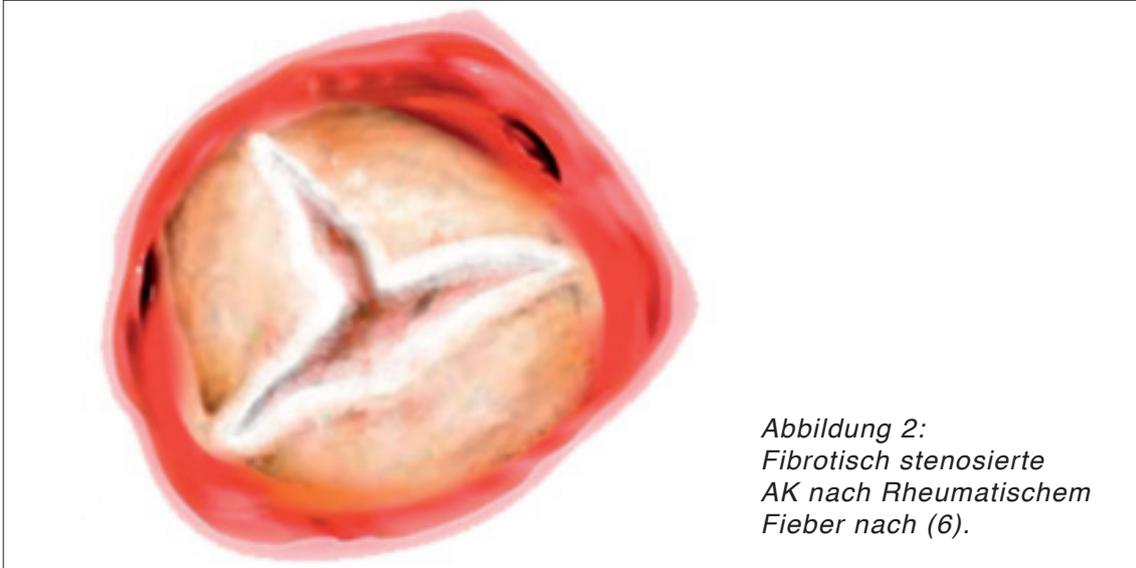
Bei dieser Art der AS unterscheidet man die uni-, die bi- und die trikuspiden Klappenformen (1). Die häufigste kongenitale Herzklappenerkrankung ist die bikuspidale Aortenklappe, die bei 0,5-1,4% der Bevölkerung, sowie bei Frauen 2- bis 4-mal häufiger als bei Männern auftritt (1).



*Abbildung 1: Bikuspidale Aortenklappe nach (6).*

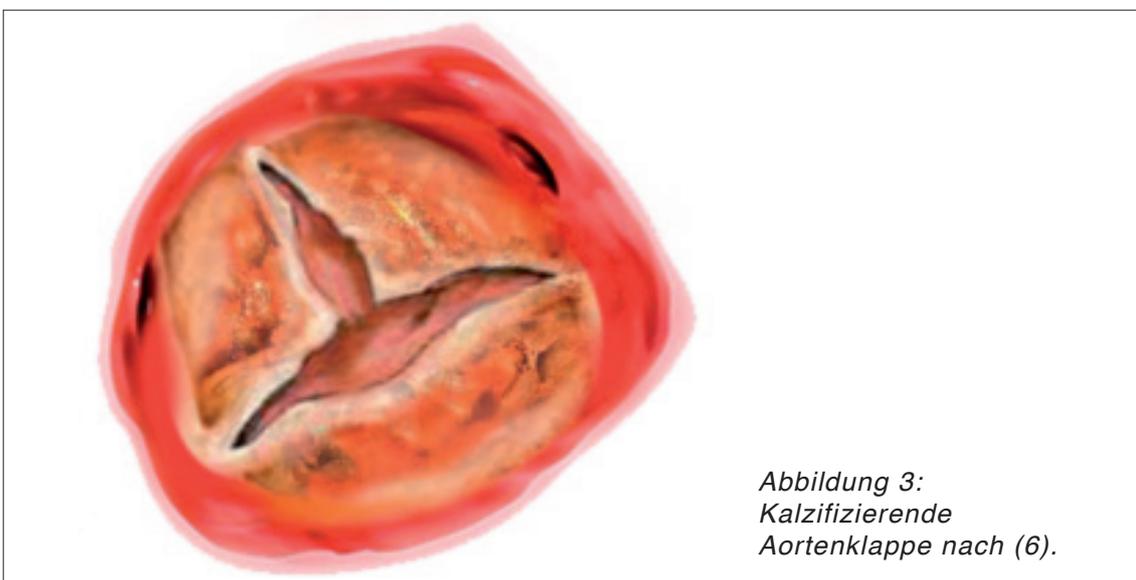
### b) Sekundäre/Rheumatische AS:

Die rheumatische AS ist eine heutzutage seltene Form der AS, die durch fibrotische Veränderungen und Verklebung der Taschenklappenränder nach Rheumatischem Fieber auftritt, das durch konsequente antibiotische Behandlung der Streptokokkeninfektionen in Ländern mit modernem Gesundheitssystem sehr selten geworden ist (7).



### c) Primär degenerative/Senile/Kalzifizierende AS:

Bei der degenerativen AS kommt es zu einer progredienten Kalzifizierung der Taschenklappen durch degenerativ-sklerotische Prozesse, die der Atherosklerose sehr ähnlich sind (8, 9). Die degenerative AS tritt bei bikuspiden AK häufig im früheren Lebensalter (50.-70. Lebensjahr) auf (8, 9). Typischerweise ist die senile AS sonst ein Krankheitsbild des hochbetagten Patienten (Häufigkeitsgipfel 70.-90. Lebensjahr) (8, 9).



### 1.1.4 Pathophysiologie und klinisches Erscheinungsbild

Bei der kalzifizierenden AS kommt es ähnlich dem Atherosklerose-Prozess zu einer degenerativen und inflammatorischen Reaktion mit Membranruptur, Zellinfiltration (Makrophagen, T-Zellen) und Lipidablagerung (8, 9). Hierdurch entsteht eine progrediente Verdickung und Verkalkung der Klappensegel, die sogenannte Aortenklappensklerose, welche die Vorstufe der Aortenklappenstenose ist (10). In der Gruppe der über 65-Jährigen kann bei über einem Viertel eine Aortenklappensklerose gesehen werden als Ausdruck eines degenerativen Alterungsprozesses (10). Zudem zeigen sich die arterielle Hypertonie, der Nikotinkonsum, das Alter, das männliche Geschlecht, die Dyslipoproteinämie, der Diabetes mellitus sowie die familiäre Disposition als Risikofaktoren, welche den degenerativen Umbauprozess des Gewebes negativ beeinflussen und zur Entwicklung der Aortenstenose aus der Aortensklerose beitragen (7, 10-12).

Durch die progrediente Abnahme der Öffnungsfläche der AK kommt es zu einem erhöhten Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ascendens und damit zu einer linksventrikulären Nachlasterrhöhung (1). Die Drucküberlastung des linken Ventrikels aktiviert molekulare Umbauprozesse, die zur Hypertrophie des Myokards führen (13). In dieser Phase sind die Patienten aufgrund der Kompensation der Herzleistung durch die Hypertrophie des Herzmuskels meist noch asymptomatisch (1). Bei weiter zunehmender Verringerung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) kann die Myokardhypertrophie der Drucküberlastung nicht mehr Stand halten, der linke Ventrikel dilatiert, es kommt zur Volumenüberlastung, die durch Erhöhung des enddiastolischen Volumens zur Verringerung des linksventrikulären Schlagvolumens führt (14). Typische Symptome der AS treten meist erst bei einer KÖF  $<1,0 \text{ cm}^2$  und einem mittleren systolischen Gradienten  $>40-50 \text{ mmHg}$  auf (15).

Synkope, Schwindel: In körperlichen Belastungssituationen kann aufgrund der Verringerung des linksventrikulären Schlagvolumens das Herz-Zeit-Volumen (HZV) nicht, wie physiologisch notwendig, gesteigert werden (15). Der systemische vaskuläre Widerstand und der Perfusionsdruck sinken bei körperlicher Anstrengung, was sich klinisch als Schwindel bis hin zur Bewusstlosigkeit zeigt (15).

Asthma cardiale, Dyspnoe: Durch die sich bei zunehmender Nachlasterrhöhung entwickelnde Linksherzhypertrophie, steigen die Drücke im linken

Vorhof, der Pulmonalarterie und dem rechten Ventrikel (1, 15). Zudem kommt es zu einer diastolischen Dysfunktion und Abnahme des Schlagvolumens, wodurch eine Herzinsuffizienz mit entsprechender Symptomatik entsteht (1, 15).

Angina pectoris: Mit zunehmender Myokardhypertrophie erhöht sich der myokardiale Sauerstoffbedarf (1, 15). Gleichzeitig komprimiert das hypertrophierende Myokard die intramural gelegenen Koronararterien, die das Myokard mit sauerstoffhaltigem Blut versorgen (1, 15). Zudem ist die Füllung der Koronararterien in der Diastole durch die erhöhte Wandspannung bei AS reduziert (1, 15). Hierdurch kann Angina pectoris Symptomatik auch ohne das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung ausgelöst werden (1, 15).

Fatigue: Die AS führt zu einer ausgeprägten Müdigkeit, erschöpfte Kraftreserven und erhöhtes Ruhebedürfnis, unverhältnismäßig zu der vorausgegangenen körperlichen Belastung (16). Häufig wird diese Symptomatik durch einen Klappenersatz nur gebessert, aber nicht vollständig behoben (16).

Herzrhythmusstörungen: Bei 5% der AS-Patienten kommt es zur Ausbildung eines Vorhofflimmerns (15, 17). Durch den Verlust der effektiven Vorhofkontraktion verkürzt sich die diastolische Füllungszeit und führt zu einer reduzierten Pumpfunktion (1). Bei über 8% der Patienten mit schwerer AS entwickeln sich ventrikuläre Reizweiterleitungsstörungen, wie z. B. ein kompletter Linkschenkelblock, die mit einer erhöhten Mortalitätsrate einhergehen (15, 17).

### 1.1.5 Diagnostik

Verschiedene Untersuchungen werden zur Diagnostik der AS und als Vorbereitung auf die Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) durchgeführt. Die führende diagnostische Methode der AS ist dabei die Transthorakale Echokardiografie (TTE) (18).

Klinische Untersuchung: Bei der AS findet sich ein hebender Herzspitzenstoß sowie ein pulsus parvus et tardus (1, 15). Auskultatorisch findet sich ein spindelförmiges, raues Systolikum mit punctum maximum über dem 2. ICR rechts parasternal und Fortleitung in die Karotiden (1, 15).

Elektrokardiografie: Es zeigt sich ein (überdrehter) Linkstyp sowie ein positiver Sokolow-Lyon-Index mit linkspräkordialen (V4-6) T-Negativierungen und hohen R-Zacken (1, 19).

Röntgen-Thorax-Aufnahme: Es kann eine Linksherzverbreiterung, eine poststenotische Dilatation der Aorta ascendens, Klappenkalk, Lungenstauung oder Einengung des Präkordialraumes auf Ventrikel Ebene gesehen werden (1).

Transthorakale Echokardiografie: Es zeigt sich eine eingeschränkte Beweglichkeit der Klappenflügel bei adäquater Auswurfleistung des Herzens (20). Das Fehlen der vollständigen Öffnung der Klappenflügel in der Systole ist ein weiteres echokardiografisches Merkmal (20). Zudem zeigt sich die Kalzifizierung der Klappe durch echoreiche Reflexe, v. a. im Bereich der Aortenwurzel und der Klappenflügel, sowie eine Verdickung dieser (20). Zur Bestimmung des Schweregrades der AS werden folgende Messungen in der TTE vorgenommen: Die maximale Flussgeschwindigkeit über die stenosierte Klappe ( $V_{max}$ ) wird gemessen, indem das Ultraschallsignal des Continuous-Wave (CW-) Doppler parallel zum Blutfluss über die AK gelegt wird (20). Über die Bernoulli-Gleichung kann anhand der gemessenen  $V_{max}$  der transaortale Druckgradient ( $P_{transaortal}$ ) berechnet werden (20):

$$P_{transaortal} = V_{max}^2 \times 4$$

Wird die maximale Flussgeschwindigkeit proximal der stenosierten Klappe (linksventrikulärer Ausflusstrakt=Left Ventricular Outflow Tract=LVOT) ( $V_{LVOT}$ ) größer 1,5m/s gemessen, wird die Bernoulli-Gleichung angepasst (20):

$$P_{transaortal} = 4 (V_{max}^2 - V_{LVOT}^2)$$

Zudem wird der mittlere Druckgradient über die Klappe ( $\Delta p_{mean}$ ) als durchschnittlicher Druckwert während der Systole bestimmt, indem die Grenzen des Dopplersignals umfahren und mithilfe der Gerätesoftware berechnet werden (20):

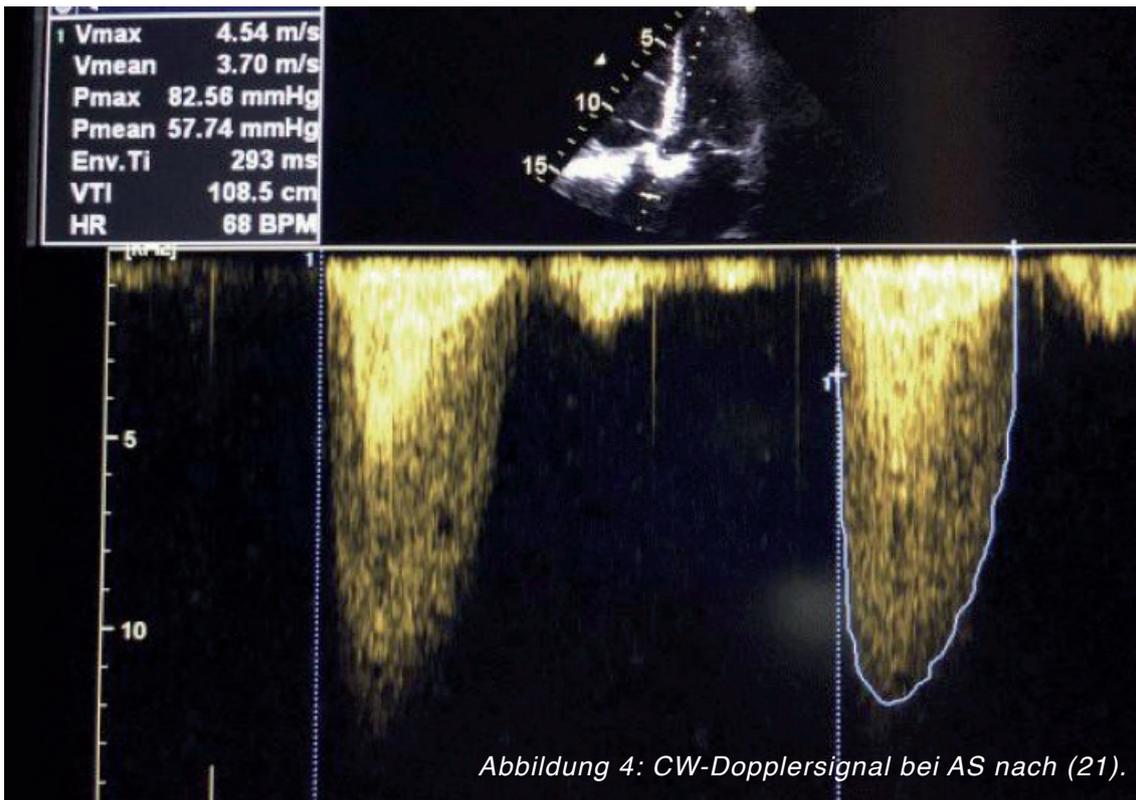


Abbildung 4: CW-Dopplersignal bei AS nach (21).

Die KÖF der AK wird mit Hilfe der Kontinuitätsgleichung bestimmt (20):

$$KÖF_{AK} = \frac{\pi (\text{Radius des LVOT})^2 \times V_{LVOT}}{V_{max}}$$

Hierfür muss die Fläche des LVOT berechnet werden, indem der Radius des LVOT echokardiografisch gemessen und dessen Quadrat mit  $\pi$  multipliziert wird (20). Abhängig von der KÖF, der auf die Körperoberfläche bezogenen KÖF (KÖF/BSA), dem mittleren Druckgradienten über die Klappe ( $\Delta p_{mean}$ ), der maximalen transvalvulären Flussgeschwindigkeit ( $V_{max}$ ) und des Schlagvolumenindex (SVi), kann die AS in vier Gruppen eingeteilt werden:

Gruppe 1=Hochgradige Aortenstenose: Die KÖF ist kleiner  $1 \text{ cm}^2$  und  $\Delta p_{mean}$  größer  $40 \text{ mmHg}$  (18). Die hochgradige AS ist unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion und des Schlagvolumens (18).

Gruppe 2=Low-flow low-gradient Aortenstenose mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion (Ejection Fraction=EF): Die KÖF ist kleiner  $1 \text{ cm}^2$ ,

$\Delta p_{\text{mean}}$  kleiner 40 mmHg, die EF kleiner 50% und der Schlagvolumenindex kleiner oder gleich 35 ml/m<sup>2</sup> (18). Da es aufgrund der verminderten EF zu einem geringen HZV und damit zu einem geringen Blutfluss über die Klappe kommt, kann trotz hochgradiger Stenose ein normaler Druckgradient gemessen werden (18). Zur Unterscheidung einer echten von einer Pseudo-AS kann eine low-dose Dobutamin-Echokardiografie durchgeführt werden (18). Hier enttarnt sich die Pseudo-AS durch eine Vergrößerung der KÖF auf über 1cm<sup>2</sup> durch die Normalisierung der Flussgeschwindigkeit (18).

Gruppe 3=Low-flow low-gradient Aortenstenose mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion: Die KÖF ist kleiner 1cm<sup>2</sup>,  $\Delta p_{\text{mean}}$  kleiner 40 mmHg, die EF größer oder gleich 50% und der SVi kleiner oder gleich 35 ml/m<sup>2</sup> (18). Diese Form der AS ist häufig assoziiert mit einem kleinen linken Ventrikel und linksventrikulärer Hypertrophie bei langjähriger arterieller Hypertonie (18).

Gruppe 4=Normal-flow low-gradient Aortenstenose mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion: Die KÖF ist kleiner 1 cm<sup>2</sup>,  $\Delta p_{\text{mean}}$  kleiner 40 mmHg, die EF größer oder gleich 50% und der SVi größer 35 ml/m<sup>2</sup> (18).

Tabelle 1: Einteilung Aortenstenose nach (18).

Gruppe	KÖF (in cm <sup>2</sup> )	$\Delta p_{\text{mean}}$ (in mmHg)	EF (in %)	SVi (in ml/m <sup>2</sup> )
1= Hochgradige AS	< 1,0	> 40	Unabhängig von EF	Unabhängig von SVi
2= Low-flow low-gradient, reduzierte EF	< 1,0	< 40	< 50	≤ 35
3= Low-flow low-gradient, erhaltene EF	< 1,0	<40	≥ 50	≤ 35
4= Normal-flow low-gradient, erhaltene EF	< 1,0	< 40	≥ 50	> 35

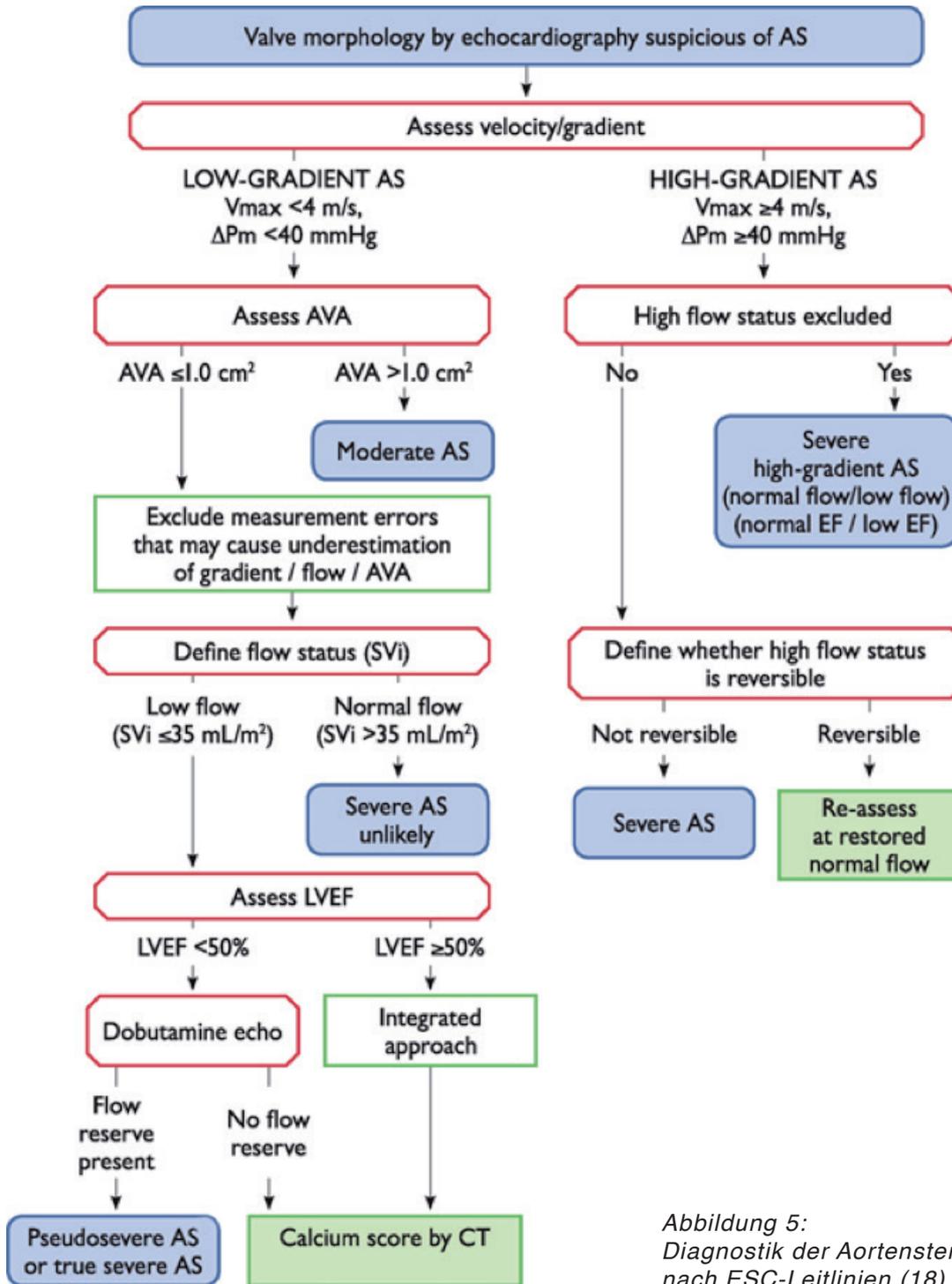


Abbildung 5:  
Diagnostik der Aortenstenose  
nach ESC-Leitlinien (18).

Transösophageale Echokardiografie (TEE): In der TEE kann ein mögliches zusätzliches Mitralklappenventium beurteilt werden (18). Die TEE wird häufig auch direkt nach TAVI oder operativem Klappenersatz zur Beurteilung der Klappenfunktion verwendet (18).

Linksherzkatheter: Diese Untersuchung erhalten Patienten, die in ihrer Anamnese Angina pectoris-Beschwerden angeben, Männer über 40

Jahre, Frauen in der Menopause und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren, um vor TAVI eine koronare Herzerkrankung auszuschließen (1). Relevante Koronarstenosen werden mittels Stent-Implantation vor TAVI versorgt (1, 18). Zur Evaluation der AS wird der Linksherzkatheter nicht mehr routinemäßig durchgeführt, außer die Ergebnisse der nichtinvasiven Diagnostik zeigen sich diskrepant oder un schlüssig (18).

Kardio-CT-Untersuchung mit Angiografie: Bei dieser Untersuchung wird der Aortenannulus, die anatomische Struktur des gesamten Bereichs, in dem sich die Prothese später befindet, und das Verkalkungsmuster der nativen Klappe präzise vermessen (18, 22). Für die sehr komplizierte Auswertung stehen semiautomatische Analyseprogramme zur Verfügung (18, 22). Zusätzlich kommen die Aorta abdominalis und die Femoralgefäße zur Darstellung (18, 22). Eine Abstandsmessung zwischen Aortenannulus und Koronararterienabgängen kann ebenso vorgenommen werden (18, 22).

Ergänzend kann vor TAVI auch eine Lungenfunktionsuntersuchung und eine Doppler- und Farbduplexsonografie der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien durchgeführt werden.

### 1.1.6 Therapie und Historie

Die AS ist eine zumeist degenerativ verursachte Erkrankung. Über viele Jahre stand als einzige kurative Behandlungsmöglichkeit der chirurgische Aortenklappenersatz zur Verfügung (23, 24). Dieses Therapieverfahren kam allerdings nicht für alle AS-Patienten in Frage. Bis zu 30 % der Patienten musste aufgrund einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion, fortgeschrittenen Alters oder signifikanter Komorbiditäten ein operativer Klappenersatz vorenthalten werden (25).

1985 führte Alain Cribier die erste Aortenklappenvalvuloplastie durch (26). Hierbei wurde die Klappenstenose mittels eines über einen Katheter vorgeschobenen Ballons aufgedehnt (26). Diese Behandlungsmethode konnte zwar die Symptome des Patienten vorübergehend lindern, die Langzeitmortalität blieb hiervon allerdings unbeeinflusst (30-Tage-Mortalitätsrate 14%, n=600; 1-Jahresmortalitätsrate 36%, n=212) (26). Die Ballonvalvuloplastie stellte also nur eine palliative Therapiemöglichkeit oder eine Übergangslösung bis zur operativen Versorgung bei hämodynamisch instabilen Patienten, aber keine Alternative zum chirurgischen Klappenersatz dar (26, 27).

Im Jahr 2002 wurde erstmals eine perkutane Katheter-gestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) von Cribier an einem Menschen durchgeführt und stellte eine geeignete Therapieoption für ältere Patienten und Patienten mit signifikanten Komorbiditäten (=Hochrisikopatienten) dar, die für einen operativen Klappenersatz ungeeignet waren (28, 29). Wenaweser P et al. 2013 (30) und Leon MB et al. 2016 (31) konnten schließlich die fehlende Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem bisher verwendeten chirurgischen Klappenersatz, nicht nur für Hochrisikopatienten, sondern auch für Patienten mit intermediärem und geringem Operationsrisiko zeigen.

So stieg die Anzahl der durchgeführten TAVI-Prozeduren in den letzten Jahren deutlich an. Im Jahr 2013 wurde erstmals die TAVI-Prozedur häufiger durchgeführt als der konventionelle operative Klappenersatz (n=10441 vs. n=9899) (32). 2014 kam es erneut zu einer Zunahme um 27% der kathetergestützten Eingriffe (n=13264), während die Anzahl der operativen Eingriffe (n=9953) gleichgeblieben war (32).

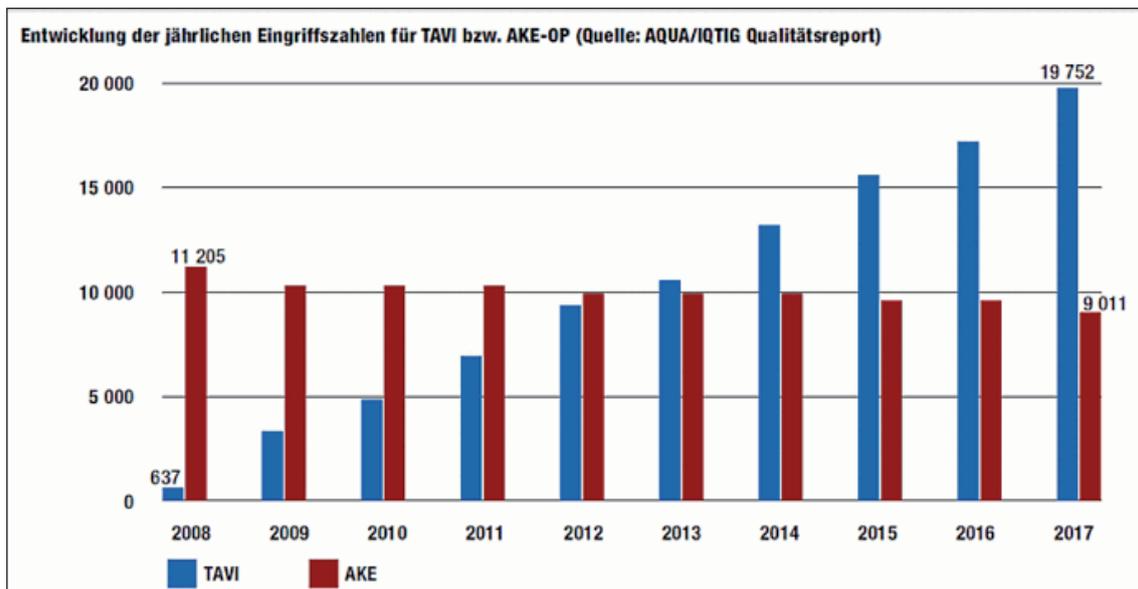


Abbildung 6: Entwicklung der jährlichen Eingriffszahlen für TAVI bzw. chirurgischen Aortenklappenersatz nach (32).

Trotz stetiger Entwicklung der TAVI-Prozedur, wie Verbesserung der Prothesentechnologie, Interventionstechnik und Patientenauswahl, kommt es weiterhin zu peri- und postinterventionellen Komplikationen. Um diese zu klassifizieren und als Studienendpunkte zu definieren, wurde 2011 das „Valve Academic Research Consortium“ (VARC) gegründet und 2013 von VARC-2 überarbeitet.

Ausschließlich der operative Klappenersatz und die TAVI stellen einen kurativen Therapieansatz dar, während konservative Maßnahmen, wie die medikamentöse Therapie, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit des Patienten nehmen (33). Die Entscheidung welche AS-Patienten welche Therapieoption erhalten sollten, wurde 2017 anhand des durch die ESC entwickelten Algorithmus erarbeitet (18).

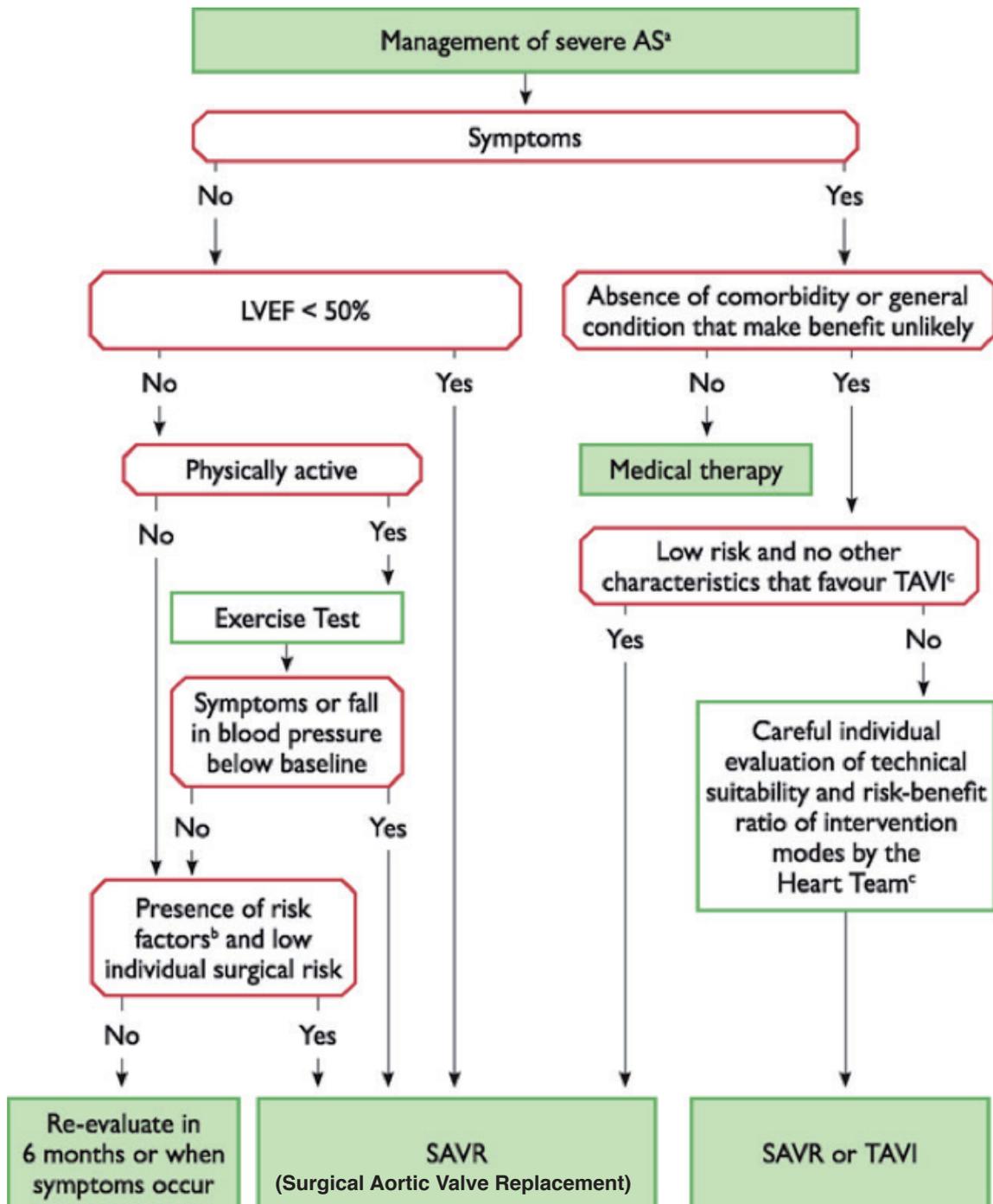


Abbildung 7: Therapie-Management der AS nach ESC-Leitlinien (18).



Die TAVI stellt heute ein Routineverfahren für ältere Patienten mit hochgradiger AS und mittlerem und hohem Operationsrisiko dar (30, 31, 34). Diese Entwicklung wurde durch die Fortschritte im Bereich der Prothesentechnologie und die zunehmende Erfahrung der Interventionisten bei der Patientenauswahl und der Durchführung des Eingriffs vorangetrieben. Insgesamt konnten die Komplikationen bei TAVI reduziert und die Gesamtüberlebensrate verbessert werden (35-40). Dennoch werden auch heute noch postinterventionelle Komplikationen, wie Klappenprotheseninsuffizienz, zerebrale Ereignisse und die Notwendigkeit von Herzschrittmacherimplantationen verzeichnet (34, 41, 42).

Die TAVI-Patientenpopulation stellt ein heterogenes Patientenkollektiv dar. Zum einen finden sich sehr alte Patienten (>80 Jahre) mit relativ wenig Begleiterkrankungen, zum anderen relativ junge Patienten ( $\leq 80$  Jahre), deren Inoperabilität in signifikanten Begleiterkrankungen zu begründen ist (30, 31, 34). Studien, die sich den unterschiedlichen Altersgruppen widmen, gab es bisher kaum. Sie hatten oft nur eine geringe Fallzahl, beschränkten sich auf die Beschreibung der Durchführbarkeit und Sicherheit der Intervention, oder wiesen nur eine kurze Follow-Up-Zeit (FU-Zeit) auf (43-46).

Insgesamt bestand also ein Mangel an Daten bezüglich altersabhängiger Unterschiede im TAVI-Verfahren. Ebenso fehlten Informationen über Variablen der Langzeitmortalität in den unterschiedlichen Altersstufen. Dies erschwerte die Entscheidung zur Ausweitung der Indikation der TAVI auch auf jüngere Patienten.

In dieser Studie wurde das TAVI-Patientenkollektiv in zwei Altersgruppen unterteilt. Die Young Elderly-Patienten (YE-Patienten) waren  $\leq 80$  Jahre und die Old Elderly-Patienten (OE-Patienten) waren >80 Jahre alt. Die Datenerfassung erfolgte nach den Outcome-Kriterien, die VARC 2011 als Endpunkte für TAVI-Studien festgelegt und 2013 überarbeitet hatte (47, 48).

Ziel dieser Arbeit war es, die (altersabhängigen) Variablen der Langzeitmortalität bei den YE- und OE-TAVI-Patienten zu identifizieren und miteinander zu vergleichen.



#### 3.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

1376 Patienten, die im Zeitraum von November 2007 bis Dezember 2015 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland, eine TAVI erhielten, wurden in diese Studie eingeschlossen.

Die Studienpatienten wurden unterteilt in die Gruppe der YE = Young Elderly und in die Gruppe der OE = Old Elderly. 600 Patienten bildeten die Gruppe der YE-Patienten, die  $\leq 80$  Jahre alt waren. 776 Patienten waren in der Gruppe der OE-Patienten, die  $> 80$  Jahre alt waren.

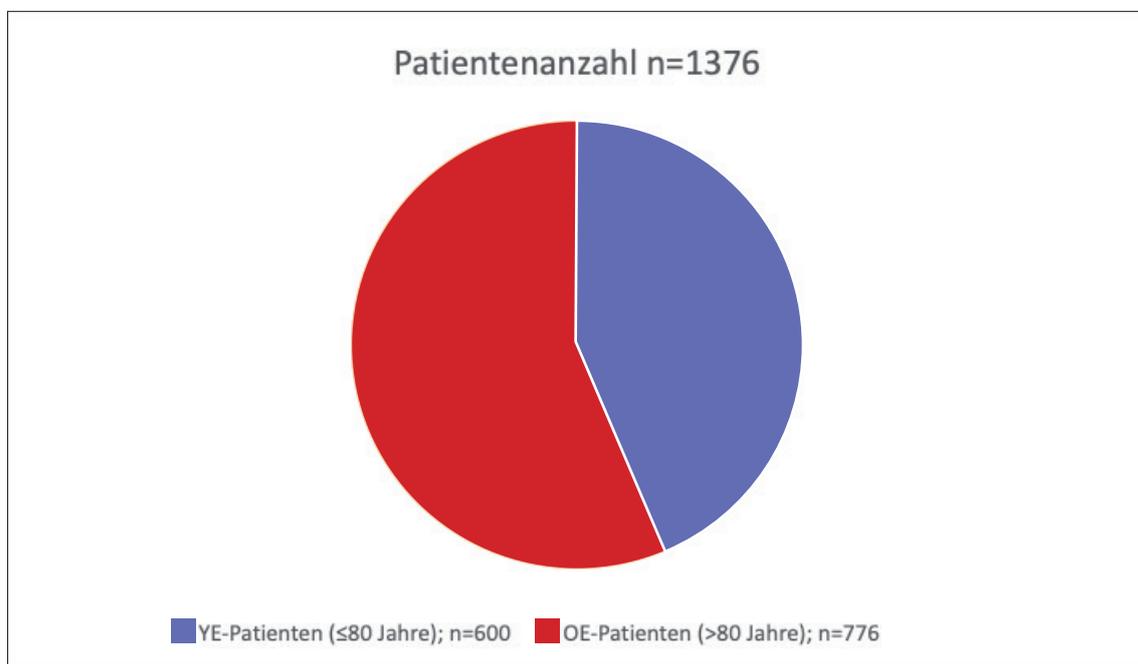


Abbildung 8: Gruppeneinteilung der Patienten nach Alter.

Die Entscheidung zur interventionellen Therapie mittels TAVI-Prozedur wurde im Herz-Team gefällt. Dies bestand aus mindestens einem Kardiologen, Herzchirurgen, kardiochirurgischem Anästhesisten sowie einem Radiologen.

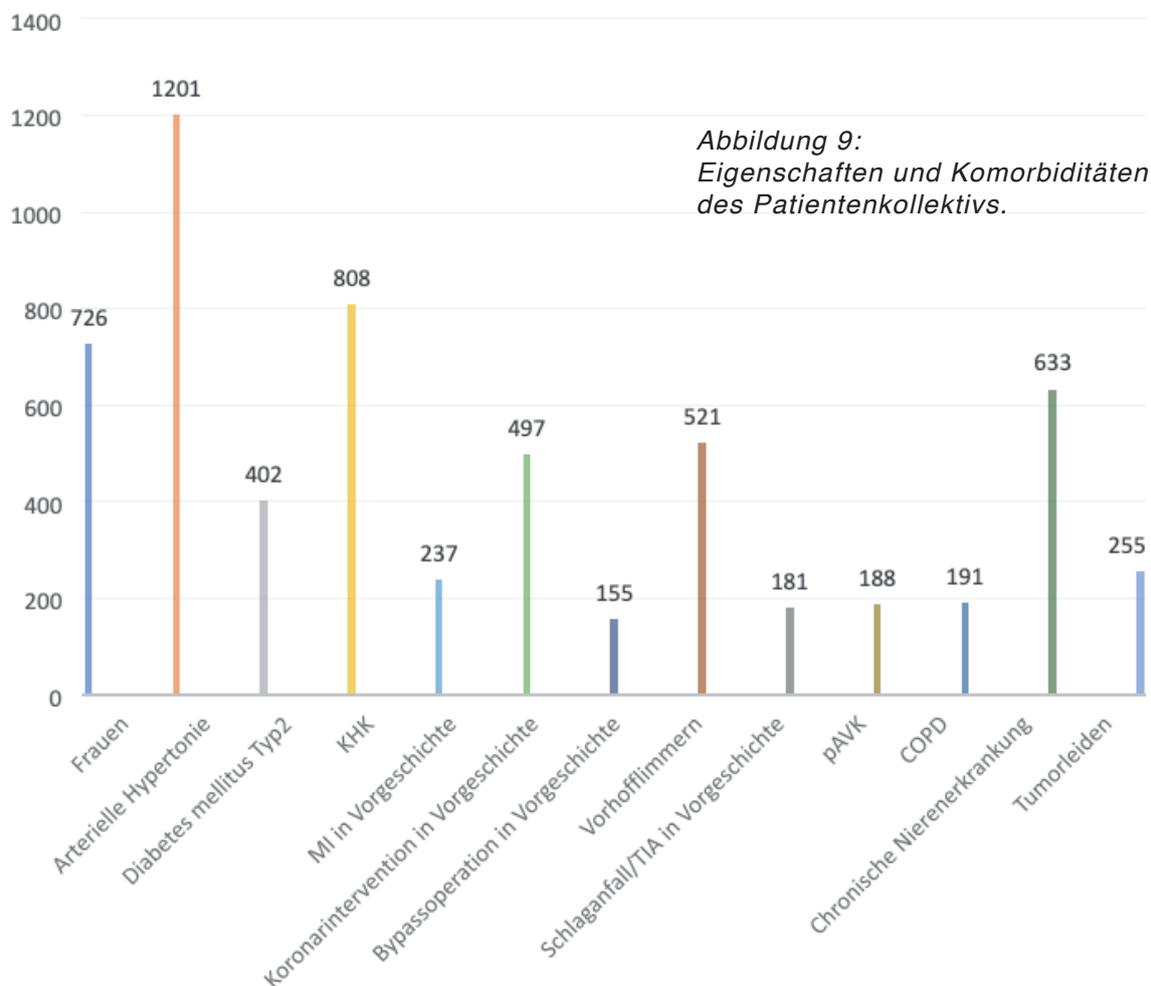
Insgesamt waren 726 (52,8%) der Studienpatienten Frauen. Ein Großteil der Patienten wies kardiovaskuläre Risikofaktoren als Komorbiditäten auf: 1201 (87,3%) Patienten litten an arterieller Hypertonie, 402 (29,2%) Patienten hatten einen Diabetes mellitus Typ 2.

### 3. PATIENTEN UND METHODEN

808 (58,7%) Patienten wiesen eine Koronare Herzerkrankung (KHK) auf, wobei 237 (17,2%) bereits in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt (MI) hatten, 497 (36,1%) an den Koronararterien interveniert worden waren und 155 (11,3%) sich einer Bypassoperation unterzogen hatten. Zudem wiesen 521 (37,9%) Patienten Vorhofflimmern auf. Weitere 181 (13,2%) Patienten hatten in ihrer Vorgeschichte bereits einen Schlaganfall oder eine Transitorische Ischämische Attacke (TIA) erlitten und 188 (13,7%) wiesen als vaskuläre Komorbidität eine periphere Arterielle Verschlusskrankung (pAVK) auf.

Als nicht-kardiale Komorbiditäten zeigten 191 (13,9%) Patienten eine Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und 633 (46,0%) eine chronische Nierenerkrankung. 255 (18,5%) Patienten wiesen als Grunderkrankung ein Tumorleiden auf.

Die demographischen, klinischen und Interventions-Daten wurden prospektiv gesammelt und in der Datenbank unseres Instituts im Rahmen des laufenden EVERY-TAVI-Registers dokumentiert (Clinical Trial. gov: NCT02289339).



### 3.2 TAVI

#### 3.2.1 Klappenprothesentypen

Die nach Conformance Europäische-Kriterien (CE-Kriterien) zugelassenen Klappenprothesen können in zwei Arten unterteilt werden:

- Ballonexpandierende Klappen und
- Selbstexpandierende Klappen (22, 49, 50).

Die ballonexpandierenden Prothesen sind auf einem Stahlstent aufgebracht, der auf einen Ballonkatheter aufgefaltet ist, so dass durch das Aufblasen des Ballons innerhalb der nativen AK die Prothese aufgedehnt und die native Klappe zur Seite gedrückt wird (22, 49). Mittlerweile gibt es Klappen, deren Gerüst auch ohne Ballon direkt aufgedehnt werden kann (49).

Die selbstexpandierenden Prothesen sind auf einem Nitinol-Stent aufgespannt. Bei Rückzug des Katheters entfalten sich diese Klappen allein durch die Körpertemperatur im Aortenannulus (22, 49).

In dieser Studie waren die ballonexpandierenden Klappen Edwards SAPIEN XT und S3-Prothesen (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien), deren Klappenflügel aus Rinderperikard bestanden.

Die selbstexpandierenden Klappen waren Medtronic CoreValve-Prothesen (Medtronic, Minneapolis) und Lotus-Prothesen (Lotus Valve System, Boston Scientific, MA). Hier bestanden die Prothesen aus Schweineperikard.

*Tabelle 2: Klappenprothesentypen in dieser Studie (22, 49, 50).*

Klappentyp	Expansionsart	Klappenepikard
Medtronic CoreValve	Selbstexpandierend	Schwein
Lotus	Selbstexpandierend	Schwein
Edwards SAPIEN XT	Ballonexpandierend	Rind
Edwards SAPIEN S3	Ballonexpandierend	Rind



Abbildung 10:  
Medtronic CoreValve (links) und  
EdwardsSAPIEN S3 (rechts)  
nach (6).

#### 3.2.2 Patientenvorbereitung

Alle Patienten erhielten 100 mg Aspirin und 600 mg Clopidogrel am Vortag des Eingriffs zur antithrombozytären Therapie. Während des Eingriffs wurde entweder gewichtsadaptiert unfraktioniertes Heparin (UFH) oder Bivalirudin gegeben.

Außerdem wurden alle Patienten ausführlich über die Notwendigkeit des Eingriffs, den Ablauf der Intervention und die möglichen Komplikationen im Vorfeld mit ausreichender Bedenkzeit aufgeklärt.

#### 3.2.3 Interventionsablauf

Die TAVI wurde unter Analgosedierung und Lokalanästhesie durchgeführt. Die Lokalanästhesie an der Punktionsstelle in der Leiste erfolgte durch die subkutane Applikation von ca. 15-30 ml einprozentigem Lidocain (51). Intravenös erhielten die Patienten 7,5 mg bis 15 mg Piritramid, abhängig vom Körpergewicht, sowie 10 mg Metoclopramid und 62 mg Dimenhydrinat, um Übelkeit vorzubeugen (51). Durch die unter anderem auch sedierende Wirkung von Metoclopramid und Dimenhydrinat schlossen die meisten Patienten während des Eingriffs, waren allerdings zu jedem Zeitpunkt erweckbar (51).

Zur Kreislaufüberwachung während TAVI wurde der Blutdruck über die Schleuse invasiv gemessen, ein Pulsoximeter sowie ein 12-Kanal-EKG

waren über einen Monitor angeschlossen (51).

Das Interventionsteam bestand aus zwei interventionellen Kardiologen und zwei Pflegekräften (51).

Nach Gefäßpunktion erfolgte das Einbringen eines Verschlusssystems (51). Die auf einem Stent befestigte Klappenprothese wurde auf den Katheter aufgebracht („Crimping“) (28). Der Ballonkatheter wurde über die rechte Femoralarterie retrograd bis auf Höhe der nativen AK vorgeschoben und diese vor gedehnt, danach erfolgte der Vorschub des Prothesenkatheters (50). Ballonexpandierende Klappen wurden durch einen Ballon auf gedehnt, während durch „Rapid Pacing“ (Frequenz: 180-200 Schläge/Minute) mittels des zuvor gelegten passageren Herzschrittmachers, das Schlagvolumen des Herzens kurzfristig herabgesetzt wurde, um eine Prothesendislokation durch den Herzschlag zu vermeiden (50). Selbstexpandierende Klappen entfalteten sich ohne Ballondilatation allein durch die Körpertemperatur (50).

Die Implantation erfolgte unter Durchleuchtung, eine Klappenprotheseninsuffizienz und deren Schweregrad wurde nach angiographischen Kriterien nach Sellers R. et al. 1964 evaluiert (51, 52).

#### 3.2.4 Postinterventionelle Phase

Nach erfolgreicher TAVI wurde der Patient zunächst auf der Intensivstation oder Intermediate Care-Station (IMC) überwacht. Die antikoagulative Therapie der Patienten nach TAVI bestand aus täglich 100 mg Aspirin lebenslang und täglich 75 mg Clopidogrel für drei Monate. Patienten, die bereits vor TAVI die Indikation zur oralen Antikoagulation hatten, führten diese entweder als Monotherapie oder für 3 Monate in Kombination mit 75 mg Clopidogrel täglich fort.

Im Falle einer AV-Blockierung 3. Grades erfolgte eine Schrittmacherimplantation.

### 3.3 Outcome-Kriterien nach TAVI

2011 bildete sich VARC (47). Dieses bestand aus einer multidisziplinären Gruppe von Mitgliedern der Academic Research Organizations (AROS), der U.S. Food and Drug Administration (FDA), Medizintechnikern und Vertretern der Industrie (47). VARC definierte Endpunkte für TAVI-Studien, die nach zweijähriger klinischer Erfahrung 2013 von VARC-2 überarbeitet und verbessert wurden (48):

#### 3.3.1 Mortalität

VARC-2 teilte die Gesamtmortalität in zwei Untergruppen, um die kardiovaskulären von den nicht-kardiovaskulären Todesursachen zu unterscheiden (47, 48). Zeitlich wurde die Gesamtmortalität in eine „immediate procedure mortality“ (Tod des Patienten während des Eingriffs oder  $\leq 72$ h danach) und eine „procedure mortality“ (Tod des Patienten innerhalb 30 Tage nach Eingriff) eingeteilt (48). Die Gesamtmortalität sollte nach 30 Tagen, nach einem Jahr und dann jährlich evaluiert und jede Todesursache genau dokumentiert werden (47, 48).

#### 3.3.2 Myokardinfarkt

Der Studienendpunkt MI wurde als Kombination aus einem Anstieg von Biomarkern über einen bestimmten Schwellenwert und dem Vorliegen klinischer Symptome definiert (47, 48). Man unterschied je nach zeitlichem Auftreten einen periinterventionellen (während und  $\leq 72$  h nach Eingriff) von einem spontanen ( $>72$ h nach Eingriff) MI (47, 48). Um den Verlauf der Laborparameter besser kontrollieren zu können, wurde die CK-MB vor der TAVI, 12-24h, 24h und 72h nach TAVI und bei Entlassung bestimmt (48).

#### 3.3.3 Schlaganfall/TIA

Der Schlaganfall wurde definiert als „Ein vom Gehirn, Rückenmark oder Retina ausgehendes, neu aufgetretenes fokales oder globales neurologisches Defizit, das über 24 Stunden hinaus bestehen bleibt, oder in der bildgebenden Diagnostik als Blutung oder Infarkt identifiziert werden kann, oder im Tod des Patienten endet“ (47, 48).

Der Schlaganfall wurde von VARC-2 in drei Klassen unterteilt: Der „Ischämische Schlaganfall“ (verursacht durch einen Infarkt), der „Hämorrhagische Schlaganfall“ (verursacht durch eine Blutung) und der „Undetermined Schlaganfall“ (nicht mit Sicherheit einer der beiden zuvor benannten Gruppen zuzuordnen) (47, 48).

Der Schweregrad eines Schlaganfalls wurde anhand der Modified Rankin Scale (mRS) (53-57) in einen „Disabling“-Schlaganfall ( $mRS \geq 2$ , 90 Tage postinterventionell) oder einen „Nondisabling“-Schlaganfall ( $mRS < 2$ , 90 Tage postinterventionell) eingeteilt (47, 48, 54).

Im Vergleich zum Schlaganfall wurde die TIA definiert als „ein fokales oder globales neurologisches Defizit, das sich innerhalb von 24 h vollständig zurückbildet und nicht in der Bildgebung dargestellt werden kann“ (47, 48).

### 3.3.4 Blutungskomplikationen

Als Grundlage des Studienendpunkts „Blutungskomplikationen“ dienten die vom Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ausgearbeiteten Blutungs-Definitionen (48). Diese wurden 2010 von BARC für Patienten erstellt, die sich unter antithrombotischer Therapie bei koronararterieller Erkrankung einer Percutaneous Coronary Intervention (PCI) oder einer Bypass-Operation unterzogen (58, 59).

*Tabelle 3: Klinischer Endpunkt „Blutungskomplikationen“ nach (47, 48, 58).*

Blutungskomplikationen
<p><b>Life-threatening or disabling bleeding:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatale Blutung (=BARC 5)</li> <li>• Organblutung (intrakraniell, intraspinal, intraokulär, Perikardtamponade mit Perikardpunktion, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) (=BARC 3b und 3c)</li> <li>• Hypovolämischer Schock oder Vasopressorgabe oder Chirurgie erforderlich machende Hypotension (=BARC 3b)</li> <li>• Offene Blutung mit Hämoglobinabfall <math>\geq 5\text{g/dl}</math> bzw. <math>\geq 4</math> Erythrozytentransfusionen (=BARC 3b)</li> </ul>
<p><b>Major bleeding (=BARC 3a):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Blutung mit Hämoglobinabfall um <math>3\text{g/dl}</math> oder 2-3 Erythrozytentransfusionen oder Krankenhauseinweisung oder Langzeitschäden oder Operationsbedarf (cave: es werden keine Kriterien einer life-threatening oder disabling bleeding erfüllt)</li> </ul>
<p><b>Minor bleeding (=BARC 2 oder 3a):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede klinisch relevante Blutung (z.B. Leistenhämatom), die nicht die Kriterien einer life-threatening, disabling oder major bleeding erfüllt</li> </ul>

### 3.3.5 Akutes Nierenversagen

Die von VARC zur Definition des Acute Kidney Injury (AKI) verwendeten RIFLE-Kriterien, wurden von VARC-2 um die AKIN-Klassifikation ergänzt. Da bei TAVI Kontrastmittel verwendet wurde und bereits eine geringe Nierenfunktionseinschränkung negativen Einfluss auf die Mortalität der Patienten hatte (KI 1,60 [1,11-2,32];  $p=0,013$ ) (41), wurde der Zeitraum der Beobachtung der Nierenfunktion von 72 Stunden auf 7 Tage postinterventionell verlängert (47, 48, 60).

#### 3.3.6 Gefäßkomplikationen

Es wurden sogenannte „major“ von „minor“ Gefäßkomplikationen unterschieden (47, 48). Außerdem teilte man die Gefäßkomplikationen in „access site“ (alle arteriellen und venösen Gefäße, die von einem Führungsdraht oder Katheter passiert wurden) und „access related“ (alle klinisch relevanten Komplikationen, die durch die Benutzung der Führungsdrähte/Katheter verursacht wurden) ein (47, 48).

#### 3.3.7 Herzrhythmus-/Reizweiterleitungsstörungen

Alle durch TAVI neu aufgetretenen oder verschlechterten Herzrhythmusstörungen und die Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation wurden als Studienendpunkt aufgezeichnet (47, 48). Der Herzrhythmus sollte bis mindestens 72 h nach TAVI kontinuierlich kontrolliert werden, um möglichst alle Rhythmusstörungen zu erfassen.

#### 3.3.8 Sonstige

VARC-2 definierte eine Reihe weiterer Komplikationen und Ereignisse, die in TAVI-Studien notiert werden sollten (47, 48):

Erweiterung der TAVI auf eine offene Operation (Sternotomie), ungeplanter Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses, Koronararterienobstruktion, Ventrikelseptum-Perforation, Mitralklappenapparat-Verletzung oder Dysfunktion, Perikardtamponade, Endokarditis, Klappenthrombose, Klappenfehlpositionierung und Valve-in-Valve-Implantation.

#### 3.3.9 Klappenprothesenfunktion

Die Klappenprothesenfunktion wurde mittels Echokardiografie umgehend nach Implantation, nach 30 Tagen, nach 6 Monaten, nach einem Jahr und danach im jährlichen Abstand überprüft (48). Dabei sollte auf die Position, Morphologie und Funktion der Prothese und auf Größe und Funktion der Ventrikel geachtet werden (48).

##### 3.3.9.a Stenose der Klappenprothese

VARC-2 legte folgende echokardiografische Daten zur Klassifikation einer Klappenprothesenstenose fest:

Tabelle 4: Klinischer Endpunkt „Klappenprothesen-Stenose“ nach (47, 48).

Klappenprothesen-Stenose			
	Normal	Mild	Moderat/ Schwer
Quantitative Parameter (Fluss-abhängig):			
Spitzengeschwindigkeit [m/s]	< 3	3-4	> 4
Mittlerer Druckgradient [mmHg]	< 20	20-40	> 40
Quantitative Parameter (Fluss-unabhängig):			
Dopplergeschwindigkeitsindex	> 0,35	0,35-0,25	< 0,25
Effektive Klappenöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ] (abhängig von Größe der nativen AK und Anulus)	> 1,1	1,1-0,8	< 0,8
Effektive Klappenöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]	> 0,9	0,9-0,6	< 0,6

### 3.3.9.b Insuffizienz der Klappenprothese

Bei der Aortenklappeninsuffizienz (AI) fließt ein Teil des Blutes, das während der Systole aus dem linken Ventrikel in die Aorta gepumpt wurde, während der Diastole aus dieser zurück in den linken Ventrikel (20).

Die von VARC-2 definierten echokardiografischen Daten zur Klassifikation der Klappenprotheseninsuffizienz und deren Einteilung in Schweregrade wird im Kapitel „Postinterventionelle Diagnostik“ genauer ausge-

führt. Sowohl die zentrale, als auch die paravalvuläre Klappeninsuffizienz wurden vermessen und als „totale Insuffizienz“ notiert (48).

Eine über einen längeren Zeitraum bestehende AI führt sowohl zu einer Volumen- als auch zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels und somit zu einer erhöhten linksventrikulären Pumparbeit (20).

Mit der Zeit kann dies zu einer linksventrikulären Dilatation und exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels führen (20).

Je nach Schweregrad der AI sind die Patienten asymptomatisch, bis hin zur Entwicklung einer schweren Herzinsuffizienz (20).

#### 3.3.10 Lebensqualität nach TAVI

Zur Beurteilung des Studienendpunkts „Quality Of Life“ (QOL), wurden der MLHF- und der KCCQ-Fragebogen verwendet, da mit diesen die gesundheitsabhängige Lebensqualität (HRQOL=Health-Related Quality Of Life), v. a. bei Patienten mit Herzerkrankungen, gut dargestellt werden konnte (48, 61-64). Die Befragung sollte in regelmäßigen Abständen zwischen 30 Tagen und 5 Jahren nach TAVI stattfinden (48).

### 3.4 Follow-Up

#### 3.4.1 Patientenbefragung

Die Patienten unserer Studie wurden jährlich kontaktiert. Im ersten Schritt nahmen wir telefonisch Kontakt zu den Patienten selbst oder zu einem Angehörigen auf, der als Kontaktperson während des stationären Aufenthaltes benannt worden war. Im Gespräch wurden folgende Informationen erfragt:

- Aktueller Gesundheitszustand/Befindlichkeit des Patienten.
- Neu oder erneut aufgetretene Symptome einer AS (Synkope, Schwindel, Dyspnoe, Angina pectoris, etc.).
- Letzter Kontrolltermin beim Kardiologen inklusive Datums und Untersuchungsergebnissen.
- Krankenhausaufenthalte seit der letzten Kontaktaufnahme inklusive Datums, Name des Krankenhauses, Aufenthaltsdauer, Aufnahmegrund und durchgeführter Behandlungen.
- Auftreten außergewöhnlicher Ereignisse ohne anschließenden Arztbesuch/Krankenhausaufnahme (Stürze, Infekt-/Entzündungskrankheiten, etc.).
- Aktuelle Medikation und Compliance.

Gab der Angehörige am Telefon an, dass der Patient bereits verstorben sei, wurde nach Möglichkeit nach dem Sterbedatum, der wahrscheinlichen Todesursache und dem letzten Krankenhausaufenthalt gefragt.

Konnte weder der Patient noch ein Angehöriger telefonisch erreicht werden, folgte im zweiten Schritt die Kontaktaufnahme zu den behandelnden Hausärzten und/oder Kardiologen der Patienten. Diese wurden nach dem letzten Behandlungsdatum gefragt und Untersuchungsergebnisse (Echokardiographie, etc.) wurden per Fax an uns weitergeleitet (sofern dem Kardiologen/Hausarzt eine schriftliche Einwilligungserklärung des Patienten zur Weitergabe von Informationen und Patientendaten an behandelnde Kollegen vorlag).

Außerdem wurden Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren, per Post angeschrieben. Es wurde ein zweiseitiger Fragebogen mit Rücksendekuvert (siehe Anhang) an diese verschickt.

Bei Patienten, über die weder telefonisch noch per Post noch über die behandelnden Hausärzte/Kardiologen Informationen eingeholt werden konnten, wurde ein schriftlicher Antrag an deren Krankenkasse über die Herausgabe von Patienteninformationen im Rahmen einer Studie der LMU gestellt. Die Krankenkassen konnten Informationen darüber geben, ob ein Patient noch bei ihnen versichert war bzw. an welchem Tag der Versichertenstatus des Patienten endete.

Anschließend wurden die gesammelten Informationen inklusive Datum des FU-Tages in das DMARS-Computer-Programm der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Großhadern eingespeichert.

#### **3.4.2 Postinterventionelle Diagnostik**

##### **3.4.2.a Transthorakale Echokardiografie**

Die Patienten erhielten direkt nach TAVI eine TTE. Diese Untersuchung wurde nach 30 Tagen, 6 Monaten, einem Jahr und danach in jährlichen Abständen wiederholt.

Hierbei wurden die Klappenprothesenfunktion, die Klappenmorphologie und die Klappenposition überprüft. Klappenstenosen oder -insuffizienzen wurden anhand der VARC-2-Kriterien identifiziert, eingestuft und notiert. Mithilfe des Farbdopplers wurde semiquantitativ der Umfang der Klappeninsuffizienz geschätzt (20). Der Durchmesser des Farbjets wurde in

der Diastole direkt unterhalb der AK gemessen und zeigte sich direkt proportional zur Größe des Aortenklappendefekts (20). Eine semiquantitative Schätzung des Schweregrades der Aortenklappenprotheseninsuffizienz (Paravalvular leak=PVL) konnte durch das Verhältnis von Farbjet-Durchmesser zu Durchmesser des LVOT bestimmt (20) und anhand der VARC-2-Kriterien in drei Schweregrade eingeteilt werden (47, 48, 65, 66): <10% leicht; 10-29% mittel; >30% schwer.

$$\text{Schweregrad PVL (semiquantitativ) [\%]} = \frac{\text{Farbjet-Durchmesser [mm]}}{\text{LVOT-Durchmesser [mm]}}$$

Zur quantitativen Bestimmung des Schweregrades der Insuffizienz wurde das Insuffizienzvolumen (Regurgitationsvolumen=RV) bestimmt, welches das Ergebnis aus dem Blutfluss aus der AK (Schlagvolumen Aorta=SV<sub>AK</sub>) minus des Flusses durch die Mitralklappe (Schlagvolumen Mitralklappe=SV<sub>MK</sub>) darstellte (20). Dabei wurde das SV<sub>AK</sub> durch die Multiplikation von  $\pi$  mit dem Quadrat des Radius des LVOT und dem Velocity-Time-Index (VTI) des LVOT berechnet (20). SV<sub>MK</sub> ergab sich durch die Multiplikation von  $\pi$  mit dem Quadrat des Radius des Mitralklappendurchmessers (D<sub>MK</sub>) und dem VTI der Mitralklappe (20):

$$\text{RV [ml/Schlag]} = \text{SV}_{\text{AK}} - \text{SV}_{\text{MK}} = \pi(\text{Radius des LVOT})^2 \times \text{VTI}_{\text{LVOT}} - \pi(\text{Radius des } D_{\text{MK}})^2 \times \text{VTI}_{\text{MK}}$$

Ebenso wurde die Insuffizienzfraktion (Regurgitationsfraktion=RF) bestimmt, welche sich aus der Division des Insuffizienzvolumens durch das totale Schlagvolumen ergab (20):

$$\text{RF [\%]} = \frac{\text{SV}_{\text{AK}} - \text{SV}_{\text{MK}}}{\text{SV}_{\text{AK}}}$$

Zur Berechnung der effektiven Klappeninsuffizienz-Öffnungsfläche (KÖF<sub>Regurgitation</sub>) wurde das Insuffizienzvolumen durch das Produkt aus VTI des CW-Dopplers des Insuffizienz-Jets (Aortenregurgitation=AR) dividiert (20):

$$\text{KÖF}_{\text{Regurgitation}} [\text{mm}^2] = \frac{\text{RV}}{\text{VTI}_{\text{AK}} \times \text{CW-Doppler}}$$

### 3. PATIENTEN UND METHODEN

Tabelle 5: Klinischer Endpunkt „Klappenprothesen-Insuffizienz“ nach (20, 47, 48, 65, 66).

Klappenprothesen-Insuffizienz			
	Mild	Moderat	Schwer
Semiquantitative Parameter			
Strömungsumkehr in der Aorta descendens während der Diastole	Nicht sichtbar oder kurz zu Diastolenbeginn	Diastolenmitte	Prominent, gesamte Diastolendauer
Verhältnis Farbjets-Durchmesser/LVOT-Durchmesser [%]	< 10	10-29	≥ 30
Quantitative Parameter			
Insuffizienzvolumen [ml/Schlag]	< 30	30-59	≥ 60
Insuffizienzfraktion [%]	< 30	30-49	≥ 50
Effektive Insuffizienzöffnungsfläche [cm <sup>2</sup> ]	0,10	0,10-0,29	≥ 0,30

#### **3.5 Definition der Endpunkte dieser Studie**

Von primärem Interesse war die 3-Jahres-Gesamtmortalität der YE- und der OE-Patienten und die Identifikation von Variablen dieser.

Von sekundärem Interesse waren der altersabhängige Einfluss der peri- und postinterventionellen Komplikationen, wie PVL, Blutungen, Gefäßkomplikationen, Schlaganfälle und Schrittmacherimplantationen, auf die verschiedenen Patientenuntergruppen.

Diese Komplikationen wurden nach den Definitionen von VARC-2 klassifiziert, die Blutungskomplikationen zusätzlich gemäß BARC. Seit der Veröffentlichung der überarbeiteten VARC-2 Definitionen im Jahr 2012, wurden diese rückwirkend auch bei den Patienten angewandt, deren Intervention vor 2013 stattgefunden hatte.

#### **3.6 Statistische Methode**

Die Patientenpopulation wurde in dieser Studie in zwei Gruppen geteilt gemäß ihres mittleren Alters in „Jüngere Alte“ (Young Elderly=YE,  $\leq 80$  Jahre) und „Ältere Alte“ (Old Elderly=OE,  $> 80$  Jahre) Patienten.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt und mittels zweiteiligem Student-t-Test (normalverteilt) verglichen oder als Median (IQR) dargestellt und mit dem Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilt) verglichen. Kategorische Variablen wurden als Zahlen (in %) dargestellt und entweder mittels  $\chi^2$ - oder Fisher-exact-Test verglichen.

Wir ermittelten die Überlebenskurven anhand der Kaplan-Meier-Methode und verglichen sie mit dem Mittelwert des Log-rank-Tests. Die Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse wurde verwendet, um den Effekt des Alters auf die kumulative Mortalität zu beurteilen.

Die univariate Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um Hazard Ratios (HR) für die Langzeit-Gesamtmortalität nach TAVI zu erhalten.

Die multivariate Analyse schloss die Kovariaten mit einem p-Wert von weniger als 0,1 in die univariate Analyse mit ein, um ihre Unabhängigkeit von der Mortalität zu evaluieren.

Untergruppenanalysen wurden durchgeführt, indem die multivariaten Modelle dem Interaktionseffekt zwischen der Altersgruppe und dem entsprechenden Untergruppenidentifikator angepasst wurden.

Alle Analysen wurden mit der SPSS 22.0 Software für OS X durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant festgelegt.



### 4.1 Patientenpopulation und Interventionsdaten

Von den 1376 TAVI-Patienten waren 600 (44%)  $\leq$  80 Jahre und 776 (56%)  $>$  80 Jahre alt. In Tabelle 6 werden die Eigenschaften der Patientengruppen und die Interventionsdaten gezeigt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden in folgenden Bereichen beobachtet:

- Patientengeschlecht: 57,9% der OE-Patienten waren Frauen, während der Anteil der Frauen bei den YE-Patienten nur bei 46,2% lag ( $p < 0,001$ ).
- Geschätztes Operationsrisiko (STS PROM Score): Die Durchschnittspunktzahl betrug bei den YE-Patienten 3,0 Prozentpunkte, die der OE-Patienten lag signifikant höher mit 5,2 Prozentpunkten ( $p < 0,001$ ).
- Diabetes mellitus: 219 (36,5%) der YE-Patienten litten an Diabetes mellitus, bei den OE-Patienten waren es mit 203 (26,5%) signifikant weniger Diabetes-Patienten ( $p < 0,001$ ).
- Linksventrikuläre Pumpfunktion: Nur 37,4% der OE-Patienten wiesen eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion von  $EF < 50\%$  auf, der Anteil lag mit 43% bei den YE-Patienten signifikant höher.
- MI und herzchirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte: 117 Patienten der YE-Gruppe hatten in der Vorgeschichte einen MI, in der OE-Gruppe waren es 120 Patienten. Mit 15,7% waren koronararterielle Bypass-Operationen in der Vorgeschichte bei den YE-Patienten signifikant häufiger als bei den OE-Patienten (7,9%).
- Typ und Größe der Klappenprothesen: In der Gruppe der YE-Patienten wurden signifikant häufiger Ballon-expandierende Klappenprothesen verwendet, während den Patienten der OE-Gruppe häufiger Nicht-Ballon-expandierende Klappenprothesen implantiert wurden. Auch die Wahl der Prothesengröße war aufgrund des unterschiedlichen effektiven Aortenannulus-Durchmessers (YE-Patienten: 24,7 mm vs. OE-Patienten: 22,8 mm) signifikant verschieden.

Insgesamt war das Vorkommen von Komorbiditäten in der YE-Patientengruppe häufiger als in der OE-Patientengruppe.

#### 4. ERGEBNISSE

*Tabelle 6: Demographische Daten, Komorbiditäten und Interventionsdaten.  
Die Daten werden als Fallzahl n (in %) dargestellt.*

	Alter ≤ 80 N=600	Alter > 80 N=776	p-Wert
Alter [Jahren]	76,0 (6,0)	85,0 (5,0)	< 0,001
Frauen	277 (46,2)	449 (57,9)	<0,001
STS PROM Score (STS Predicted Risk of Operative Mortality)	3,0 (3,4)	5,2 (4,5)	<0,001
Arterielle Hypertonie	513 (85,5)	688 (89,8)	0,096
Diabetes mellitus	219 (36,5)	203 (26,5)	<0.001
Koronare Herzerkrankung	345 (57,5)	463 (59,7)	0,451
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	117 (19,5)	120 (15,5)	0,058
Perkutane Koronarintervention in der Vorgeschichte	215 (35,8)	282 (36,3)	0,891
Koronararterien-Bypass-Operation in der Vorgeschichte	94 (15,7)	61 (7,9)	<0,001
Schlaganfall in der Vorgeschichte	84 (14,0)	97 (12,5)	0,462
Chronische Nierenerkrankung	266 (44,3)	367 (47,3)	0,299
Vorhofflimmern	217 (36)	304 (39)	0,278
Periphere arterielle Verschlusskrankung	73 (12,2)	115 (14,8)	0,178
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	94 (15,7)	97 (12,5)	0,108
Tumorerkrankung	120 (20,0)	135 (17,4)	0,245
NYHA ≥ 2	419 (69,8)	539 (69,5)	0,928
Linksventrikuläre Pumpfunktion < 50 %	258 (43,0)	290 (37,4)	0,039
Aortenannulus-Fläche [mm <sup>2</sup> ]	0,7 (0,3)	0,6 (0,2)	<0,001
Effektiver Aortenannulus-Durchmesser (MSCT = Multislice computed tomography) [mm]	24,7 (2,4)	22,8 (2,1)	<0,001

## 4. ERGEBNISSE

	Alter ≤ 80 N=600	Alter > 80 N=776	p-Wert
Implantierte Prothesentypen - Nicht-Ballon-expandierend - Ballon-expandierend	166 (27,7) 434 (72,3)	289 (37,2) 487 (62,8)	<0,001
Prothesengröße - 23 mm - 25 mm - 26 mm - 27 mm - 29 mm - 31 mm	134 (23,8) 3 (0,5) 231 (38,5) 13 (2,2) 198 (33,0) 12 (2,0)	239 (30,8) 12 (1,5) 292 (37,6) 14 (1,8) 202 (26,0) 14 (1,8)	<0,001
Prothesen-in-Bioprothesen-Implantation	38 (6,3)	37 (4,8)	0,251
Periprozedurale Antikoagulation - Bivalirudin - Unfraktioniertes Heparin	140 (23,3) 460 (76,7)	220 (28,4) 556 (71,6)	0,042

### 4.2 Klinische Ergebnisse

Tabelle 7 fasst die Interventions-Komplikationen und die Ereignisse im Krankenhaus in Abhängigkeit vom Patientenalter zusammen. Signifikante Unterschiede wurden in zwei Bereichen gesehen:

- Bei den YE-Patienten kam es zu einem geringeren Auftreten von Blutungsereignissen gegenüber den OE-Patienten (18,0% vs. 28,9%;  $p < 0.001$ ).
- Das Auftreten von PVL nach Klappenimplantation war bei den YE-Patienten weniger häufig als bei den OE-Patienten (48,3% vs. 55,2%;  $p = 0.014$ ).

#### 4. ERGEBNISSE

*Tabelle 7: Interventionskomplikationen und innerklinische Ereignisse. Die Daten werden als Fallzahl n (in %) dargestellt.*

	Alter ≤ 80 N=600	Alter > 80 N=776	p-Wert
Erfolgreiche Prothesenimplantation	586 (97,7)	754 (97,2)	0,674
Ausweitung auf offen-chirurgischen Eingriff	2 (0,3)	6 (0,8)	0,479
Anulusruptur	1 (0,2)	5 (0,6)	0,182
Perikardtamponade	5 (0,8)	16 (2,1)	0,105
Obstruktion der Koronararterien	2 (0,3)	8 (1,0)	0,110
Valve-in-Valve-Implantation	13 (2,1)	9 (1,2)	0,139
Auftreten einer VARC-2 Gefäßkomplikation	110 (18,3)	174 (22,4)	0,063
VARC-2 Blutung ≥ 2	68 (11,3)	136 (17,5)	<0,001
BARC Blutung ≥ 3	108 (18,0)	224 (28,9)	<0,001
Lebensbedrohliche Blutung	17 (2,8)	44 (5,7)	0,016
Paravalvuläre Insuffizienz	290 (48,3)	428 (55,2)	0,014
Paravalvuläre Insuffizienz ≥ 2	45 (7,5)	79 (10,2)	0,104
Zerebrovaskuläre Ereignisse innerhalb von 30 Tagen	12 (2,0)	28 (3,6)	0,110
Implantation eines dauerhaften Schrittmachers innerhalb von 30 Tagen	88 (14,7)	116 (14,9)	0,999

#### 4. ERGEBNISSE

Die mittlere FU-Zeit betrug 643 (IQR 474) Tage. Insgesamt 361 (26,2%) Patienten starben während dieser FU-Zeit. Trotz ähnlicher Erfolgsquote in beiden Gruppen, begannen die Sterblichkeitskurven früh zu divergieren, mit einer deutlich niedrigeren 30-Tage-Mortalität bei den YE-Patienten (2,5% vs. 5,7%;  $p = 0,006$ ).

Die Mortalitätsraten bei den YE-Patienten betrugen retrospektiv 12,5% nach einem Jahr, 24,3% nach zwei Jahren und 33,8% nach drei Jahren gegenüber 22,6% nach einem Jahr, 31,7% nach zwei Jahren und 39,3% nach drei Jahren bei den OE-Patienten (Abbildung 11).

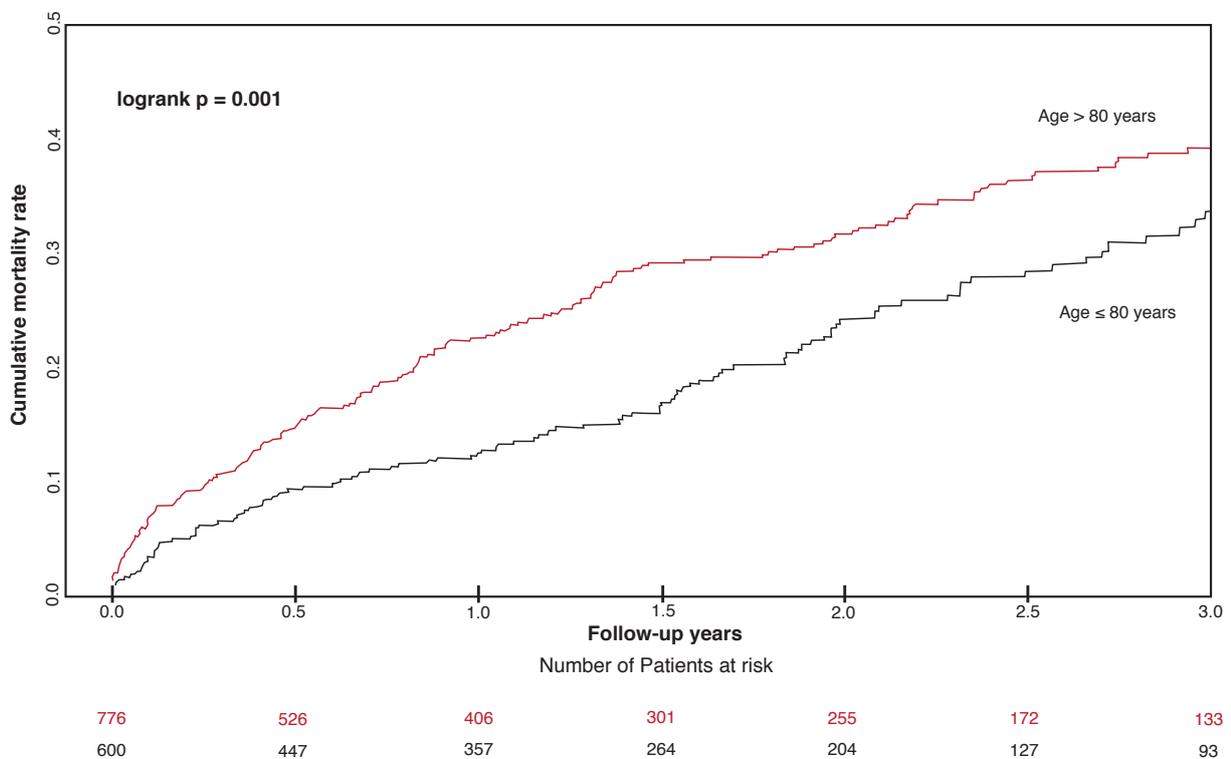


Abbildung 11: 3 Jahres-Gesamtmortalität nach TAVI bei den YE- und OE-Patienten.

### 4.3 Variablen der Langzeitmortalität

Demografische und Interventions-abhängige Variablen der Gesamtmortalität werden in Tabelle 8 dargestellt. In den multivariaten Analysen zeigte sich, dass folgende Komorbiditäten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko (HR 1.36, 95% KI 1.08 zu 1.72;  $p=0.008$ ) einhergingen:

- Fortgeschrittenes Alter: Ein Patientenalter  $>80$  Jahre erhöhte die Mortalitätsrate signifikant (KI 1,36 [1,08-1,72];  $p=0,008$ ).
- Reduzierte Linksventrikuläre Pumpfunktion: Eine linksventrikuläre Pumpfunktion mit  $EF<50\%$  erhöhte die Mortalitätsrate signifikant (KI 1,41 [1,14-1,82];  $p=0,002$ ).
- Vorhofflimmern: Vorhofflimmern als Komorbidität erhöhte die Mortalitätsrate signifikant (KI 1,62 [1,29-2,04];  $p<0,001$ ).
- Chronische Nierenerkrankung: Eine Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von  $<60\text{ml/min}$  erhöhte die Mortalitätsrate signifikant (KI 1,44 [1,14-1,81];  $p<0,002$ ).
- Tumoren: Patienten mit zusätzlicher maligner Grunderkrankung wiesen eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate auf (KI 1,38 [1,06-1,80];  $p<0,018$ ).
- NYHA-Klasse $>II$ : Patienten mit einer Belastungsdyspnoe der NYHA-Klasse III-IV wiesen eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate auf (KI 1,36 [1,06-1,73];  $p<0,014$ ).
- Blutungskomplikationen: Durch das postinterventionelle Auftreten von Blutungskomplikationen zeigte sich die Mortalitätsrate signifikant erhöht (KI 1,35 [1,07-1,72];  $p<0,012$ ).
- PVL: Das Auftreten jeder PVL postinterventionell erhöhte die Mortalitätsrate signifikant (KI 1,35 [1,07-1,72];  $p<0,005$ ).
- Zerebrale Ereignisse: Kam es innerhalb 30 Tage nach Eingriff zum Auftreten von zerebralen Ereignissen (Schlaganfall/TIA) zeigte sich die Mortalitätsrate signifikant erhöht (KI 2,47 [1,57-3,89];  $p<0,001$ ).

#### 4. ERGEBNISSE

*Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse der Variablen der 3-Jahres-Gesamtmortalität. Die Daten werden als Fallzahl n (in %) und Mittelwerte ± Standardabweichung (SD) dargestellt.*

Variable/Komorbidity	Univariate Cox-Regression		Multivariate Cox-Regression	
	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert
Alter > 80 Jahre	1,45 (1,16-1,82)	0,001	1,36 (1,08-1,72)	0,008
Frauen	0,90 (0,72-1,12)	0,337		
Arterielle Hypertonie	1,03 (0,76-1,41)	0,828		
Diabetes mellitus	1,11 (0,88-1,41)	0,359		
Koronare Herzerkrankung	1,27 (1,01-1,59)	0,038	1,12 (0,88-1,43)	0,361
Myokardinfarkt in der Vorgeschichte	1,56 (1,19-2,05)	0,001	1,17 (0,87-1,59)	0,297
Bypass-Operation in der Vorgeschichte	1,04 (0,74-1,45)	0,839		
Linksventrikuläre Pumpfunktion < 50%	1,73 (1,39-2,15)	<0,001	1,41 (1,14-1,82)	0,002
Schlaganfall in der Vorgeschichte	1,39 (1,02-1,87)	0,034	1,18 (0,86-1,61)	0,297
Chronische Nierenerkrankung (definiert als GFR < 60 ml/min)	1,86 (1,49-2,32)	<0,001	1,44 (1,14-1,81)	0,002
Vorhofflimmern	1,80 (1,44-2,24)	<0,001	1,62 (1,29-2,04)	<0,001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1,33 (0,97-1,81)	0,076	1,09 (0,79-1,51)	0,586
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	1,49 (1,12-1,97)	0,006	1,30 (0,97-1,74)	0,076
Maligne Grunderkrankung	1,42 (1,10-1,84)	0,007	1,38 (1,06-1,80)	0,018
NYHA-Klasse>II	1,40 (1,10-1,77)	0,005	1,36 (1,06-1,73)	0,014
Nicht-Ballonexpandierende Klappenprothesen	1,33 (1,06-1,66)	0,012	1,14 (0,89-1,46)	0,286
Blutungskomplikationen	1,59 (1,27-2,00)	<0,001	1,35 (1,07-1,72)	0,012
PVL	1,53 (1,19-1,96)	<0,001	1,46 (1,12-1,91)	0,005
Zerebrale Ereignisse innerhalb von 30 Tagen	2,64 (1,70-4,11)	<0,001	2,47 (1,57-3,89)	<0,001
Permanente Schrittmacherimplantation innerhalb von 30 Tagen	1,31 (0,99-1,73)	0,063	1,13 (0,85-1,51)	0,405

#### 4.4 Altersabhängige Unterschiede der Variablen der Langzeitmortalität

Die Ergebnisse der nach Patientenalter stratifizierten Untergruppenanalysen mit Interaktionstests für alle unabhängigen Variablen der Gesamtmortalität sind in der Abbildung 12 dargestellt.

Die Interaktionsanalysen zeigten, dass das Auftreten jeglicher Blutungskomplikation nur bei den OE-Patienten mit einem höheren Mortalitätsrisiko ( $p$  für Interaktion=0,007) einherging.

Umgekehrt war die Anwesenheit von PVL postinterventionell mit einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate unter den YE-Patienten (HR 2,04; 95% KI [1,34 bis 3,12];  $p < 0,001$ ), aber nicht unter den OE-Patienten (HR 1,18; 95% KI [0,86 bis 1,63];  $p = 0,299$ ;  $p$  für Interaktion=0,037) assoziiert. Die Überlebensraten der YE-Patienten waren abhängig von der PVL (Abbildung 13).

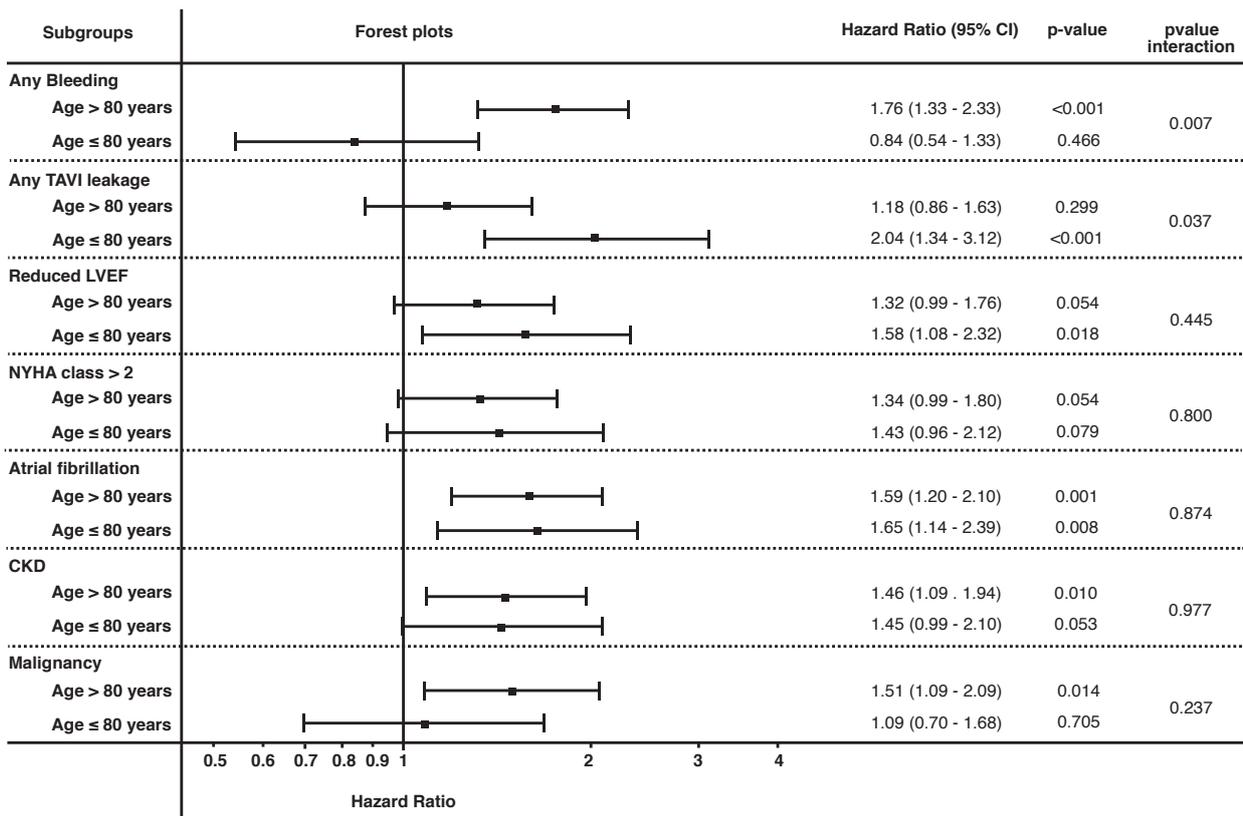


Abbildung 12: Ergebnisse der Untergruppenanalysen aller unabhängigen Variablen der Gesamtmortalität.

## 4. ERGEBNISSE

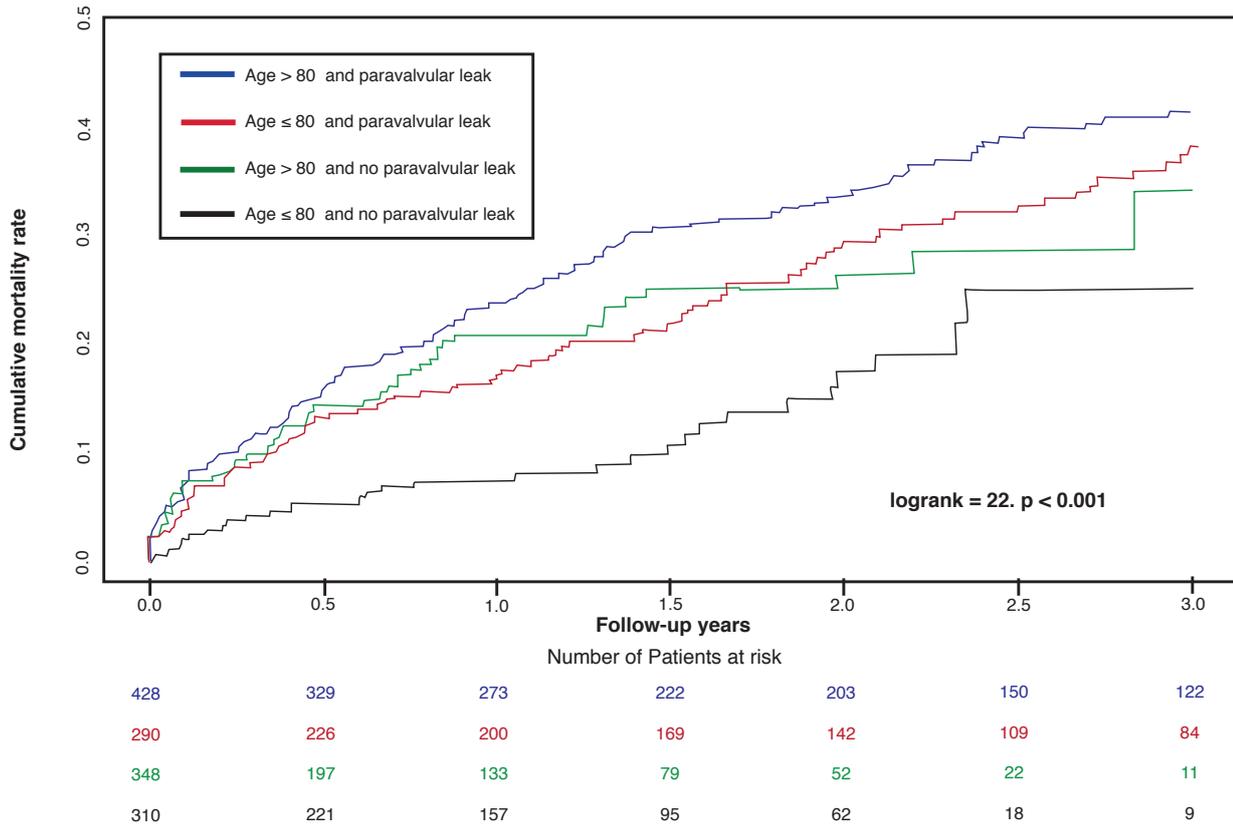


Abbildung 13: Mortalitätsraten abhängig von PVL und Patientenalter.



### 5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser retrospektiven Studie mit 1376 Patienten wurden erstmals die verschiedenen Auswirkungen möglicher TAVI-Komplikationen auf die Langzeitmortalität abhängig vom Alter der Patienten untersucht.

Obwohl sich die Langzeitmortalitätsrate nach TAVI unter anderem mit steigendem Patientenalter erhöht (1-Jahresmortalität: 12,5% (YE-Patienten) vs. 22,6% (OE-Patienten)), wurde das Vorliegen eines höheren Patientenalters in bisherigen Studien, wie bei Arsalan M. et al. 2016, häufig als Selektionskriterium der Patienten als geeignete TAVI-Kandidaten angesehen (45).

In unserer großen Kohorte älterer TAVI-Patienten wurde festgestellt, dass

1. trotz einer höheren Aggregation von Komorbiditäten in der YE-Patientengruppe, diese ein besseres Outcome im Vergleich zu der OE-Patientengruppe hatte,

2. ein fortgeschrittenes Patientenalter eine unabhängige Variable der Langzeitmortalität darstellte und

3. es altersabhängige Unterschiede der Variablen der 3-Jahres-Gesamtmortalität nach TAVI gab:

- a. Jede PVL erhöhte die Sterblichkeit bei den YE-, aber nicht bei den OE-Patienten, während
- b. jede Blutungskomplikation eine unabhängige Variable der Mortalität bei den OE- aber nicht bei den YE-Patienten darstellte.

### 5.2 Diskussion der Methoden

#### 5.2.1 Auswahl des Studiendesign

In diese Studie wurden 1376 Patienten mit hochgradiger AS eingeschlossen und ihre prä-/peri- und postinterventionellen Daten prospektiv von 2007 bis 2015 gesammelt.

Yamamoto M. et al. 2014 und Attizzani G. F. et al. 2016 waren bereits auf altersspezifische Unterschiede bei TAVI eingegangen, allerdings war die FU-Zeit in deren Studien im Vergleich zu unserer Studie sehr kurz (1-Jahresmortalität bei Yamamoto und Attizzani vs. 3-Jahresmortalität in unserer Studie) (43, 46).

Zudem waren die Stichprobengrößen bisheriger Studien, wie bei Havakuk O. et al. 2014, im Vergleich zu dieser Studie oft sehr klein (293 Patienten bei Havakuk vs. 1376 Patienten in unserer Studie) (44).

Arsalan M. et al. 2016 fokussierte sich nur auf die Durchführbarkeit und Sicherheit des TAVI-Verfahrens bei sehr alten Patienten (Nonagenarians=90-99 Jahre), während in unserer Studie das Durchschnittsalter der jüngeren Patientengruppe bei 76 Jahren, das der älteren Patientengruppe bei 85 Jahren lag (45).

Leon M. B. et al. 2016, Ludman P. F. et al. 2015 und Holmes D. R. et al. 2015 untersuchten zwar den Trend zur Durchführung einer TAVI auch bei jüngeren Patienten und Patienten mit nur niedrigem bis mittlerem Operationsrisiko, allerdings war das langfristige Outcome dieser TAVI-Patienten aufgrund ihres Ausschlusses aus den früheren Studien unbekannt (31, 37, 38).

In unserer Studie wurde auf die altersspezifischen Unterschiede der Gesamtmortalität bei TAVI mit großer Stichprobengröße, ausreichender FU-Zeit und jüngerem Patientenklientel eingegangen.

### 5.2.2 Postinterventionelle Transthorakale Echokardiografie

In unserer Studie erhielten die Patienten direkt nach TAVI eine TTE, nach 30 Tagen, nach 6 Monaten, nach 12 Monaten und dann in jährlichen Abständen im Rahmen des FU. Die Klappenmorphologie, -position und -funktion wurden dabei von zwei erfahrenen Echokardiografen beurteilt. Bei Uneinigkeit bzgl. der Einstufung der Ergebnisse, wurde ein dritter Echokardiograf hinzugezogen. Die Messergebnisse wurden anhand der Methode nach Sellers R. D. et al 1964 und der VARC-2- Kriterien erhoben und eingestuft (48, 52).

Auch Miyazaki S. et al. 2015 und Jochheim D. et al. 2015 wählten diese zeitlichen Abstände für das FU und auch hier wurden die Daten visuell von zwei Echokardiografen erhoben (35, 67). Miyazaki S. et al. 2015 erhob und teilte die Daten zusätzlich nach der „European Association of Echocardiography“ und der „American Society of Echocardiography recommendations“ ein (67).

Durch die Wahl der gleichen FU-Zeitpunkte und Einteilung der Messergebnisse anhand der VARC-2-Kriterien, waren die erhobenen

echokardiografischen Daten nach TAVI in dieser Studie sehr gut mit den Daten der anderen Studien vergleichbar.

Allerdings unterlag die Datenerhebung an sich dem visuellen Eindruck der Echokardiografen, so dass die Ergebnisse immer abhängig von der Erfahrung und der persönlichen Einschätzung der Untersucher waren. Dies schränkte die Vergleichbarkeit der Daten in den TAVI-Studien untereinander wieder ein.

### **5.3 Diskussion der Ergebnisse**

#### **5.3.1 Überlebensraten der Patienten**

In unserer Studie betragen die 1-Jahres- und 2-Jahres-Überlebensrate bei den YE-Patienten 87,5% und 66,2%, gegenüber 77,4% und 60,7% bei den OE-Patienten. Die 3-Jahresmortalität betrug 33,8% bei den YE- gegenüber 39,3% bei den OE-Patienten.

Für die OE-Patienten in der Hochrisiko-TAVI-Kohorte des PARTNER 2 Trial wurden ähnliche Überlebensraten vorgelegt: 75,8% nach 1 Jahr und 56,7% nach 3 Jahren (34, 68, 69).

Bei den YE-Patienten war die 1-Jahres-Überlebensrate vergleichbar mit denen, die in der Niedrig-Risiko-TAVI-Kohorte der Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION) (95,5%) und des Bern-TAVI-Registers (89,9%) beobachtet wurden (30, 70). Sie war auch vergleichbar mit der 1-Jahres-Mortalitätsrate bei Kohorten mit niedrigem Operationsrisiko (Altersgruppe 70-79 Jahre und STS Score <5%) der Society of Thoracic Cardiac Surgery Datenbank (93,4%) (71).

Allerdings war die 4-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit niedrigem Operationsrisiko in dieser Datenbank (Society of Thoracic Cardiac Surgery) mit 83,3% höher als die 3-Jahres-Überlebensrate in unserer YE-TAVI-Kohorte (71):

Zum einen konnte dies durch das Vorhandensein anderer Komorbiditäten, die sich nicht im STS-Score der YE-TAVI-Population, wie zum Beispiel dem Vorhandensein eines Frailty-Syndroms, einer Tumorerkrankung, etc., widerspiegeln, erklärt werden.

Zum anderen konnten auch unterschiedliche mechanische Eigenschaften der eingesetzten Klappenprothesen und deren Beständigkeit, wie Klappenthrombose, Restenose, etc., die unterschiedlichen Mortalitätsraten erklären.

Ebenso konnte eine höhere Inzidenz von PVL oder ein höherer Anteil an postinterventionell Herzschrittmacher-pflichtigen Patienten eine Rolle spielen.

Insgesamt war der Unterschied der Langzeitmortalitätsraten der Datenbank der Society of Thoracic Cardiac Surgery und dieser Studie hierdurch aber nur teilweise zu erklären.

### 5.3.2 Unabhängige Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI

In den letzten Jahren wurden die demografischen und interventionellen Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI ausführlich von Leon M. B. et al. 2016, Mack M. J. et al. 2015, Duncan A. et al. 2015, Kodali S. K. et al. 2012, Kodali S. K. et al. 2014 und Genereux P. et al. 2014 untersucht (31, 34, 41, 69, 72, 73).

In unserer Studie wurden deren Ergebnisse bestätigt:

Die Langzeitmortalität wurde durch intrinsische Faktoren der Patienten, wie fortgeschrittenes Alter, eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion, Vorhofflimmern und Nierenfunktionseinschränkung, beeinflusst (41).

Wie bereits Duncan A. et al. 2015 und P. Genereux et al. 2014 zeigten, stellten sich dabei auch in unserer Studie das Auftreten früher postinterventioneller zerebraler Ereignisse (innerhalb 30 Tage nach TAVI), eine PVL jeden Grades und das Auftreten von Blutungskomplikationen als unabhängige Variablen der Mortalität heraus (41, 73).

Die Neuheit in unserer Studie war, die altersspezifischen Unterschiede der Variablen der Langzeitmortalität bei TAVI-Patienten zu identifizieren.

#### 5.3.2.a Intrinsische Faktoren der Patienten

In unserer Studie zeigte sich, dass das Vorhandensein bestimmter Komorbiditäten der Patienten, wie eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (KI 1,41 [1,14-1,82];  $p=0,002$ ), Vorhofflimmern (KI 1,62 [1,29-2,04];  $p<0,001$ ), chronische Nierenerkrankung (KI 1,44 [1,14-1,81];  $p=0,002$ ), maligne Grunderkrankungen (KI 1,38 [1,06-1,80];  $p=0,018$ ), oder NYHA>II (KI 1,36 [1,06-1,73];  $p=0,014$ ), die Mortalitätsrate nach TAVI erhöhten.

Auch Duncan A. et al. 2015 zeigte, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion, ein Vorhofflimmern und eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion unabhängige Variablen der Langzeitmortalität darstellten, eine NYHA>II stellte sich als abhängige Variable der Langzeitmortalität heraus (41).

Im Unterschied zu unserer Studie zeigte sich das Vorliegen einer COPD bei Duncan A. et al. 2015 als unabhängige Variable der Mortalität (KI 1,34 [1,04-1,72];  $p=0,024$ ) (41). Dieser Unterschied konnte dadurch erklärt werden, dass die COPD als Komorbidität nur bei 13,9% ( $n=191$ ) unserer Patienten auftrat, bei Duncan A. et al. 2015 bei 28,5% ( $n=232$ ) der Patienten (41).

Bei diesem sehr viel größeren Anteil und damit Anzahl an Patienten konnte das Auftreten zusätzlicher Komorbiditäten außer der COPD als Bias eine Rolle spielen.

Als postinterventionelle Variablen, die die Langzeitmortalität erhöhten, stellten sich in unserer Studie Blutungskomplikationen (KI 1,35 [1,07-1,72];  $p=0,012$ ), die PVL (KI 1,46 (1,12-1,91);  $p=0,005$ ) und zerebrale Ereignisse innerhalb von 30 Tagen nach TAVI (KI 2,47 [1,57-3,89];  $p<0,001$ ) heraus. Diese Ergebnisse zeigten auch Ludman P. F. et al. 2015 und Duncan A. et al 2015 (37, 41).

Insgesamt wies die YE-Patientengruppe eine höhere Aggregation an Komorbiditäten als die OE-Patientengruppe auf. Obwohl sich diese Komorbiditäten als unabhängige Variablen der Mortalität gezeigt hatten, war die Mortalitätsrate bei den YE-Patienten kleiner als bei den OE-Patienten (12,5% vs. 22,6% nach einem Jahr; 24,3% vs. 31,7% nach zwei Jahren und 33,8% vs. 39,3% nach drei Jahren).

Eine Erklärung hierfür konnte sein, dass das fortgeschrittene Patientenalter (>80 Jahre) ebenso eine unabhängige Variable der Langzeitmortalität war. Trotz vermehrtem Vorkommen von Komorbiditäten in der YE-Patientengruppe überwog der Einfluss des Patientenalters >80 Jahre auf die Langzeitmortalität in der OE-Patientengruppe.

### 5.3.2.b Alter als unabhängige Variable der Langzeitmortalität

Ein Patientenalter > 80 Jahre zeigte sich in unserer Studie als unabhängige Variable der Mortalität (KI 1,36 [1,08-1,72];  $p=0,008$ ).

Bei Arsalan M. et al. 2017 zeigte sich, wie in unserer Studie, dass Patienten mit hohem Alter ( $\geq 90$  Jahre) eine höhere 30-Tage- und 1-Jahres-

Mortalität nach TAVI im Vergleich zu jüngeren Patienten (<90 Jahre) hatten (30-Tage-Mortalität: 8,8% vs. 5,9%,  $p < 0,001$ ; 1-Jahres-Mortalität: 24,8% vs. 22,0%,  $p < 0,001$ ) (45).

Attizzani G. F. et al. 2016 dagegen zeigte, dass weder ein signifikanter Unterschied bezüglich der 30-Tage- noch der 1-Jahresmortalität zwischen der jüngeren Patientengruppe (75-85 Jahre) und der älteren Patientengruppe (>85 Jahre) bestand (30-Tage-Mortalität: 5,8% vs. 6,8%,  $p = 0,399$ ; 1-Jahres-Mortalität: 14,9% vs. 17,2%,  $p = 0,197$ ) (46).

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien konnten dadurch erklärt werden, dass die „jüngere“ Patientengruppe bei Attizzani G. F. et al. 2016 zum Großteil Patienten enthielt, deren Alter und damit Mortalitätsrisiko, dem unserer OE-Patientengruppe entsprach (46).

Auch Havakuk O. et al. 2014 konnte aus demselben Grund keinen statistisch signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Mortalität zwischen der jüngeren ( $\leq 85$  Jahre) und älteren Patientengruppe (>85 Jahre) feststellen (1,5% vs. 4,3%,  $p = 0,14$ ) (44).

Insgesamt wurden in früheren Studien meist nur Patientengruppen höheren Alters (>80 Jahre) miteinander verglichen. In unserer Studie wurde erstmals eine deutlich jüngere Patientengruppe (Durchschnittsalter YE-Patienten: 76,0 Jahre) als Vergleichsgruppe zur Untersuchung des Einflusses des Alters auf die Mortalität herangezogen.

Zudem wurde erstmals mit hoher Fallzahl und langer FU-Zeit versucht, altersspezifische Variablen der Mortalität zu identifizieren.

### 5.3.3 Altersspezifische Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI

#### 5.3.3.a Aortenklappeninsuffizienz nach Klappenersatz (PVL)

Die PVL ist eine häufige Komplikation nach TAVI. In dieser Studie trat die milde PVL mit 48,3% bei den YE-Patienten und 55,2% bei den OE-Patienten auf, die höhergradige PVL ( $\geq 2$ ) trat mit 7,5% und 10,2% auf.

Bisher veröffentlichte Zahlen gaben die Häufigkeit der milden PVL nach TAVI zwischen 26% und 77%, die mittelgradig bis schwere PVL mit 3,7% bis 30% an (Abdel-Wahab M. et al. 2015: 41,3-41,6% mild, 1,1-12% mittelgradig bis schwer; Smith C. R. et al. 2011: 6,8% mittelgradig bis schwer; Thyregod H. G. et al. 2015: 55,4% mild, 15,7% mittelgradig bis schwer; Kodali S. et al. 2015: 9,1% mittelgradig bis schwer; Thourani V. H. et al. 2016: 40% mild, 1,5% mittelgradig bis schwer) (42, 68, 70, 72, 74).

Die Häufigkeit der milden PVL nach operativem Klappenersatz wurde mit 2% bis 17% angegeben, die mittelgradig bis schwere PVL mit 4,2% (Smith C. R. et al. 2011: 1,9% mittelgradig bis schwer; Thyregod H. G. et al. 2015: 16,8% mild, 0,9% mittelgradig bis schwer; Duncan B. F. et al. 2015: 4,2% mittelgradig bis schwer) (68, 70, 75).

Somit trat die PVL jeden Grades nach TAVI häufiger als nach operativem Klappenersatz auf.

Jochheim D. et al. 2015 zeigte, dass durch die Weiterentwicklung der ballonexpandierenden Klappenprothesen das Auftreten der PVL, v. a. der mittelgradig bis schweren, und damit die Mortalitätsrate signifikant gesenkt werden konnte (2.-Generation Klappenprothese=SXT: 8,8% mittelgradig bis schwere PVL; 3.-Generation Klappenprothese=S3: 2,0% mittelgradig bis schwere PVL) (35).

Trotzdem blieb die mittelgradig bis schwerer PVL mit 2,0% nach TAVI weiterhin ein häufiges Ereignis (35).

In unserer Studie wurde bei insgesamt 52,2% der Patienten eine PVL beobachtet (obgleich nur bei 9,0% mittelgradig bis schwer) mit einer höheren Prävalenz bei den OE-Patienten (OE-Patienten: 55,2% vs. YE-Patienten: 48,3%). Dabei war die PVL nach TAVI allein in der YE-Patientengruppe mit einer erhöhten Langzeitmortalität assoziiert. Hierfür konnten folgende Gründe gefunden werden:

Miyazaki S. et al. 2015 zeigte, dass sich die Mortalitätsrate bei Auftreten von PVL ( $\geq 2$ ) nach TAVI signifikant bei Patienten erhöhte, die zusätzlich eine reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion ( $EF < 40\%$ ) aufwiesen (67). In unserer Studie war der Anteil an Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ( $EF < 40\%$ ) in der YE-Patientengruppe größer als in der OE-Patientengruppe (43,0% versus 37,4%).

Außerdem zeigte sich der Männeranteil in der YE-Patientengruppe höher als in der OE-Patientengruppe (53,8% versus 42,1%). Dies führte zu folgenden Unterschieden in der Pathophysiologie beider Patientengruppen: Kam es bei AS zur Drucküberlastung des linken Ventrikels, wurden molekulare Umbauprozesse aktiviert, die zur Hypertrophie des Myokards führten (13). Kararigas G. et al. 2014 zeigte, dass diese Umbauprozesse bei Männern und Frauen unterschiedlich abliefen: Während bei männlichen Herzen fibrotische und entzündliche molekularpathologische

Prozesse aktiviert wurden, wurden diese in weiblichen Herzen unterdrückt (13). Hierdurch kam es bei Kararigas G. et al. 2014 bei 60% der Männer zu maladaptiven Umbauprozessen des linken Ventrikels, die als Hauptrisikofaktor für die Entwicklung der Herzinsuffizienz identifiziert wurden, während sich diese nur bei 40% der Frauen zeigten (13). Piro M. et al. 2010 zeigte, dass unabhängig vom Alter oder der Menopause, dieser Umbauprozess bei Frauen einen günstigeren Verlauf nahm als bei Männern (76).

Zusätzlich zu diesem Phänomen der Drucküberlastung bei AS kam es durch die mittelgradige bis schwere PVL nach TAVI zusätzlich zu einer Volumenüberlastung, die durch Erhöhung des enddiastolischen Volumens zur Verringerung des linksventrikulären Schlagvolumens, wie von Gotzmann M. et al. 2012 beschrieben, führte (14).

Cho I. J. et al. 2011 und Duncan B. F. et al. 2015 zeigten, dass die PVL nach chirurgischem Klappenersatz bei den jungen Patienten (mittleres Alter 70 Jahre) oftmals asymptomatisch war und sich die Mortalitätsrate nicht erhöhte (75, 77). In unserer Studie erhöhte das Auftreten einer PVL nach TAVI die Langzeitmortalität um den Faktor 2 bei den YE-Patienten, während sie bei den OE-Patienten zu keiner relevanten Erhöhung der Mortalität führte ( $p$  für Interaktion=0,037). Für den unterschiedlichen Einfluss der PVL auf die Mortalitätsrate bei YE-TAVI-Patienten gegenüber jungen operativen Klappenersatz-Patienten, konnte im Rahmen dieser Studie keine ausreichende Erklärung gefunden und sollte in zukünftigen Studien genauer untersucht werden.

Allerdings betonten unsere Ergebnisse, dass die Vermeidung von PVL nach TAVI eine wesentliche Voraussetzung dafür ist, die TAVI-Indikation auf eine jüngere Patientenpopulation auszuweiten.

Auch durch die zusätzliche Weiterentwicklung der Klappenprothesen (z. B. Klappenprothesen mit äußerer Dichtmanschette) könnte die PVL nach TAVI und damit die Mortalitätsrate weiter reduziert werden.

### 5.3.3.b Blutungskomplikationen nach TAVI

In unserer Studie zeigten sich Blutungs- und Gefäßkomplikationen häufig nach TAVI (14,8% VARC-2 Blutung  $\geq 2$ ; 24,1% BARC-Blutung  $>3$ ; 20,6% Gefäßkomplikationen und 4,4% lebensbedrohliche Blutungen). Die Mehr-

heit der Blutungskomplikationen war vaskulärer Genese und trat häufiger bei den OE-Patienten auf (22,4%).

Genereux P. et al. konnte 2014 die Assoziation einer erhöhten 1-Jahres-Mortalitätsrate beim Auftreten von Blutungskomplikationen  $\geq 30$  Tage nach TAVI nachweisen (73). Tchetché D. et al. 2012 konnte sowohl eine erhöhte 1-Jahresmortalitätsrate als auch ein erhöhtes Auftreten von zerebralen Ereignissen und Nierenversagen bei Patienten mit Blutungskomplikationen nach TAVI zeigen (78).

Im Vergleich zu diesen Ergebnissen zeigte sich in unserer Studie, dass nur die Langzeitmortalität der OE-Patienten durch die Blutungskomplikationen nach TAVI beeinflusst wurde, nicht die Mortalitätsrate der YE-Patienten. Dies konnte durch das insgesamt altersbedingt erhöhte Mortalitätsrisiko bei Patienten  $> 80$  Jahre und die erhöhte Gebrechlichkeit älterer Patienten erklärt werden.

Ziel sollte es also sein, die Blutungskomplikationen nach TAVI zu verringern, um damit die Langzeitmortalität zu senken. Dies konnte zum Beispiel durch die Anwendung von Naht-vermittelten-Verschlussystemen mit flachem Profil erreicht werden.

Barbash I. M. et al. 2015 und Mehilli J. et al. 2016 konnten bereits zeigen, dass durch die Verwendung des ProGlide-Verschlussystems anstelle des Prostar-Systems Gefäß- und Blutungskomplikationen nach TAVI seltener auftraten (36, 40).



Seit dem Beginn der TAVI im Jahre 2002 konnte diese, durch Fortschritte im Bereich der Prothesentechnologie, zunehmender Erfahrung der Interventionisten und Optimierung des Interventionsablaufs, bei älteren Patienten mit mittlerem und hohem Operationsrisiko als gleichwertig zum operativen Klappenersatz eingesetzt werden. Unter den Patienten zeigten sich häufig Jüngere, die trotz ihres jungen Alters bei Inoperabilität oder hohem Operationsrisiko keinem chirurgischem Klappenersatz-Verfahren unterzogen werden konnten und ältere Patienten, die trotz höheren Alters ein niedriges Operationsrisiko aufwiesen.

So stellte sich die Frage nach altersabhängigen Unterschieden des TAVI-Verfahrens, sowie altersspezifischen Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI, um die Indikationsausweitung der TAVI auf eine jüngere Patientenpopulation in Erwägung ziehen zu können.

Im Zeitraum von November 2007 bis Dezember 2015 wurden 1376 Patienten mit hochgradiger AS, die eine TAVI erhielten, in diese Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: Die YE-Patienten (Young Elderly=  $\leq 80$  Jahre;  $n=600$ ) und die OE-Patienten (Old Elderly=  $>80$  Jahre;  $n=776$ ). Die Patienten- und Interventionsdaten wurden über den Studienzeitraum prospektiv gesammelt und anhand der VARC-2-Kriterien klassifiziert. Durch uni- und multivariate Analysen wurden die altersspezifischen Variablen der Langzeitmortalität nach TAVI untersucht.

Folgende Ergebnisse zeigten sich in dieser Studie:

Jede Blutungskomplikation nach TAVI führte zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate bei den OE-Patienten, nicht aber bei den YE-Patienten ( $p$  für Interaktion= $0,007$ ).

Das Auftreten einer PVL jeden Grades nach Klappenersatz führte zu einer signifikanten Erhöhung des Mortalitätsrisikos um den Faktor 2 in der Gruppe der YE-Patienten (HR 2,04; 95% KI [1,34 bis 3,12];  $p<0,001$ ), hatte aber keinen Einfluss auf die Sterblichkeitsrate in der OE-Patientengruppe (HR 1,18; 95% KI [0,86 bis 1,63],  $p=0,292$ ;  $p$  für Interaktion= $0,037$ ).

Diese Ergebnisse zeigten auf, dass die Vermeidung der Komplikation der PVL eine wesentliche Voraussetzung dafür ist, die Indikation der TAVI auf eine jüngere Patientenpopulation auszuweiten.



## 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung Aortenstenose nach (18).	13
Tabelle 2: Klappenprothesentypen in dieser Studie (22, 49, 50).	23
Tabelle 3: Klinischer Endpunkt „Blutungskomplikationen“ nach (47, 48, 58).	27
Tabelle 4: Klinischer Endpunkt „Klappenprothesen-Stenose“ nach (47, 48).	29
Tabelle 5: Klinischer Endpunkt „Klappenprothesen-Insuffizienz“ nach (20, 47, 48, 65, 66).	33
Tabelle 6: Demographische Daten, Komorbiditäten und Interventionsdaten. Die Daten werden als Fallzahl n (in %) dargestellt.	38
Tabelle 7: Interventionskomplikationen und innerklinische Ereignisse. Die Daten werden als Fallzahl n (in %) dargestellt.	40
Tabelle 8: Uni- und multivariate Analyse der Variablen der 3-Jahres-Gesamtmortalität. Die Daten werden als Fallzahl n (in %) und Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (SD) dargestellt.	43

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bikuspidale Aortenklappe nach (6).	7
Abbildung 2: Fibrotisch stenosierte AK nach Rheumatischem Fieber nach (6).	8
Abbildung 3: Kalzifizierende Aortenklappe nach (6).	8
Abbildung 4: CW-Dopplersignal bei AS nach (21).	12
Abbildung 5: Diagnostik der Aortenstenose nach ESC-Leitlinien (18).	14
Abbildung 6: Entwicklung der jährlichen Eingriffszahlen für TAVI bzw. chirurgischem Aortenklappenersatz nach (32).	16
Abbildung 7: Therapie-Management der AS nach ESC-Leitlinien (18).	17
Abbildung 8: Gruppeneinteilung der Patienten nach Alter.	21
Abbildung 9: Eigenschaften und Komorbiditäten des Patientenkollektivs.	22
Abbildung 10: Medtronic CoreValve (links) und Edwards SAPIEN S3 (rechts) nach (6).	24
Abbildung 11: 3 Jahres-Gesamtmortalität nach TAVI bei den YE- und OE-Patienten.	41
Abbildung 12: Ergebnisse der Untergruppenanalysen aller unabhängigen Variablen der Gesamtmortalität.	44
Abbildung 13: Mortalitätsraten abhängig von PVL und Patientenalter.	45

7.3 Fragebogen



CAMPUS GROSSHADERN  
MEDIZINISCHE KLINIK  
UND POLIKLINIK I  
DIREKTOR: PROF. DR. S. MASSBERG



An Herrn  
Karl Diologe  
Hypertonus Straße 1  
  
14095 Ventrikel

**Zentrale Patientennachsorge**

[www.klinikum.uni-muenchen.de](http://www.klinikum.uni-muenchen.de)

Medizinische Klinik u. Poliklinik I  
Marchioninstr. 15  
D-81377 München

Sehr geehrter Herr Karl Diologe,

Sie wurden bei uns wegen einer Aortenklappenerkrankung behandelt. Wir legen jedoch nicht nur Wert darauf, Sie in der Akutsituation gut zu behandeln sondern möchten auch wissen, wie es Ihnen nach der Entlassung aus dem Krankenhaus geht. Zur Kontrolle des Therapieerfolges bitten wir Sie daher, folgende Fragen zu beantworten und in dem beiliegenden frankierten Rückumschlag an uns zurückzusenden. Alle Angaben werden selbstverständlich strengst vertraulich behandelt.

Wurden Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns in einem anderen Krankenhaus stationär behandelt?

**O JA O NEIN** *Falls ja, bitte Datum, Krankenhaus und Grund dafür angeben:*

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt bei uns eine Herzkatheteruntersuchung in einem anderen Krankenhaus?

**O JA O NEIN** *Falls ja, bitte Datum und Krankenhaus angeben:*

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Die Therapie mit Clopidogrel, (z.B. Plavix oder Iscover) und Aspirin

*O nehme ich noch O habe ich genommen bis:*

\_\_\_\_\_

Hatten Sie nach Ihrem Krankenhaus-Aufenthalt folgende Beschwerden:

**O Schmerzen auf der Brust**

**O Atemnot**

**O Schwindel/Schwarz vor Augen**

**O keine der oben genannten Beschwerden**

Bitte geben Sie Namen und Telefonnummer Ihres betreuenden Arztes an:

---

---

Für unsere Rückfragen schreiben Sie hier bitte Ihre Telefonnummer auf:

\_\_\_\_\_ Ort, Datum :

\_\_\_\_\_  
Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an  
089/4400-76096



1. Harrison TR, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrisons Innere Medizin*. In: Harrison TR, editor. *Harrisons Innere Medizin*. 2. 19 ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016. p. 927-2118.
2. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. [Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(3):167-214.
4. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1696-704.
5. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988;61(1):123-30.
6. Höfler D. Werbeagentur Applevillage: [www.applevillage.de](http://www.applevillage.de)
7. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV. New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990. *Hum Pathol*. 1993;24(12):1330-8.
8. Goldberg SH, Elmariah S, Miller MA, Fuster V. Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(13):1205-13.
9. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation*. 1994;90(2):844-53.

10. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-4.
11. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:27.
12. Kamath AR, Pai RG. Risk factors for progression of calcific aortic stenosis and potential therapeutic targets. *Int J Angiol*. 2008;17(2):63-70.
13. Kararigas G, Dworatzek E, Petrov G, Summer H, Schulze TM, Baczko I, et al. Sex-dependent regulation of fibrosis and inflammation in human left ventricular remodelling under pressure overload. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(11):1160-7.
14. Gotzmann M, Lindstaedt M, Mugge A. From pressure overload to volume overload: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J*. 2012;163(6):903-11.
15. Grimard BH, Safford RE, Burns EL. Aortic Stenosis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2016;93(5):371-8.
16. Olsson K, Nilsson J, Hornsten A, Naslund U. Patients' self-reported function, symptoms and health-related quality of life before and 6 months after transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2017;16(3):213-21.
17. Prihadi EA, Leung M, Vollema EM, Ng ACT, Ajmone Marsan N, Bax JJ, et al. Prevalence and Prognostic Relevance of Ventricular Conduction Disturbances in Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol*. 2017;120(12):2226-32.
18. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(2):110.
19. Bula K, Cmiel A, Sejud M, Sobczyk K, Ryszkiewicz S, Szydlo K, et al. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: Correlation with echocardiographic parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2019:e12645.

20. Solomon SD. Essential echocardiography: a practical handbook with DVD. Totowa, N. J.: Humana Press; 2007.
21. Geiger HZ, P. Echo-Standards Klappenstenosen//Valve Stenosis. Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology. 2018;25(11-12):322-31.
22. Fujita B, Börgermann J, Scholtz S, Scholtz W, Gummert J, Ensminger S. Aktueller Stand der kathetergestützten Aortenklappenimplantation. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie. 2015;29(4):241-53.
23. Frank S, Johnson A, Ross J, Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. Br Heart J. 1973;35(1):41-6.
24. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. Circulation. 1968;38(1 Suppl):61-7.
25. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? Eur Heart J. 2005;26(24):2714-20.
26. Singh IM, Shishehbor MH, Christofferson RD, Tuzcu EM, Kapadia SR. Percutaneous treatment of aortic valve stenosis. Cleve Clin J Med. 2008;75(11):805-12.
27. Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Kordish I, Budeus M, Naber C, et al. [Aortic valve stenosis: from valvuloplasty to percutaneous heart valve]. Herz. 2006;31(7):688-93.
28. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation. 2002;106(24):3006-8.
29. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med. 2010;363(17):1597-607.
30. Wenaweser P, Stortecky S, Schwander S, Heg D, Huber C, Pilgrim T, et al. Clinical outcomes of patients with estimated low or intermedia-

te surgical risk undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2013;34(25):1894-905.

31. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.

32. Kaufmann-Kolle P. Qualitätsreport 2014. Göttingen: AQUA-Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH; 2015.

33. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11.

34. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2477-84.

35. Jochheim D, Zadrozny M, Theiss H, Baquet M, Maimer-Rodrigues F, Bauer A, et al. Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2015;11(2):214-20.

36. Barbash IM, Barbanti M, Webb J, Molina-Martin De Nicolas J, Abramowitz Y, Latib A, et al. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 2015;36(47):3370-9.

37. Ludman PF, Moat N, de Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, et al. Transcatheter aortic valve implantation in the United Kingdom: temporal trends, predictors of outcome, and 6-year follow-up: a report from the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation.* 2015;131(13):1181-90.

38. Holmes DR, Jr., Nishimura RA, Grover FL, Brindis RG, Carroll JD, Edwards FH, et al. Annual Outcomes With Transcatheter Valve Therapy: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(25):2813-23.

39. Barbanti M, Petronio AS, Etori F, Latib A, Bedogni F, De Marco F, et al. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(8):1084-91.
40. Mehilli J, Jochheim D, Abdel-Wahab M, Rizas KD, Theiss H, Spenkuch N, et al. One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2016;12(10):1298-304.
41. Duncan A, Ludman P, Banya W, Cunningham D, Marlee D, Davies S, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. Transcatheter Aortic Valve Implantation Registry. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015;8(5):645-53.
42. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):791-800.
43. Yamamoto M, Mouillet G, Meguro K, Gilard M, Laskar M, Eltchaninoff H, et al. Clinical results of transcatheter aortic valve implantation in octogenarians and nonagenarians: insights from the FRANCE-2 registry. *Ann Thorac Surg*. 2014;97(1):29-36.
44. Havakuk O, Finkelstein A, Steinvil A, Halkin A, Arbel Y, Abramowitz Y, et al. Comparison of outcomes in patients  $\leq 85$  versus  $> 85$  years of age undergoing transcatheter aortic-valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;113(1):138-41.
45. Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, Holper EM, Arnold SV, Li Z, et al. Should Transcatheter Aortic Valve Replacement Be Performed in Nonagenarians?: Insights From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(12):1387-95.
46. Attizzani GF, Ohno Y, Latib A, Petronio AS, Giannini C, Etori F, et al. Age-Related Differences in 1- and 12-Month Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (from a Large Multicenter Data Repository). *Am J Cardiol*. 2016;118(7):1024-30.

47. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):253-69.
48. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(15):1438-54.
49. Nietlispach F, Maisano F. Der perkutane Aortenklappenersatz zur Therapie der schweren Aortenstenose. *Der informierte Arzt.* 2014:21-3.
50. Figulla HR, Cremer J, Walther T, Gerckens U, Erbel R, Osterspey A, et al. Positionspapier zur kathetergeführten Aortenklappenintervention. *Der Kardiologe.* 2009;3(3):199-206.
51. Greif M, Lange P, Nabauer M, Schwarz F, Becker C, Schmitz C, et al. Transcutaneous aortic valve replacement with the Edwards SAPIEN XT and Medtronic CoreValve prosthesis under fluoroscopic guidance and local anaesthesia only. *Heart.* 2014;100(9):691-5.
52. Sellers RD, Levy MJ, Amplatz K, Lillehei CW. Left Retrograde Cardioangiography in Acquired Cardiac Disease: Technique, Indications and Interpretations in 700 Cases. *Am J Cardiol.* 1964;14:437-47.
53. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.
54. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604-7.
55. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989;20(7):864-70.
56. Lyden PD, Lau GT. A critical appraisal of stroke evaluation and rating scales. *Stroke.* 1991;22(11):1345-52.

57. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19(12):1497-500.
58. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-47.
59. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann FJ, et al. Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2012;125(11):1424-31.
60. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
61. Bender M. Lebensqualität und klinische Ergebnisse nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation bei Hochbetagten und Hochrisikopatienten. München: Ludwig-Maximilians-Universität; 2016.
62. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124(4):1017-25.
63. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-55.
64. Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, Leon MB, Smith CR, Svensson LG, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124(18):1964-72.
65. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.

66. Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(9):975-1014; quiz 82-4.

67. Miyazaki S, Agricola E, Panoulas VF, Slavich M, Giustino G, Miyazaki T, et al. Influence of baseline ejection fraction on the prognostic value of paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *International journal of cardiology.* 2015;190:277-81.

68. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.

69. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1686-95.

70. Thyregod HG, Steinbruchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(20):2184-94.

71. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien SM, Douglas PS, Peterson ED, et al. Long-term survival after aortic valve replacement among high-risk elderly patients in the United States: insights from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, 1991 to 2007. *Circulation.* 2012;126(13):1621-9.

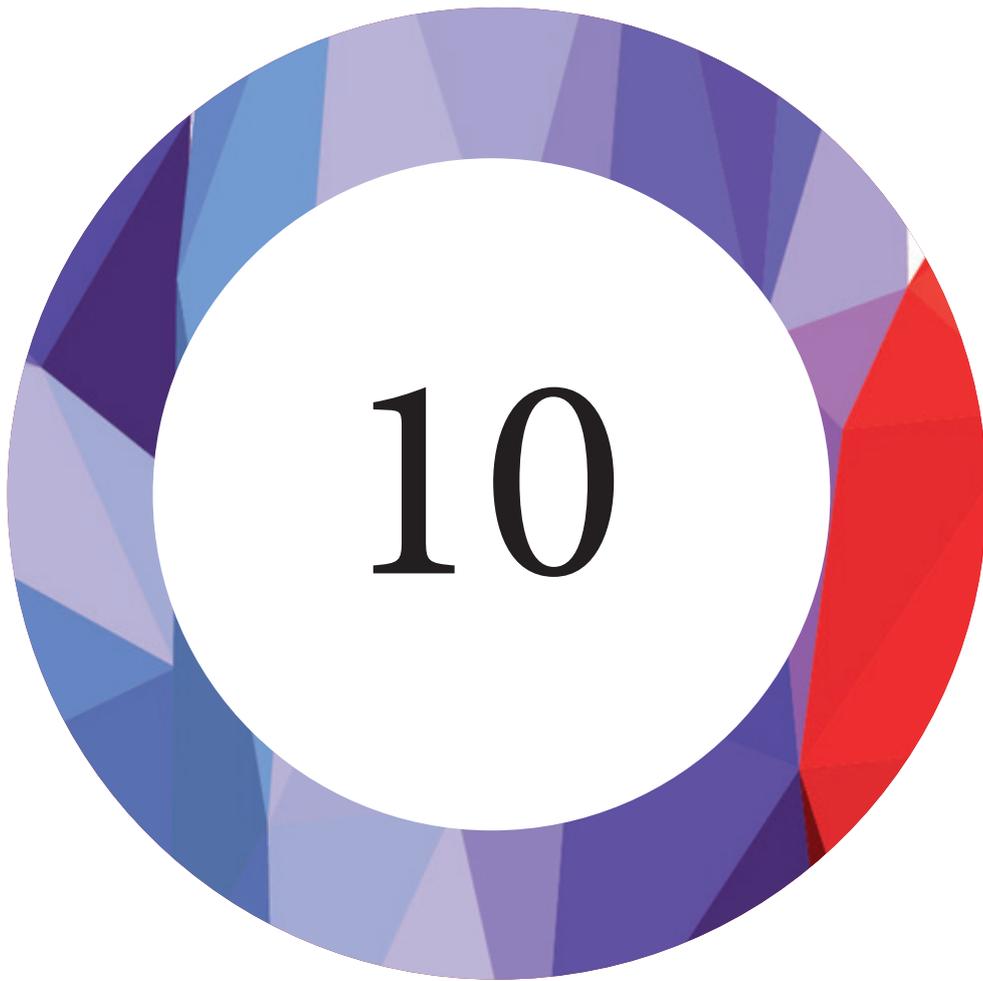
72. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36(7):449-56.
73. Genereux P, Cohen DJ, Mack M, Rodes-Cabau J, Yadav M, Xu K, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of late bleeding complications after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(24):2605-15.
74. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet*. 2016;387(10034):2218-25.
75. Duncan BF, McCarthy PM, Kruse J, Andrei AC, Li Z, Russell HM, et al. Paravalvular regurgitation after conventional aortic and mitral valve replacement: A benchmark for alternative approaches. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;150(4):860-8 e1.
76. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1057-65.
77. Cho IJ, Moon J, Shim CY, Jang Y, Chung N, Chang BC, et al. Different clinical outcome of paravalvular leakage after aortic or mitral valve replacement. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):280-4.
78. Tchetché D, Van der Boon RM, Dumonteil N, Chieffo A, Van Mieghem NM, Farah B, et al. Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. *Am Heart J*. 2012;164(3):402-9.



## 9. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

---

AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKI	Acute Kidney Injury=Akute Nierenerkrankung
AROS	Academic Research Organizations
AS	Aortenstenose
AVA	Aortic Valve Area=Aortenklappenöffnungsfläche
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
CW-Doppler	Continuous-wave-Doppler
EF	Ejection Fraction=Auswurfraction
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FU	Follow-Up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HZV	Herz-Zeit-Volumen
ICR	Intercostalraum
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LV	Linker Ventrikel
LVOT	Left Ventricular Outflow Tract=Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MI	Myokardinfarkt
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure
mRS	Modified Rankin Scale
MSCT	Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
OE	Old Elderly (Patienten >80 Jahre)
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PVL	Paravalvular leak=Aortenklappenprotheseninsuffizienz
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VARC (-2)	Valve Academic Research Consortium (-2)
VTI	Velocity Time Index
YE	Young Elderly (Patienten ≤80Jahre)



Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, für die Bereitstellung des Themas der Doktorarbeit und ihrer Unterstützung.

Meinem Doktorarbeitsbetreuer PD Dr. med. Philipp Lange bin ich außerordentlich dankbar für die jahrelange Unterstützung, die Ausdauer, sein großes Engagement und seine unermüdliche Geduld, mit der er mir auf meinem Weg zur Promotion geholfen hat.

Meinen Eltern Andreas und Christiane Cischek danke ich, dass sie mir mein Medizinstudium ermöglicht haben, für ihren Rückhalt und dafür, dass sie immer für mich da waren und sind.

Mein ganz besonders großer Dank gilt meiner Schwester Daniela Höfler für ihre große Unterstützung bei meiner Arbeit, ihre aufbauenden Worte und aufmunternde Art.

Meinem Freund Josef Kriesmair danke ich für seinen Rückhalt und seine große Geduld.



11



## Eidesstattliche Versicherung

**Cischek, Silvia**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

---

## **DIE AORTENKLAPPEN- PROTHESENINSUFFIZIENZ**

### **nach TAVI beeinflusst die Langzeitmortalität altersabhängig**

---

selbständig 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.

**Greiling, 20. Januar 2021**

---

Ort, Datum

**Silvia Cischek**

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

---