

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
des Deutschen Herzzentrums München

Überleben von Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose in Abhängigkeit der erhaltenen Therapie: Vergleich von konventionellem Aortenklappenersatz, kathetergestützter Aortenklappenimplantation und konservativer Therapie

Julia Christina Socha

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. R. Lange
2. Priv.-Doz. Dr. S.-M. Bleiziffer

Die Dissertation wurde am 06.07.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis.....	3
2	Einleitung.....	4
2.1	Einführung.....	4
2.2	Aortenklappenstenose	4
2.3	Geschichte des Aortenklappenersatzes.....	9
2.4	Konventioneller Aortenklappenersatz.....	10
2.5	kathetergestützte Aortenklappenimplantation	14
2.6	konservative Therapie der Aortenklappenstenose	17
2.7	Fragestellung.....	18
3	Patienten und Methodik.....	19
3.1	Patienten.....	19
3.2	Therapie.....	25
3.3	Follow up.....	29
3.4	Statistische Auswertung.....	30
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Therapiegruppen.....	31
4.2	Outcome der Patienten	43
4.3	Einflussfaktoren auf das Überleben	56
5	Diskussion	61
6	Zusammenfassung	77
7	Literaturverzeichnis.....	78
8	Anhang	86
8.1	Fragebogen.....	86
8.2	Abbildungsverzeichnis	90
8.2	Tabellenverzeichnis	91
9	Danksagung	92

1 Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
AKE	Aortenklappenersatz
TAKI	kathetergestützte Aortenklappenimplantation
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
KHE	koronare Herzerkrankung
EF	Auswurfraction
ES	Euro Score
MM	medikamentöse Therapie
BAV	Ballonvalvuloplastie
Z.n.	Zustand nach
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
cAVK	cerebrovaskuläre Erkrankung

2 Einleitung

2.1 Einführung

Die kalzifizierte Aortenklappenstenose ist mit einer Prävalenz von 2-7% der über 65-jährigen der häufigste Herzklappenfehler in Europa und Nord Amerika. (Vahanian et al., 2007, S. 239) Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Patientenalter an, so dass infolge der demographischen Entwicklung die Zahl der Patienten mit Aortenstenose stetig zunimmt.

Es wurde festgestellt, dass über 30% der Patienten, die eine schwere symptomatische Aortenklappenstenose aufweisen, aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos abgelehnt werden, obwohl der Aortenklappenersatz die einzige Möglichkeit ist, das Überleben zu verlängern. (Iung et al., 2005, S. 2714) Für diese Patientengruppe ist nun durch die kathetergestützte Aortenklappenimplantation eine neue Therapieoption vorhanden.

Durch die Möglichkeit, eine Aortenklappen-Prothese mit Hilfe eines Katheters zu implantieren nimmt die Invasivität des Eingriffes für einen Aortenklappenersatz deutlich ab: das große Operationstrauma durch die Sternotomie und die Belastung durch die Herz-Lungenmaschine können vermieden werden. Davon profitieren vor allem die älteren, meist multimorbiden Patienten. (Bleiziffer et al., 2009, S. 235)

2.2 Aortenklappenstenose

Im Euro Heart Survey, einem europäischen Register aus 25 verschiedenen Ländern, wurden 5001 Patienten, die an einer moderaten bis schwereren Herzklappen-Erkrankung litten, untersucht. Die Aortenklappenstenose war mit 43% die häufigste Herzklappen-Erkrankung. (Iung et al., 2003, S. 1233)

Anatomie der Aortenklappe

Die Aortenklappe wird aus drei Taschenklappen gebildet, die am Aortenklappenring entspringen. (siehe Abbildung 1)



Abbildung 1 präparierte Aortenklappe (edoc.hu-berlin.de, Abrufdatum 18.06.2012)

Ätiologie

In den weitaus meisten Fällen ist die AS degenerativ bedingt, wobei es zu einer kalzifizierenden AS kommt; dies ist ein aktiv voranschreitender Prozess, der dem der Arteriosklerose ähnlich ist und durch Lipidanhäufung, Entzündung und Verkalkung charakterisiert ist. (Baumgartner, 2005, S. 1483; Bonow et al., 2006, S. 100) Die Pathogenese der AS ist noch nicht vollkommen verstanden, man weiß aber, dass die Risikofaktoren für Arteriosklerose auch für die kalzifizierende AS gelten: dazu gehören das männliche Geschlecht, arterielle Hypertonie, erhöhte LDL-Werte, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. (Nathaniel et al., 2010, S. 136)

Ein kleinerer Anteil der AS ist rheumatisch verursacht oder die Folge einer Endokarditis. Bei jüngeren Patienten ist die Ursache einer AS oft eine angeborene Malformation der Aortenklappe. (Bonow et al., 2006, S. 100-101)

Diagnose

Die Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten können erste Hinweise auf eine AS geben; oft fällt bei der Auskultation ein spindelförmiges Systolikum mit Punktum Maximum über dem 2. Intercostalraum rechts auf, welches in die Carotiden fortgeleitet wird. (Bonow et al., 2006, S. 104; Vahanian et Otto, 2010, S. 416;) Bei Verdacht auf eine AS ist die Echokardiographie eine geeignete Untersuchungsmethode mit der die Schwere der AS, die linksventrikuläre Funktion und die Dicke des Herzmuskels beurteilt werden kann. (Vahanian et al., 2007, S. 239)

Die Aortenklappenstenose wird in drei Schweregrade eingeteilt: leicht, moderat und schwer. Bei einer leichten AS ist die Klappenöffnungsfläche größer als 1,5 cm² und der mittlere Gradient über der Aortenklappe beträgt nicht mehr als 25 mmHg; bei der moderaten AS beträgt die Klappenöffnungsfläche 1- 1,5 cm² und der mittlere Gradient 25- 40 mmHg. Die schwere AS ist gekennzeichnet durch eine Klappenöffnungsfläche, die kleiner als 1,0 cm² ist und einen mittleren Gradienten, der höher als 40 mmHg ist. (Bonow et al., 2006, S. 101)

Bei asymptomatischen Patienten kann ein Belastungstest durchgeführt werden, um belastungsabhängige Symptome oder eine verringerte Leistungsfähigkeit festzustellen. (Bonow et al., 2006, S. 105)

Symptome

Lange Zeit bleibt die AS asymptomatisch; die Progredienz ist individuell sehr unterschiedlich. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei einer moderaten AS im Durchschnitt der mittlere Gradient um 7 mmHg pro Jahr zunimmt und die Klappenöffnungsfläche sich um 0,1 cm² pro Jahr verringert. (Bonow et al., 2006, S. 103)

Bei höhergradigen Verengungen ist oft die Dyspnoe eines der ersten Beschwerden, die der Patient zunächst nur bei starker körperlicher Belastung, später auch schon bei leichter Belastung, verspürt. Die Luftnot geht zum Teil auch mit pectanginösen Beschwerden einher. Schwindel und Synkopen können infolge einer kurzzeitigen Minderperfusion des Gehirns auftreten. (Bonow et al., 2006, S. 103; Boon et Bloomfield, 2002, S. 395; Freeman et Otto, 2005, S. 3321; Vahanian et al., 2007, S. 239)

Therapie

Die Behandlungsmöglichkeiten umfassen medikamentöse, interventionelle und operative Maßnahmen.

Goldstandard ist seit Jahrzehnten der operative Aortenklappenersatz (AKE). Das Langzeitüberleben ist nach einem erfolgreichen Aortenklappenersatz dem Alter entsprechend nahezu normalisiert. (Nathaniel et al., 2010, S. 138)

Die operative Mortalität wird bei alleinigem AKE mit 2%-5% bei den unter 70-Jährigen und mit 5%-15% bei älteren Patienten angegeben. (Nathaniel et al., 2010, S. 138)

Das entscheidende Kriterium für den Zeitpunkt der Operation ist nicht die Größe der Klappenöffnungsfläche, sondern das Vorhandensein von Symptomen. Das Auftreten von Symptomen markiert einen kritischen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, denn sobald die AS symptomatisch wird, beträgt das durchschnittliche Überleben noch 2-3 Jahre, wobei das Risiko für einen plötzlichen Herztod deutlich erhöht ist. (Bonow et al., 2006, S. 103; Freeman et Otto, 2005, S. 3320) Bei asymptomatischen Patienten liegt das Risiko, an einem plötzlichen Herztod zu versterben bei weniger als 1% pro Jahr. (Baumgartner, 2005, S. 1483; Bonow et al., 2006, S. 103; Freeman et Otto, 2005, S. 3320; Vahanian et al., 2007, S. 240)

Indikationen für einen operativen AKE sind laut der ACC/AHA Leitlinien symptomatische Patienten mit schwerer AS. Bei Patienten mit schwerer AS, die sich einer Bypass-Operation oder einer Operation an einer anderen Herzklappe oder der Aorta unterziehen, ist der Klappenersatz ebenfalls indiziert. Patienten mit schwerer AS, die eine erhebliche linksventrikuläre Dysfunktion aufweisen, wird ein Klappenersatz empfohlen. (Bonow et al., 2006, S. 108)

(siehe Abbildung 2)

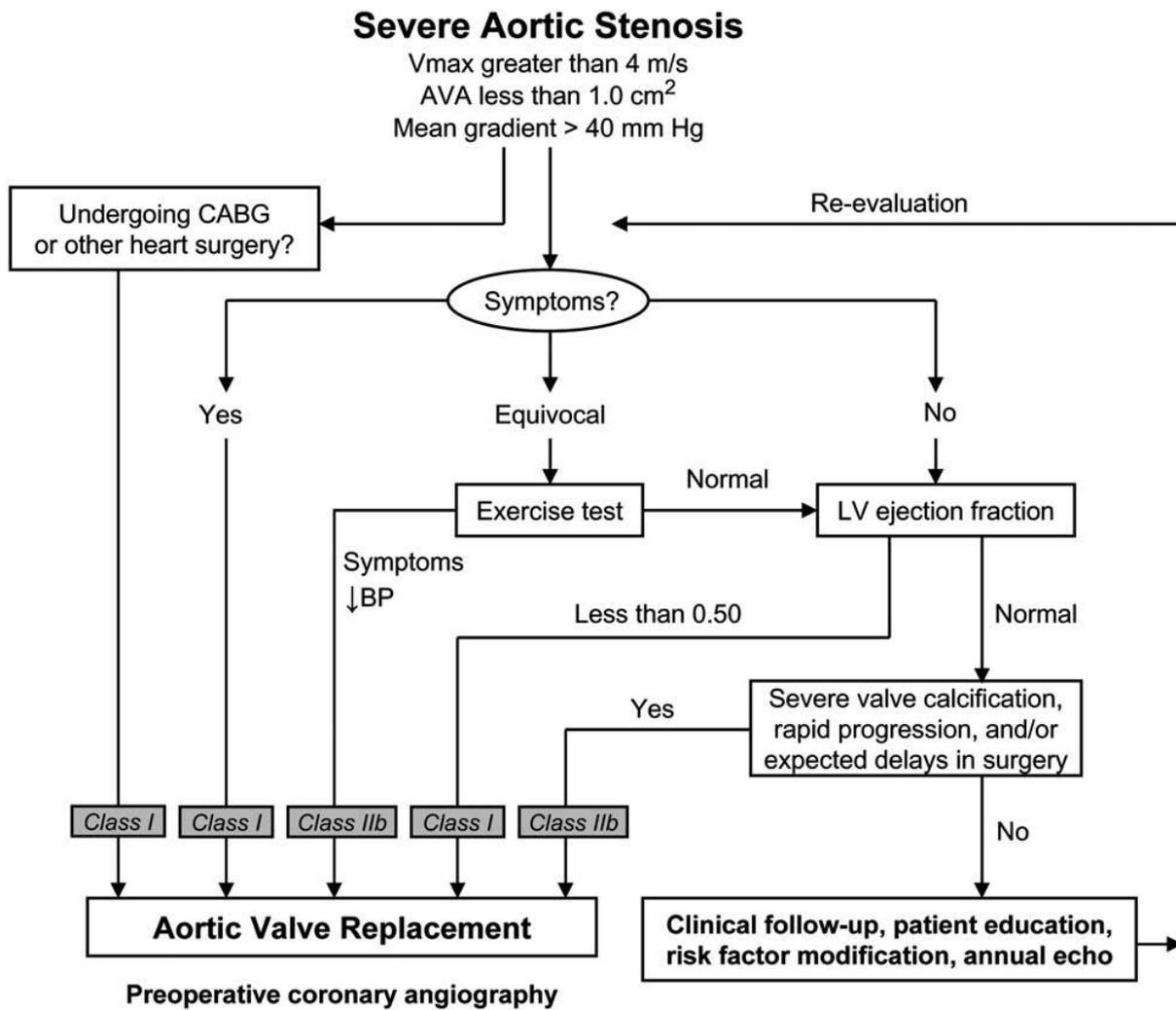


Abbildung 2: Schema für die Indikationsstellung des Aortenklappenersatzes aus den ACC/AHA Guidelines 2006 (Bonow et al., 2006, S. 108)

2.3 Geschichte des Aortenklappenersatzes

Die Entwicklung der Herzlungenmaschine (John Gibbon), die erstmals 1953 am Menschen eingesetzt wurde und die Entdeckung des Heparins (Jay McLean) machten Operationen am offenen Herzen erst möglich. (Chaikof, 2007, S. 1368)

Im Jahre 1952 wurde von Charles Hufnagel (1917-1989) an der Georgetown University die erste künstliche Herzklappe bei einem Patienten mit Aorteninsuffizienz in die Aorta descendens implantiert. 1960 implantierte Dwight E. Harken die erste künstliche Herzklappe in Aortenklappenposition. Seitdem wurden über 70 verschiedene Herzklappenprothesen entwickelt. (Gott et al., 2003, S. 2230)

1961 brachten Albert Starr und Lowell Edwards die Käfig-Ball-Prothese auf den Markt. (Pilgrim et Wenaweser, 2010, S. 199) 1967 implantierte Donald Ross einem Patienten erstmals eine homologe Prothese: dabei nähte er dem Patienten seine Pulmonalklappe in Aortenposition und anstelle der Pulmonalklappe wurde eine Leichenklappe implantiert. (Bloomfield, 2002, S. 584) Seit 1969 gibt es die Kippscheibenprothese, die von Viking Björk und Don Shiley entwickelt wurde. Die Bileaflet-Prothese der Firma St. Jude Medical gibt es seit 1977. (Pilgrim et Wenaweser, 2010, S. 199) 1985 führte Alain Cribier erstmals eine Aortenklappenvalvuloplastie durch. (Singh et al., 2008, S. 806) Die Geschichte des perkutanen Aortenklappenersatzes beginnt 1992: Andersen et al. implantierte Schweineklappenprothesen, die auf einen Ballonkatheter montiert waren, percutan über die Aorta ascendens in Schweine. (Andersen et al., 1992, S. 704) Die erste erfolgreiche percutane Klappenimplantation beim Menschen gelang Bonhoeffer et al. im Jahre 2000; er implantierte eine biologische Prothese (Rind), die auf einen Stent montiert war in Pulmonalklappenposition (Bonhoeffer et al., 2002, S. 1664). Alain Cribier führte 2002 die erst perkutane Aortenklappenimplantation bei einem Menschen durch: aufgrund zahlreicher schwerer Begleiterkrankungen war der 57-jährige Mann mit einer schweren symptomatischen Aortenklappenstenose bisher nicht mit einem konventionellen Aortenklappenersatz therapiert worden. Als er in den kardiogenen Schock geriet, war die perkutane Klappenimplantation, die einzig sinnvolle Therapieoption. Die Implantation erfolgte anterograd über die rechte Femoralvene und konnte erfolgreich durchgeführt werden. Der Patient stabilisierte

sich; jedoch erlag er 17 Wochen nach der Klappenimplantation verschiedenen nicht-kardialen Komplikationen. (Cribier et al., 2002, S. 3007-3008)

Von April 2002 bis August 2003 implantierte Cribier bei weiteren 6 Patienten, die für eine konventionelle Klappenoperation nicht geeignet waren, auf diese Weise eine Aortenklappe. (Cribier et al., 2004, S. 699) In die darauf folgende Studie wurden 36 Patienten eingeschlossen, von denen 27 Patienten erfolgreich eine Klappe implantiert werden konnte. (Cribier et al., 2006, S. 1214)

Seitdem wurde dieses Verfahren ständig weiterentwickelt und die Möglichkeit verschiedener Zugangswege und unterschiedlicher Klappen erprobt. Webb et al. führten bei 50 Patienten die Klappenimplantation retrograd über die Femoralarterie durch. (Webb et al., 2007, S. 755)

De Robertis et al. zeigten die Durchführbarkeit über die linke Arteria axillaris. (De Robertis et al., 2009, S. 807) Walther et al. beschrieben die Möglichkeit des transapicalen Zugangs. (Walther et al., 2007, S. 11)

2.4 Konventioneller Aortenklappenersatz

Die offene Herzoperation unter Kardioplegie an der Herz-Lungenmaschine ist seit langem die Therapie der Wahl bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose. Der operative AKE verbessert sowohl die Symptome, als auch das Überleben. (Bonow et al., 2006, S. 108)

Prothesen

Die Aortenklappe kann durch mechanische oder biologische Prothesen ersetzt werden. Der Vorteil mechanischer Klappenprothesen ist ihre lange Haltbarkeit, da sie keinen degenerativen Veränderungen unterliegen; der Nachteil ist eine hohe thrombogene Aktivität, weshalb Patienten mit mechanischem Klappenersatz lebenslang eine orale Antikoagulation, wie z.B. Marcumar, einnehmen müssen. Biologische Klappenprothesen haben nur ein geringes thrombogenes Risiko, die Limitation der biologischen Klappen jedoch ist ihre begrenzte Haltbarkeit. (Geissler et

al. 2009, S. 229) Die strukturelle Degeneration der Klappe erfolgt umso schneller, je jünger der Patient ist. (Bloomfield, 2002, S. 585)

Nach den aktuellen Leitlinien werden biologische Klappenprothesen den Patienten über 65 Jahren empfohlen, sowie den Patienten, die Kontraindikationen gegen eine Marcumartherapie aufweisen. Die persönliche Präferenz des Patienten wird berücksichtigt, so dass auch Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, eine biologische Prothese erhalten können, wenn eine Marcumartherapie nur schwer mit ihrem Lebensstil vereinbar ist. (Bonow et al., 2006, S. 188)

Mechanische Aortenklappenprothesen

Mechanische Aortenklappenprothesen bestehen aus pyrolytischem Kohlenstoff und sind in verschiedenen Designs erhältlich. Zum einen gibt es die sogenannten „ball-and-cage-valves“ (Käfig-Ball-Prothesen), die einen beweglichen Silikonball in einem Gehäuse als Verschlussmechanismus besitzen, wie z.B. die Starr Edwards Prothese (siehe Abbildung 3); diese Prothesen werden heutzutage nicht mehr verwendet, da sie relativ laut sind und eine schlechte Hämodynamik haben. (Bloomfield, 2002, S.584; Hoffmann et al., 2008, S. 144)



Abbildung 3: Käfig-Ball-Prothese: ball-and-cage Prothese; links geschlossen, rechts geöffnet

Desweiteren gibt es die „single-tilting-disc-valves“ (Kippscheibenprothesen) mit einer freibeweglichen Kippscheibe, die durch zwei am Klappenring befestigte Bügel geführt wird, wie z.B. die Björk-Shiley Prothese; (siehe Abbildung 4)

auch diese besitzen eine schlechte Hämodynamik und sind heutzutage nicht mehr gebräuchlich. (Bloomfield, 2002, S.584; Hoffmann et al., 2008, S. 144)



Abbildung 4: Kippscheibenprothese: Björk-Shiley-Prothese
(www.kinderherzchirurgie.uk-erlangen.de, Abrufdatum 18.06.2012)

Am häufigsten werden „bileaflet-valves“ (Doppelflügelprothesen), die aus zwei halbkreisförmigen Flügeln bestehen, verwendet, wie z.B. die St Jude`s Medical Prothese. (siehe Abbildung 5) Diese besitzen eine gute hämodynamische Funktion und sind leise. (Bloomfield, 2002, S.584; Hoffmann et al., 2008, S. 144)



Abbildung 5: Doppelflügelprothese: St Jude`s medical Prothese (www.gknmhospital.org, Abrufdatum 18.06.2012)

Biologische Aortenklappenprothesen

Für die biologischen Klappenprothesen werden Autografts (Ross-OP: dabei wird die Pulmonalklappe anstelle der exzidierten Aortenklappe gesetzt), Homografts (Klappen von Verstorbenen) oder Heterografts (=Xenografts) verwendet. Auto- und Homografts werden nur bei speziellen Indikationen verwendet, am häufigsten kommen Heterografts zum Einsatz.

Heterografts sind entweder aus Schweineklappen-Gewebe, wie z.B. die Mosaic Prothese (siehe Abbildung 6) oder aus Rinderperikard, z.B. die Carpentier-Edwards Perimount Prothese (siehe Abbildung 7) hergestellt. Ein spezielles Konservierungsverfahren, das je nach Hersteller variiert, soll eine Kalzifizierung der Klappe verhindern bzw. verlangsamen. Die biologischen Klappen gibt es als Gerüstprothese oder als gerüstlose Prothese, wobei das Gerüst aus Kunststoff oder Metall besteht. Klappen mit Gerüst sind einfacher zu implantieren als die gerüstlosen Klappen; die gerüstlosen Klappen jedoch haben den Vorteil einer größeren Öffnungsfläche. (Bloomfield, 2002, S. 584; Hoffmann et al., 2008, S. 144)



Abbildung 6: Schweineklappen-Gerüstprothese: Mosaic-Prothese (www.medtronic.de, Abrufdatum 18.06.2012)



Abbildung 7: Rinderperikard-Gerüstprothese: Carpentier-Edwards-Perimount Prothese
(www.edwards.com, Abrufdatum 18.06.2012)

2.5 kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Bei der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAKI) wird eine auf ein Stentgerüst montierte Klappe in einem Katheter bis ins Herz vorgeschoben und auf Höhe der nativen Aortenklappe implantiert. Da die native Aortenklappe nicht exzidiert wird, sondern in situ verbleibt, spricht man von Aortenklappen*implantation*, im Gegensatz zum konventionellen Aortenklappen*ersatz*, bei dem die native Aortenklappe exzidiert wird, und durch eine Prothese ersetzt wird. (Bleiziffer et al., 2009, S. 235)

Seit der ersten Implantation im Jahre 2002 erfuhr dieses Verfahren ein exponentielles Wachstum: bis heute wurden weltweit über ca. 30.000 Patienten mit einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation behandelt. Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Arbeit gibt es jedoch noch keinen wissenschaftlichen Beleg dafür, dass die TAKI das Überleben verbessert. Aus diesem Grund ist die TAKI auch Patienten, die ein hohes Lebensalter (>75 Jahre) haben und Hochrisiko-Patienten sind bzw. Kontraindikationen für einen konventionellen AKE aufweisen, vorbehalten. Klare Indikationen für eine TAKI liegen derzeit noch nicht vor.

Prothesen

Seit 2007 sind zwei Prothesen für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation CE-zertifiziert (CE, Conformance Européenne).

Die Edwards-Sapien-Prothese (*siehe Abbildung 8*) ist eine Klappe, die aus 3 Rinderperikard-Taschen besteht und auf ein Stahlgerüst montiert ist. Sie wird durch Ballondilatation entfaltet. Diese Klappe ist zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit in den Größen 23 mm und 26 mm Durchmesser erhältlich, seit 2011 auch in den Größen 20 mm und 29 mm. Der Einführungskatheter, auf dem die Klappe in Aortenposition vorgeschoben wird, hat je nach Prothesengröße einen Durchmesser von 22-24 French. Die Edwards-Sapien-Prothesen der Größe 23 mm/ 26 mm sind für einen Aortenklappenring von 18 – 25 mm geeignet. Die Edwards-Sapien-Prothese kann sowohl retrograd transarteriell, als auch anterograd transapikal implantiert werden. (Bauernschmitt et al., 2009, S. 2)

Die CoreValve-Prothese (*siehe Abbildung 9*) ist aus 3 Schweineperikard-Taschen aufgebaut, die in einen kelchförmigen Nitinolstent montiert sind. Die Kelchform ermöglicht eine zusätzliche Verankerung in der Aorta ascendens. Nitinol ist temperaturabhängig verformbar und besitzt ein Formgedächtnis, so dass sich die Prothese dadurch in Eiswasser verformen lässt und sich dann bei Körpertemperatur während der Freigabe aus dem Katheter wieder selbst entfalten kann. Die CoreValve-Prothese ist zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit in den Größen 26 mm und 29 mm erhältlich; seit 2011 ist auch die Größe 31 mm erhältlich. Der Einführungskatheter hat eine Größe von 18 French. Die Klappen der Größe 26 mm und 29 mm sind geeignet für einen Aortenklappenring von 19 – 27 mm, wobei die Implantation über einen retrograden transarteriellen Zugang erfolgt. (Bleiziffer et al., 2009, S. 236)

Zugangsweg

Die zumeist angewendeten Zugänge sind zum einen der retrograde transarterielle Zugang über die A. femoralis und zum anderen der anterograde transapicale Zugang über den linksventrikulären Apex. Seltener kommen Zugänge über die linke A. subclavia oder die Aorta ascendens zum Einsatz.



Abbildung 8: *Edwards-Sapien-Prothese* (Bauernschmit et al., 2009, S. 4)

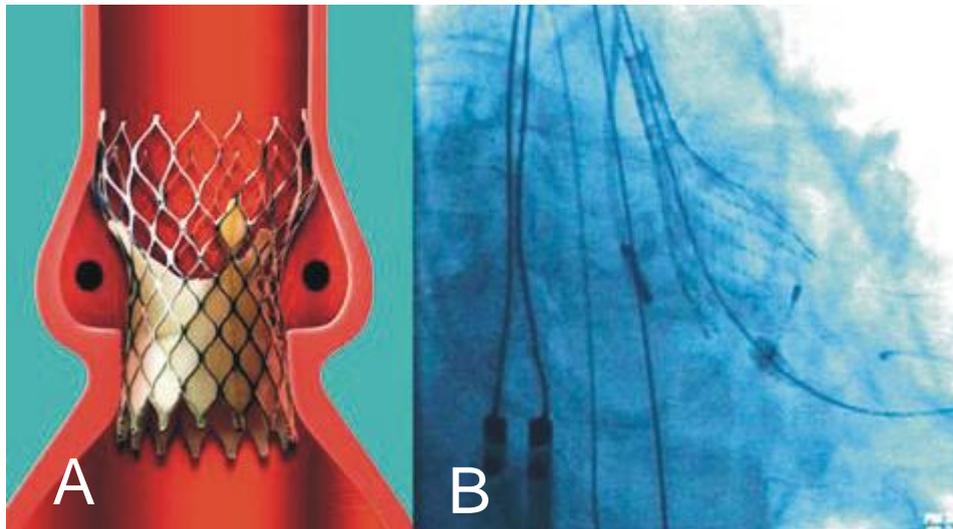


Abbildung 9

- A) *schematische Darstellung der CoreValve- Prothese in der Aortenwurzel*
- B) *Freigabe der CoreValve- Prothese am schlagenden Herzen*

(Bleiziffer et al., 2009, S. 237)

2.6 konservative Therapie der Aortenklappenstenose

Eine medikamentöse Therapie kann nur die Symptome der AS verbessern, nicht jedoch das Überleben verlängern. Da die kalzifizierende Aortenklappenstenose viele Gemeinsamkeiten mit der Pathogenese der Arteriosklerose aufweist, wurde ein neuer Ansatz mit Statinen und ACE-Hemmern getestet, um das Fortschreiten der Stenosierung aufzuhalten. (Freeman et Otto, 2005, S. 3323)

Symptomkontrolle

Angina pectoris Beschwerden können mit Beta-Blockern und Nitraten verbessert werden; bei einer Lungenbeteiligung können vorsichtig Diuretika eingesetzt werden. Vorhofflimmern kann mit Digoxin behandelt werden. (Boon et Bloomfield, 2002, S.396)

HMG-CoA Reduktase Inhibitoren (Statine)

Durch den lipidsenkenden und anti-entzündlichen Effekt der Statine soll die Progression der Aortenklappenstenose verlangsamt werden; in verschiedenen hämodynamischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung unter dem Einfluss von Statinen langsamer voranschreitet.

(Baumgartner, 2005, S. 1484; Bonow et al., 2006, S. 105-106; Boon et Bloomfield, 2002, S.396; Freeman et Otto, 2005, S. 3323; Jung, 2008, S. 523; Rosenhek et al., 2004, S. 1291; Stewart et Chan, 2009, S.29)

Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

In kalzifizierten Aortenklappen konnte im Gegensatz zu nicht-kalzifizierten Klappen Angiotensin 2 und ACE nachgewiesen werden; auch in arteriosklerotischen Läsionen sind Angiotensin 2 und ACE zu finden; diese Feststellung legte nahe, dass ein Fortschreiten der Aortenklappenstenose durch ACE-Hemmer beeinflusst werden könnte. In manchen Studien konnte eine Verlangsamung des Krankheitsprozesses beobachtet werden, in anderen hingegen konnte kein Effekt der ACE-Hemmer gezeigt werden (Baumgartner, 2005, S. 1484; Boon et Bloomfield, 2002, S. 396; Freeman et Otto, 2005, S. 3323; Rosenhek et al., 2004, S. 1291; Stewart et Chan, 2009, S. 31)

2.7 Fragestellung

Bei schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose gilt seit Jahrzehnten der chirurgische Aortenklappenersatz als Goldstandard. Jedoch gibt es eine immer größer werdende Anzahl von Patienten, die aufgrund ihres Alters, sowie multipler und schwerer Begleiterkrankungen als so genannte Hochrisiko-Patienten betrachtet werden; für viele von ihnen wird das Operationsrisiko als unverträglich hoch angesehen, so dass die Chirurgen eine Operation ablehnen. Für dieses Patientenkollektiv kommt das neue Therapieverfahren, die TAKI, in Frage.

Das Patientengut unserer Studie bestand aus solchen Hochrisiko-Patienten, die aufgrund des Alters und ihres hohen Operationsrisikos primär für eine TAKI vorgestellt wurden.

Das Ziel dieser Arbeit war, die drei Therapieoptionen der schweren symptomatischen Aortenklappenstenose, die konservative Therapie, den konventionellen Aortenklappenersatz und die kathetergestützte Aortenklappenimplantation, in einer Kohorte von Hochrisiko-Patienten, miteinander zu vergleichen. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Überleben nach einem Jahr; der sekundäre Endpunkt, Begleiterkrankungen zu identifizieren, die einen signifikanten Einfluss auf das Überleben dieser Patienten haben.

3 Patienten und Methodik

3.1 Patienten

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie; im Zeitraum von Juni 2007 bis März 2009 haben sich am Deutschen Herzzentrum München 385 Hochrisiko-Patienten mit einer symptomatischen Aortenklappenstenose, bei denen primär eine Operation mit Herz-Lungen-Maschine abgelehnt worden war, zum kathetergestützten Aortenklappenersatz vorgestellt. Dieses Verfahren kann am schlagenden Herzen ohne Herzlungenmaschine durchgeführt werden.

Drei Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Bei sieben Patienten konnte die Nachbeobachtung nicht komplett erfolgen. Das Follow Up war zu 98,4% vollständig. Somit wurden 375 Patienten in diese Arbeit eingeschlossen.

Die Patienten wiesen durch ihr fortgeschrittenes Alter (>75 Jahre) und verschiedene Begleiterkrankungen ein hohes Letalitätsrisiko (logistischer EuroScore >20%) für den konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) auf oder es lagen Kontraindikationen für den konventionellen AKE, wie z.B. eine Porzellanaorta, bei ihnen vor.

Nach Evaluation der Patienten durch ein interdisziplinäres Team aus Kardiologen, Radiologen und Herzchirurgen, konnten jedoch nicht alle Patienten einer TAKI zugeführt werden. Die Entscheidung basierte auf der Berücksichtigung des Allgemeinzustands des Patienten, seiner Begleiterkrankungen, des logistischen EuroScores und der anatomischen Gegebenheiten.

Präoperative Evaluation

Das Letalitätsrisiko wurde mit Hilfe des logistischen EuroScores bestimmt. In die Berechnung gehen Alter, Geschlecht, vorangegangene Herzoperationen, die linksventrikuläre Auswurffraktion, verschiedene Komorbiditäten und die Dringlichkeit des Eingriffs mit ein. (siehe Abbildung 10)

Patient Factors		Change sheet below change language 
Age	7	<input checked="" type="checkbox"/> Female
Sex		<input type="checkbox"/> Yes
Chronic pulmonary disease		<input type="checkbox"/> Yes
Extracardiac arteriopathy		<input type="checkbox"/> Yes
Neurological dysfunction		<input type="checkbox"/> Yes
Previous cardiac surgery		<input type="checkbox"/> Yes
Serum creatinine >200 µmol/ L		<input type="checkbox"/> Yes
Active endocarditis		<input type="checkbox"/> Yes
Critical preoperative state		
Cardiac Factors		<input type="checkbox"/> Yes
Unstable angina		<input checked="" type="checkbox"/> Moderate
LV dysfunction moderate or LVEF 30-50%		<input type="checkbox"/> Poor
Lv dysfunction poor or LVEF<30		<input type="checkbox"/> Yes
Recent myocardial infarct		
Pulmonary hypertension		
Operation Factors		
Emergency		<input type="checkbox"/> Yes
Other than isolated CABG		<input checked="" type="checkbox"/> Yes
Surgery on thoracic aorta		<input type="checkbox"/> Yes
Postinfarct septal rupture		<input type="checkbox"/> Yes
Additive EuroSCORE	8	
Logistic EuroSCORE (mortality %) =	8,59%	

Abbildung 10 Kalkulator für die Berechnung des EuroScore (www.euroscore.org)

Ab einem logistischen EuroScore von über 10% nimmt die Letalität deutlich zu; wenn der logistische EuroScore über 20% liegt, wird eine Operation meist abgelehnt.

(Sack et al., 2006, S. 690)

Die Symptomatik des Patienten wurde durch die Anamnese erfasst. Um die Schwere der Aortenklappenstenose zu beurteilen wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, bei der die Aortenklappenöffnungsfläche, der Gradient über der Aortenklappe und die linksventrikuläre Auswurfraction bestimmt wurden. Dabei wurden zusätzlich weitere Klappenvitien beurteilt und die Größe des Aortenklappenrings und der Aortenwurzel ausgemessen.

Zusätzlich wurde eine Computertomographie von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt, durch welche die arteriellen Gefäße bezüglich ihres Durchmessers und ihres Verlaufs, sowie bezüglich Verkalkungen, Stenosen und Aneurysmen beurteilt wurden. Mit Hilfe dieser Daten konnte der optimale Zugangsweg für die kathetergestützte Aortenklappenimplantation für den Patienten evaluiert werden. Desweiteren wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, um eine etwaige Koronararterienstenose feststellen zu können. Falls eine therapiebedürftige Herzkranzgefäßerkrankung vorlag, musste diese zuerst behandelt werden; wenn diese nicht beseitigt werden konnte, war eine TAKI kontraindiziert.

Ablehnungsgründe

Bei einer bestimmten Anzahl der untersuchten Patienten kam eine TAKI aus verschiedenen Gründen nicht in Frage: der erste Grund war, dass entweder der Patient oder sein zuweisender Arzt dieses neue, noch nicht etablierte Verfahren nach ausführlicher Aufklärung ablehnte;

der zweite Grund war eine ungeeignete Anatomie des Patienten, wie ein zu großer Aortenklappenring (>25mm für die Edwards-Sapien-Prothese bzw. > 27 mm für die CoreValve-Prothese) oder ein zu kleiner Aortenklappenring (< 18 mm bzw. < 20 mm), eine zu große Aortenwurzel (> 43 mm), zu kleine periphere Gefäße (< 6-7 mm Durchmesser), eine hochgradige Atherosklerose der Iliakalgefäße, schweres Kinking der Iliakalgefäße oder ein linksventrikulärer Thrombus.

Der dritte Ablehnungsgrund waren multiple schwere Begleiterkrankungen, die das Risiko für den Eingriff als unverträglich hoch erscheinen ließen; insbesondere bei erheblich reduziertem Allgemeinzustand, einer Lebenserwartung von weniger als einem Jahr oder bei Immobilität des Patienten.

Viertens gab es Patienten, die als geeignet für eine TAKI angesehen wurden, aber vor dem Eingriff auf der Warteliste verstorben sind.

Die für eine TAKI aus den ersten beiden Gründen abgelehnten Patienten wurden, sofern dies möglich war, mit einem konventionellem AKE behandelt, andernfalls erhielten sie eine medikamentöse Therapie.

Mit einer TAKI wurden 226 Patienten (60%) behandelt, mit einem konservativen AKE 62 Patienten (17%) und medikamentös 87 Patienten (23%).

(siehe Abbildung 11)



Abbildung 11 endgültige Therapie der Patienten

Die Patientencharakteristika sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Patientencharakteristika

Patienten gesamt	n = 375
Anteil weiblicher Patienten	n = 199 (53%)
Mittleres Alter	81 +/- 7 Jahre
Aortenklappenöffnungsfläche	0,7 +/- 0,2 cm ²
Maximaler Gradient über der Aortenklappe	77 +/- 25 mmHg
Mittlerer Gradient über der Aortenklappe	47 +/- 17 mmHg
Linksventrikuläre Auswurffraktion > 50%	n = 220 (60%)
35 – 50%	n = 89 (24%)
< 35%	n = 61 (16%)
Koronare Herzerkrankung	n= 210 (56%)
Vorhergegangene Herzoperation	n = 76 (20%)
relevantes Vitium der Mitral- und/oder Trikuspidalklappe	n = 86 (23%)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	n = 85 (23%)
cerebrovaskuläre Erkrankung	n = 58 (16%)
Z.n. Apoplex	n = 48 (13%)
Pulmonale Hypertonie (systolischer Pulmonalarteriendruck >60 mmHg)	n = 73 (20%)
COPD	n = 84 (22%)
Niereninsuffizienz (Kreatininwert > 1,5 mg/dl)	n = 106 (28%)
Mittleres Letalitätsrisiko (logistischer EuroScore)	23 +/- 15 %

Tabelle 1 *Patientencharakteristika*

3.2 Therapie

kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Der transfemorale Zugangsweg war der Zugangsweg der Wahl, da er am wenigsten invasiv ist. Um für jeden Patienten den für ihn am besten geeigneten Zugang zu ermitteln, wurde ein entsprechender Algorithmus an unserer Klinik entwickelt.

(Abbildung 12)

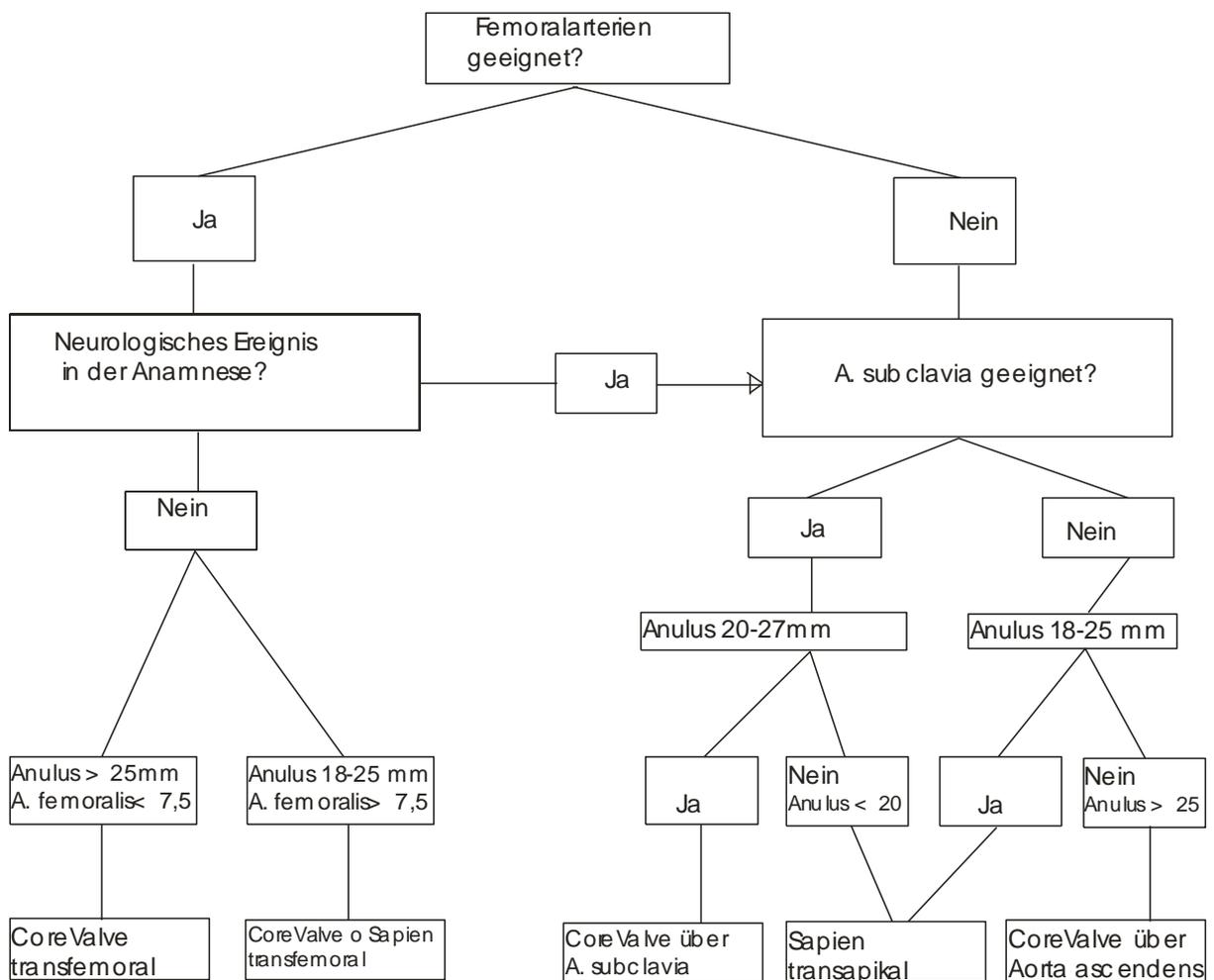


Abbildung 12 Algorithmus für den Zugangsweg

a, Transarterielle, retrograde Zugangswege

Transfemoraler Zugang

Für diesen Zugang musste die A. femoralis ein Lumen von mindestens 6,5 mm für die CoreValve-Prothese bzw. von 7 mm für die Edwards-Sapien-Prothese aufweisen. Kontraindikationen für diesen Zugang waren schwere Verkalkungen, vorausgegangene Stentimplantation oder Bypassoperation, schwere Tortuosität und Aneurysmen der Iliacalgefäße oder der Aorta. Der Zugang erfolgte entweder über eine perkutane Punktion und Arterienverschlussystem oder über eine chirurgische Freilegung der A. femoralis. (Bleiziffer et al., 2009, S. 236; Bleiziffer et al., 2009, S. 376; Bleiziffer et al., 2009, S.1074)

Zugang über die A. subclavia

Für diesen Weg musste die A. subclavia einen Mindestdurchmesser von 6,5 mm aufweisen. Der Zugang erfolgte über eine chirurgische Freilegung der A. subclavia unterhalb der Clavicula. Aus anatomischen Gründen wurde der Zugang über die linke A. subclavia bevorzugt. (Bleiziffer et al., 2009, S. 237)

Zugang über die Aorta ascendens

Über eine partielle Sternotomie erfolgte der Zugang bei ausgewählten Patienten auch über die Aorta ascendens. (Bleiziffer et al., 2009, S. 237)

b, Transapikaler, anterograder Zugangsweg

Der transapikale Zugang erfolgte mit dem Edwards- Sapien-System. Hierfür wurde eine Mini-Thorakotomie (5-7 cm) linksanterolateral durchgeführt, so dass die Herzspitze nach einer inferioren Perikardiotomie im 5. Interkostalraum dargestellt werden konnte. Zwischen 2 teflonarmierten Tabaksbeutelnähten wurde der Apex punktiert und eine Schleuse eingebracht, so dass dann die Prothese anterograd über den Apex in Position gebracht werden konnte. (Bauernschmitt et al., 2009, S. 5; Bleiziffer et al., 2009, S. 237)

Kontraindikationen für den transapikalen Zugang waren ein verkalktes Perikard und schwere respiratorische Insuffizienz, die keine Intubation erlaubte.

Implantation der Prothese

Die Operation erfolgte in einem Hybrid-OP, der einer Kombination aus Operationssaal und Katheterlabor entspricht. Die Angiographieeinheit wird für die Bildgebung zur Positionierung der Klappe benötigt, die operationstechnische Ausstattung ermöglicht beim Auftreten von Komplikationen, die Möglichkeit zur chirurgischen Intervention.

Die Patienten wurden in Intubationsnarkose operiert.

Über eine Schleuse, die entweder in einer Arterie oder im Apex platziert war, wurde zunächst ein Ballonkatheter zur Ballonvalvuloplastie der stenosierten Aortenklappe eingeführt. Diese erfolgte unter tachykarder Ventrikelstimulation, dem sogenannten „rapid pacing“ bei einer Herzfrequenz von 160-180 bpm, durch eine transjuguläre venöse oder temporär auf das Myokard des linken Ventrikels genähte Elektrode. Über einen Pigtailkatheter erfolgten während der gesamten Implantation immer wieder angiographische Kontrollen. Nach Aufdehnung der nativen Aortenklappe, die in situ verblieb, wurde der Katheter mit der zusammengefalteten Prothese unter Durchleuchtung in Aortenposition vorgeschoben. Die CoreValve-Prothese entfaltete sich am schlagenden Herzen während der Freigabe aus dem Katheter selbst; die Edwards-Sapien-Prothese wurde unter erneutem „rapid pacing“ mit einem Ballon aufgedehnt. Die native Aortenklappe wurde durch die Prothese an die Aortenwand gedrängt. Abschließend wurde die Prothesenfunktion mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE) überprüft. (Bauernschmitt et al., 2009, S. 4-5; Bleiziffer et al., 2009, S. 237-238)

Konventioneller Aortenklappenersatz

Der konservative AKE erfolgte am offenen Herzen unter Kardioplegie. Der Zugang zum Herzen erfolgte über die mediane Sternotomie oder auch eine partielle Sternotomie (minimalinvasiv). Nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und Ausklemmung des Herzens aus dem Blutstrom wurde die verkalkte native Aortenklappe in Kardioplegie reseziert. Unter Sicht erfolgte die Einpassung der Klappenprothese und die Einnähung. Anschließend wurde die Aortenklemme gelöst und der Patient von der Herz-Lungenmaschine genommen. Der Thorax wurde mit mehreren Drahtcerclagen verschlossen, der Wundverschluss erfolgte schichtweise. Gegebenenfalls wurde diese Operation mit zusätzlich notwendigen Eingriffen, wie z.B. einem Bypass oder einer Mitralklappenrekonstruktion, kombiniert.

Medikamentöse Therapie

Die Patienten, die keiner operativen Therapie zugeführt werden konnten, erhielten eine medikamentöse Therapie; sie wurden durch ihren behandelnden niedergelassenen Kardiologen betreut.

3.3 Follow up

Nachbeobachtung

Von allen Patienten wurde der Status „lebt/versorben“ ein Jahr nach Erstvorstellung bzw. TAKI/AKE erhoben. Bei den Patienten, die einen kathetergestützten Aortenklappenersatz erhalten haben, erfolgte die Nachbeobachtung mit einem Telefoninterview nach 30 Tagen, einer Wiedervorstellung nach 6 Monaten oder einem Telefoninterview, wenn eine Wiedervorstellung nicht möglich war, sowie einem Telefoninterview nach mindestens 12 Monaten.

Bei den Patienten, die mit einem konventionellen Aortenklappenersatz oder medikamentös behandelt wurden, erfolgte die Nachbeobachtung, nach mindestens 6 Monaten seit der Vorstellung im Deutschen Herzzentrum, mithilfe eines Fragebogens; wenn der Fragebogen unbeantwortet blieb, wurde ein Telefoninterview durchgeführt. Um die 12-monatige Nachbeobachtung zu vervollständigen, wurden einige Patienten nochmals per Telefon interviewt.

Mit dem Fragebogen bzw. Telefoninterview wurde die Mobilität und die Selbstständigkeit des Patienten, sowie seine körperliche Belastbarkeit (NYHA-Klassifikation) und seine Lebensqualität erfragt. Des Weiteren wurde nach stationären Aufenthalten in einem Krankenhaus seit der Vorstellung/Operation gefragt.

Bei Patienten, die nicht im Deutschen Herzzentrum München operiert wurden, wurden gefragt, ob sie inzwischen in einem anderen Klinikum einen AKE erhalten haben. Wenn dies der Fall war, wurde der Operationsbericht der jeweiligen Klinik angefordert. Des Weiteren wurde der Patient danach gefragt, ob er seit seiner Vorstellung/Operation einen Schlaganfall erlitten hat. Eine weitere Frage galt dem Gesundheitszustand des Patienten, den er auf einer Skala von „0-100“ selbst einschätzen sollte; wobei „0“ für „sehr schlecht“ und „100“ für „sehr gut“ stand. In einem freien Textfeld konnte der Patient selbst noch Bemerkungen hinzufügen.

(siehe Anhang)

Datenerfassung

Für die TAKI-Patienten bestand eine Datenbank mit präoperativen, prozeduralen und postoperativen Daten.

Für die abgelehnten Patienten wurde eine weitere Datenbank angelegt. Die präoperativen Daten wurden aus den Akten der Patienten entnommen. Die operativen Daten wurden entweder auch aus den Patientenakten bzw. über einen Arztbericht, wenn die Operation in einem anderen Hause erfolgte, erhoben. Der postoperative Verlauf wurde mittels Fragebogen oder Telefoninterview erfasst.

Für die Auswertung wurde eine gemeinsame Datenbank für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden waren, erstellt.

3.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden als Prozentzahlen oder als Mittelwert +/- Standardabweichung für stetige Parameter dargestellt. Zum Vergleich der drei Therapiegruppen untereinander, wurden die kategorialen Patientencharakteristika in den verschiedenen Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test auf Unterschiede geprüft, wobei der Wert $p < 0,05$ als signifikant betrachtet wurde.

Die metrischen Patientencharakteristika wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test auf Differenzen zwischen den Therapiegruppen getestet; wenn dieser Unterschied signifikant war ($p < 0,05$), so wurde mit dem Mann-Whitney U-Test geprüft zwischen welchen der drei Gruppen der Unterschied signifikant war. Die Überlebensfunktion wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve dargestellt und mit Hilfe des log rank Tests verglichen. Ein Wert von $p < 0,05$ galt als statistisch signifikant.

Die Auswertungen wurden mit dem PASW statistics 18.0 Programm durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Therapiegruppen

Im Zeitraum zwischen Juni 2007 und März 2009 wurden am Deutschen Herzzentrum München 375 Hochrisiko-Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose für einen kathetergestützten Aortenklappenersatz evaluiert. 149 der Patienten (40%) konnten jedoch aus verschiedenen Gründen nicht mit diesem Therapieverfahren behandelt werden.

(siehe Abbildung 13)

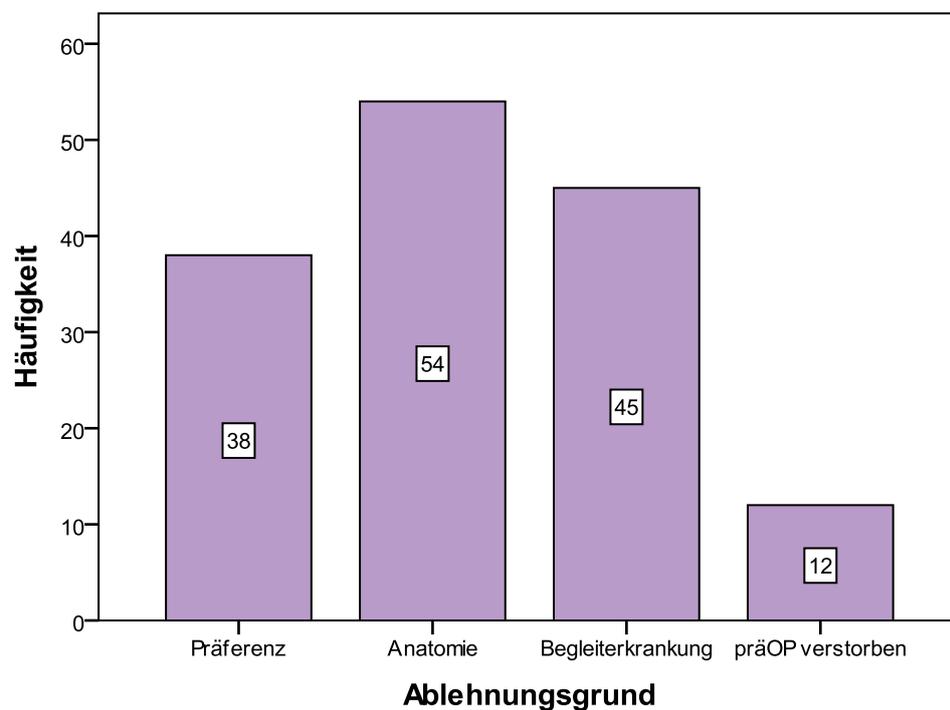


Abbildung 13 Ablehnungsgründe

Ablehnungsgrund „Präferenz“

Bei den 38 Patienten, die unter „Präferenz“ zusammengefasst wurden, lehnten in den meisten Fällen die Patienten selbst oder der zuweisende Kardiologe das damals neue Verfahren TAKI ab. Von diesen Patienten erhielten 20 Patienten einen konventionellen AKE und 18 wurden medikamentös behandelt.

Ablehnungsgrund „Anatomie“

54 Patienten wurden aus anatomischen Gründen abgelehnt, am häufigsten wegen eines zu großen Aortenklappenrings, nur in zwei Fällen wegen eines zu kleinen Aortenklappenrings. 42 von ihnen erhielten einen konventionellen AKE und 12 wurden medikamentös behandelt.

Ablehnungsgrund „Begleiterkrankung“

Aufgrund von schweren Begleiterkrankungen wurden 45 Patienten abgelehnt, dabei standen vor allem eine behandlungsbedürftige koronare Herzerkrankung (KHE) oder ein zu schlechter Allgemeinzustand des Patienten im Vordergrund, so dass eine Intervention jeder Art als zu risikoreich erachtet wurde.

Präoperativ verstorben

12 Patienten, die präoperativ auf der Warteliste für eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation verstorben sind, wurden zur Gruppe der konservativ behandelten Patienten gezählt. Ein Patient verstarb schon drei Tage nach seiner Vorstellung zur TAKI, ein anderer Patient verstarb nach 120 Tagen Wartezeit, so dass die mediane Überlebenszeit dieser Patienten 18 Tage betrug.

Die Patientencharakteristika der drei verschiedenen Therapiegruppen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst. (*siehe Tabelle 2*)

	TAVI (n=226)	AKE (n=62)	konservativ (n=87)
mittleres Alter	81 +/- 7 Jahre	79 +/- 6 Jahre	81 +/- 6 Jahre
Aortenklappenöffnungsfläche	0,6 +/- 0,2 cm ²	0,7 +/- 0,2 cm ²	0,7 +/- 0,2 cm ²
Anteil weiblicher Patienten	n=134 (59%)	n=23 (37%)	n=42 (48%)
max. Gradient über der Aortenklappe	78 +/- 25 mmHg	77 +/- 22 mmHg	72 +/- 28 mmHg
mittlerer Gradient über der Aortenklappe	48 +/- 17 mmHg	47 +/- 14 mmHg	43 +/- 17 mmHg
linksventrikuläre Auswurffraktion > 50%	n=136 (60%)	n=44 (72%)	n=40 (48%)
35 – 50%	n=48 (21%)	n=13 (21%)	n=28 (34%)
< 35%	n=42 (19%)	n=4 (7%)	n=15 (18%)
Koronare Herzerkrankung	n=119 (53%)	n=36 (58%)	n=55 (63%)
vorhergegangene Herzoperation	n=42 (18%)	n=10 (16%)	n=25 (29%)
Vitium der Mitral- u/o Trikuspidalklappe	n=45 (20%)	n=11 (18%)	n=30 (35%)
periphere arterielle Verschlusskrankheit	n=61 (27%)	n=12 (19%)	n=12 (14%)
cerebrovaskuläre Erkrankung	n=42 (19%)	n=5 (8%)	n=11 (13%)
Z.n. Apoplex	n=26 (12%)	n=8 (13%)	n=14 (16%)
pulmonale Hypertonie	n=53 (23%)	n=4 (7%)	n=16 (18%)
COPD	n=54 (21%)	n=11 (18%)	n=19 (22%)
Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,5 mg/dl)	n=48 (21%)	n=19 (31%)	n=39 (45%)
logistischer EuroScore	22 +/- 14%	18 +/- 14%	28 +/- 18%

Tabelle 2 Patientencharakteristika in den Therapiegruppen

Mittels medikamentöser Therapie (Therapiegruppe 1) wurden 87 Patienten behandelt (23%). Unter diesen waren 25 der Patienten (29%) bereits am Herzen operiert worden: 16 von ihnen hatten einen Bypass erhalten, 3 wurden an Mitral- oder Trikuspidalklappe operiert. Einen Aortenklappenersatz hatten schon 4 der Patienten. Bei 2 Patienten ist ein anderweitiger Eingriff erfolgt.

In der Therapiegruppe 2 (konventioneller AKE), die 62 Patienten (17%) umfasste, sind 10 der Patienten (16%) bereits zuvor am Herzen operiert worden: 4 zur Anlage

eines Bypass, 4 Patienten an der Aortenklappe, ein Patient an einer anderen Herzklappe und ein weiterer Patient hatte einen andersartigen Eingriff am Herzen.

226 Patienten wurden mittels TAKI behandelt (Therapiegruppe 3); von Ihnen waren 42 Patienten (18%) schon am Herzen operiert: 33 hatten einen Bypass erhalten, 4 wurden an Mitral- oder Trikuspidalklappe operiert und 5 Patienten hatten sich einer Kombinations-Operation unterzogen.

Unterschiede zwischen den Therapiegruppen

Bei Betrachtung der Geschlechterverteilung fiel auf, dass der Frauenanteil zwischen den Gruppen sich signifikant unterschied ($p=0,005$), wobei der Anteil der Frauen in der AKE-Gruppe nur 37% betrug, in der konservativen und in der TAKI-Gruppe hingegen 48% bzw. 59%. (siehe Abbildung 14)

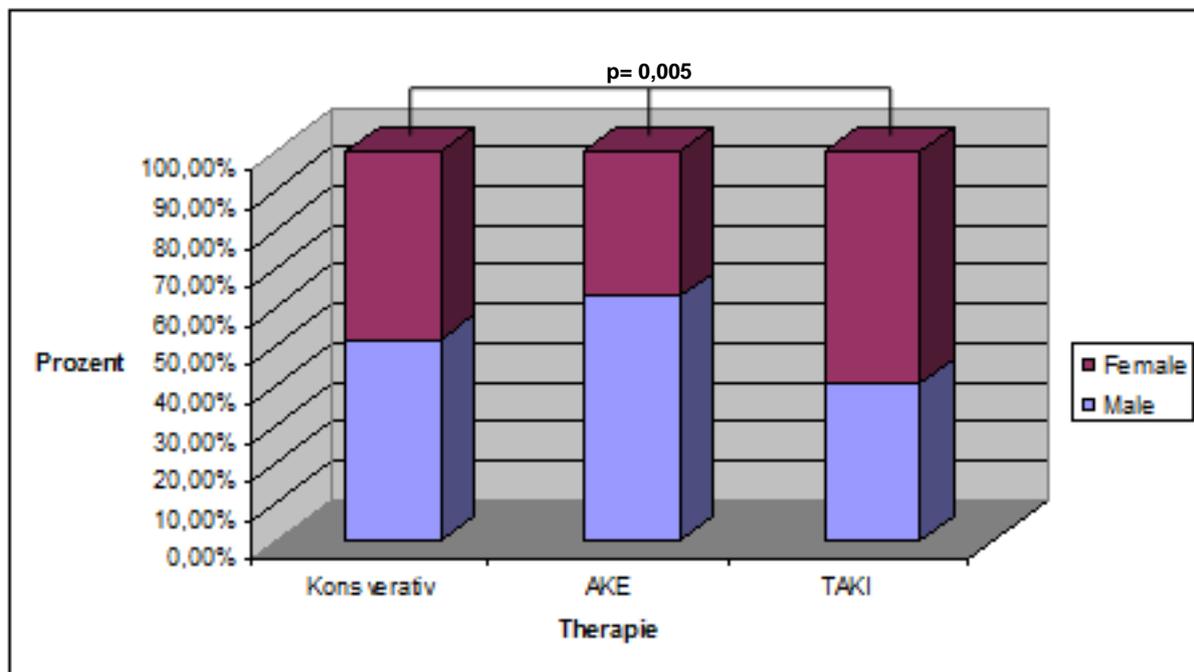


Abbildung 14 Anteil weiblicher Patienten in den verschiedenen Therapiegruppen mit signifikant geringerem Anteil in der AKE-Gruppe

Auch hinsichtlich des logistischen EuroScores konnte eine signifikante Differenz festgestellt werden, sowohl zwischen konservativer und AKE-Gruppe ($p < 0,001$), als auch zwischen konservativer und TAKI-Gruppe ($p = 0,004$), als auch zwischen AKE und TAKI-Gruppe ($p = 0,008$). (siehe Abbildung 15)

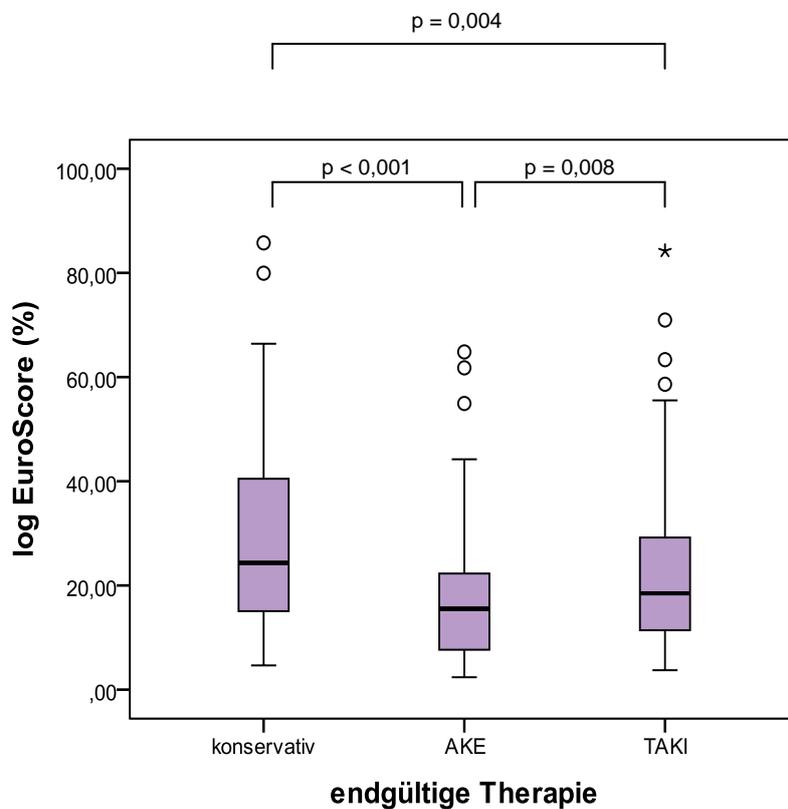


Abbildung 15 logistischer EuroScore in den jeweiligen Therapiegruppen mit signifikanten Unterschieden

Die Aortenklappenöffnungsfläche zeigte keinen signifikanten Größenunterschied zwischen konservativ behandelten und mit konventionellem AKE behandelten Patienten ($p=0,733$), wohl aber zwischen den konservativ und den mittels TAKI behandelten Patienten ($p= 0,022$) sowie zwischen AKE und TAKI ($p=0,007$) behandelten Patienten. (siehe Abbildung 16)

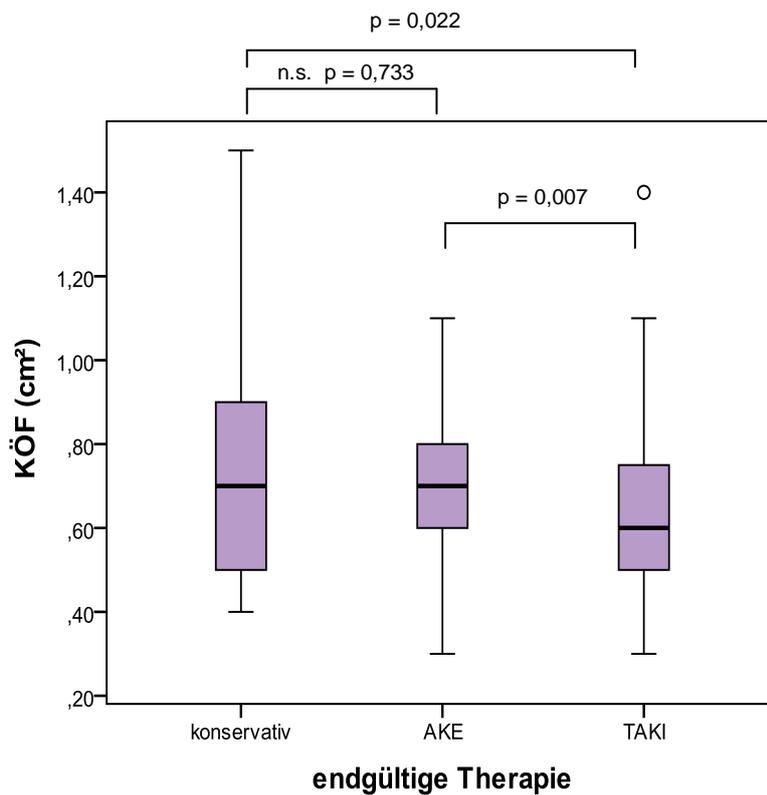


Abbildung 16

Aortenklappenöffnungsfläche in der Therapiegruppen mit signifikant geringerer Öffnungsfläche in der TAKI-Gruppe

Der mittlere Gradient über der Aortenklappe zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen konservativer und TAKI-Gruppe ($p=0,012$), jedoch nicht zwischen den anderen Gruppen ($p=0,09$ bzw. $p=0,722$). (siehe Abbildung 17)

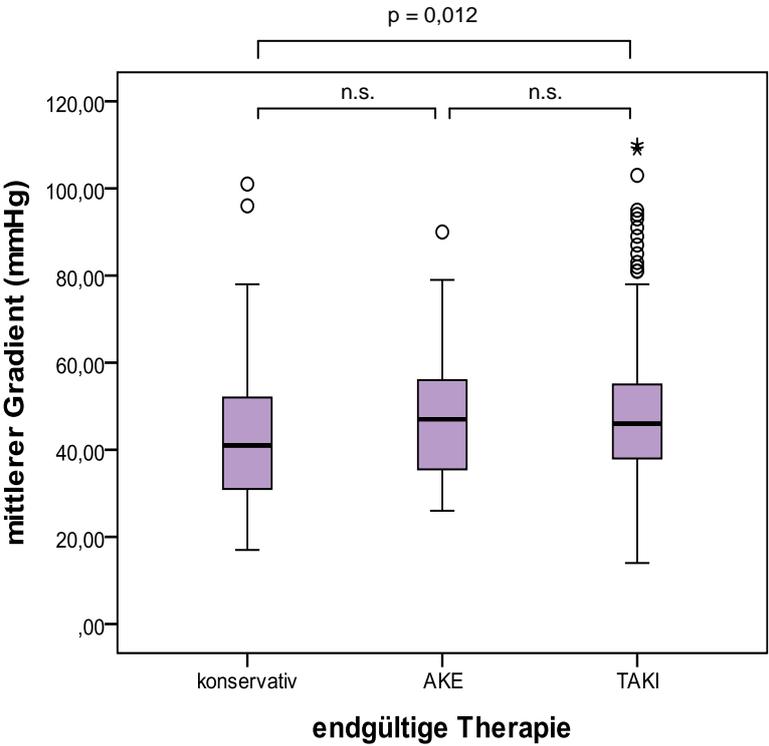


Abbildung 17 mittlerer Gradient über der Aortenklappe; Unterschied signifikant zwischen konservativer und TAKI-Gruppe

Der Anteil der Patienten, deren linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) unter 50% betrug, unterschied sich in den Therapiegruppen signifikant ($p = 0,014$). In der AKE-Gruppe betrug dieser Anteil nur 28%, und war damit deutlich geringer als in den anderen beiden Gruppen.

(siehe Abbildung 18)

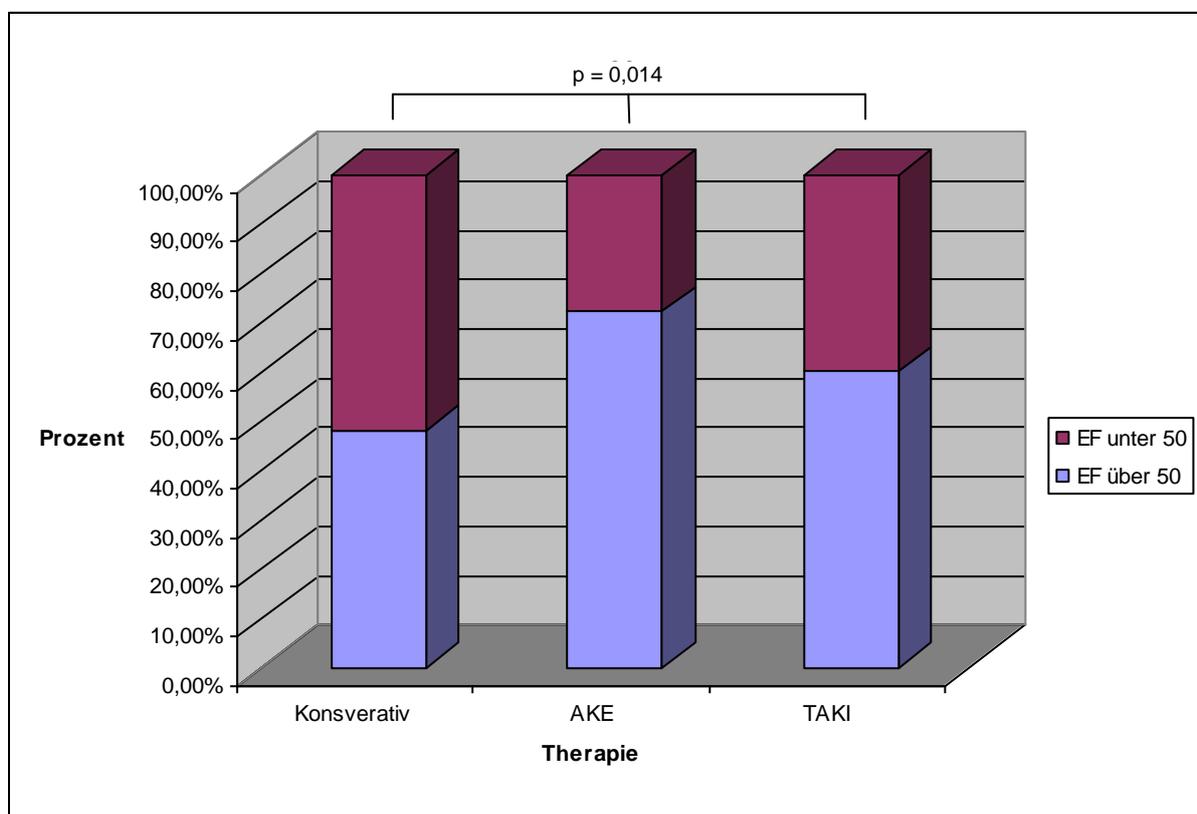


Abbildung 18 Anteil der Patienten mit einer EF unter 50%; deutlich niedrigerer Anteil in der AKE-Gruppe

Patienten mit Niereninsuffizienz waren signifikant unterschiedlich repräsentiert ($p < 0,001$); wobei der Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz in der konservativ behandelten Gruppe mit 45% am höchsten ausfiel. (siehe Abbildung 19)

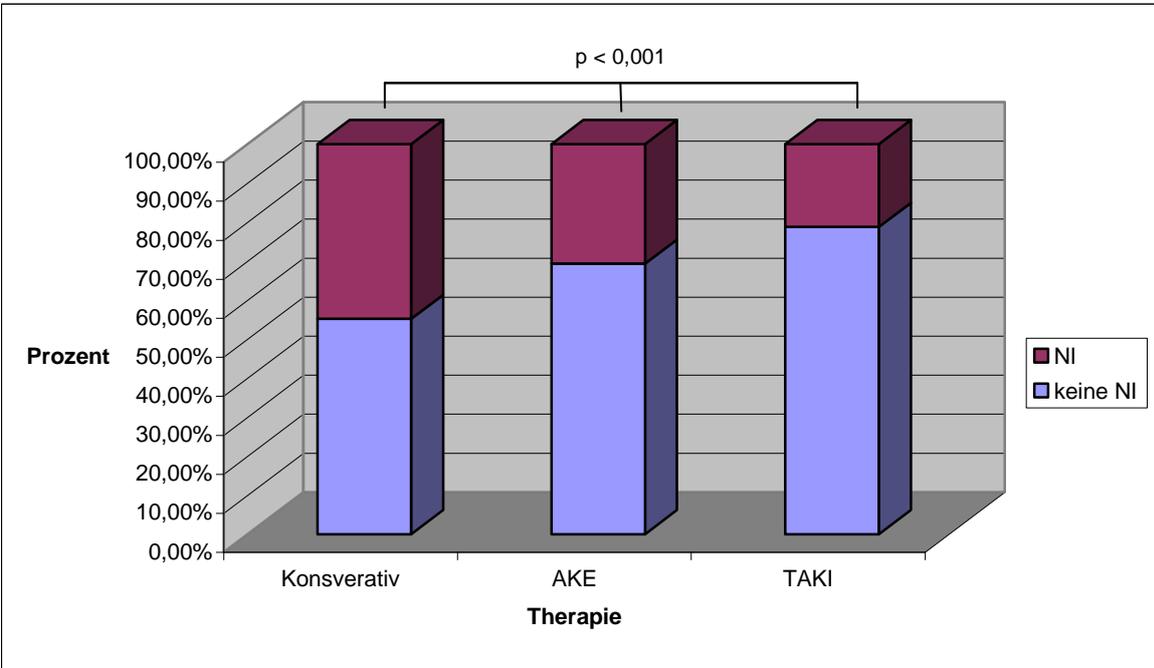


Abbildung 19 Anteil der Patienten mit Niereninsuffizienz; signifikant höherer Anteil in der konservativ behandelten Gruppe

Auch die Verteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie war signifikant verschieden ($p=0,012$); der Anteil dieser Patienten betrug in der AKE-Gruppe mit 7% deutlich weniger als in den anderen beiden Gruppen. (siehe Abbildung 20)

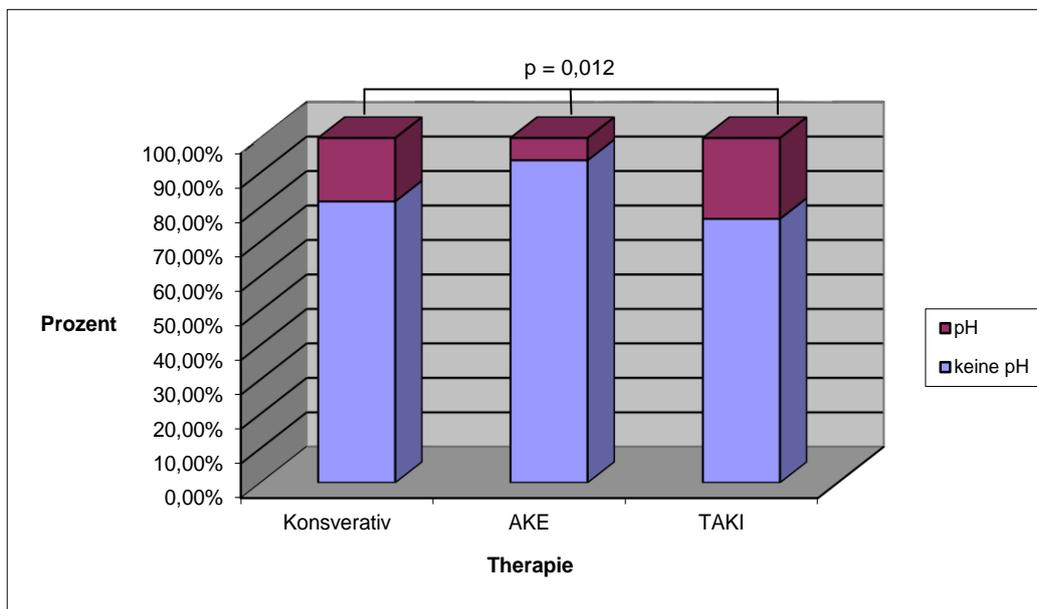


Abbildung 20 Verteilung der Patienten mit pulmonaler Hypertonie; deutlich weniger in der AKE-Gruppe

Ein relevantes Vitium der Mitral- oder Trikuspidalklappe (Insuffizienz > °II) wiesen in der konservativ behandelten Gruppe signifikant mehr Patienten (35%) auf, als in den anderen beiden Gruppen (p=0,014). (siehe Abbildung 21)

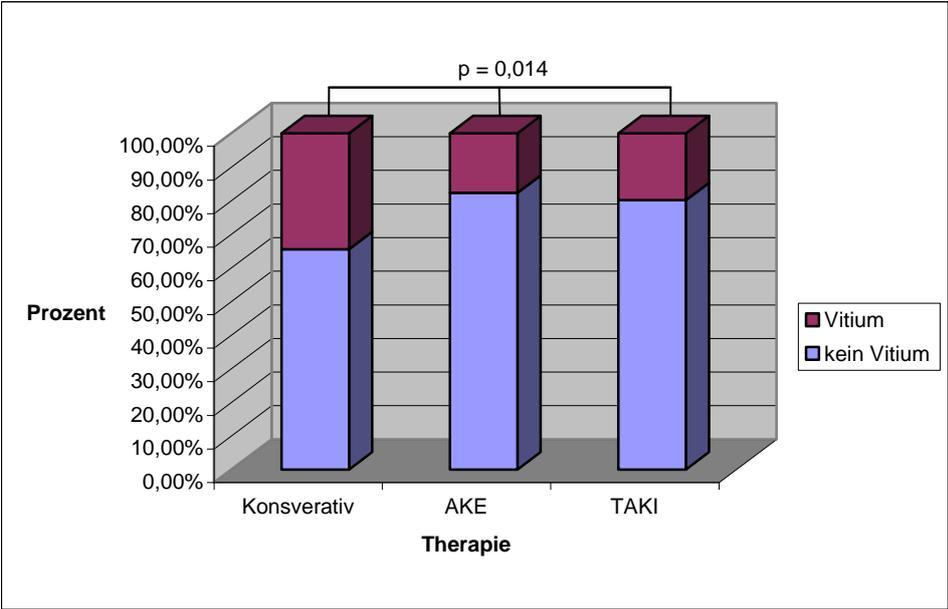


Abbildung 21 Patienten mit relevantem Vitium der Mitral- oder Trikuspidklappe; höherer Anteil in der konservativ behandelten Gruppe

Patienten, die eine periphere arterielle Verschlusskrankheit aufwiesen (pAVK), zeigten eine signifikant unterschiedliche Aufteilung auf die Therapiegruppen ($p=0,035$). (siehe Abbildung 22)

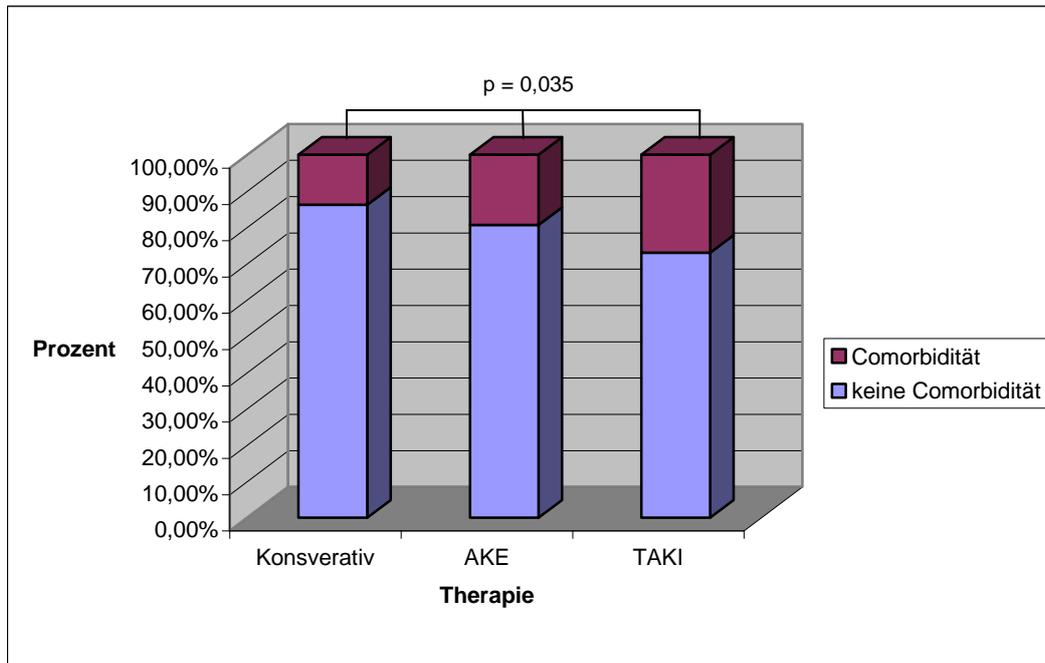


Abbildung 22 Verteilung der Patienten mit pAVK auf die Therapiegruppen

Das durchschnittliche Patientenalter in den Gruppen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,188$). Im Hinblick auf Patienten mit Voroperationen am Herzen konnten in keiner Therapiegruppe eine signifikante Häufung festgestellt werden ($p=0,076$). Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung zeigten keine signifikant unterschiedliche Gruppenverteilung ($p=0,226$); auch bei Patienten mit einer COPD wurde kein signifikanter Wert gefunden ($p=0,583$). Die Anzahl der Patienten mit einer cerebrovaskulären Erkrankung und die Anzahl derer, die schon einen Apoplex erlitten hatten, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in den verschiedenen Therapiegruppen ($p=0,105$ bzw. $p=0,553$)

4.2 Outcome der Patienten

Gruppe 1- medikamentös behandelt

Das Überleben in dieser Gruppe betrug nach 30 Tagen 82% und nach 6 Monaten 60%. Das 1-Jahres-Überleben lag bei 45%. (siehe Abbildung 23)

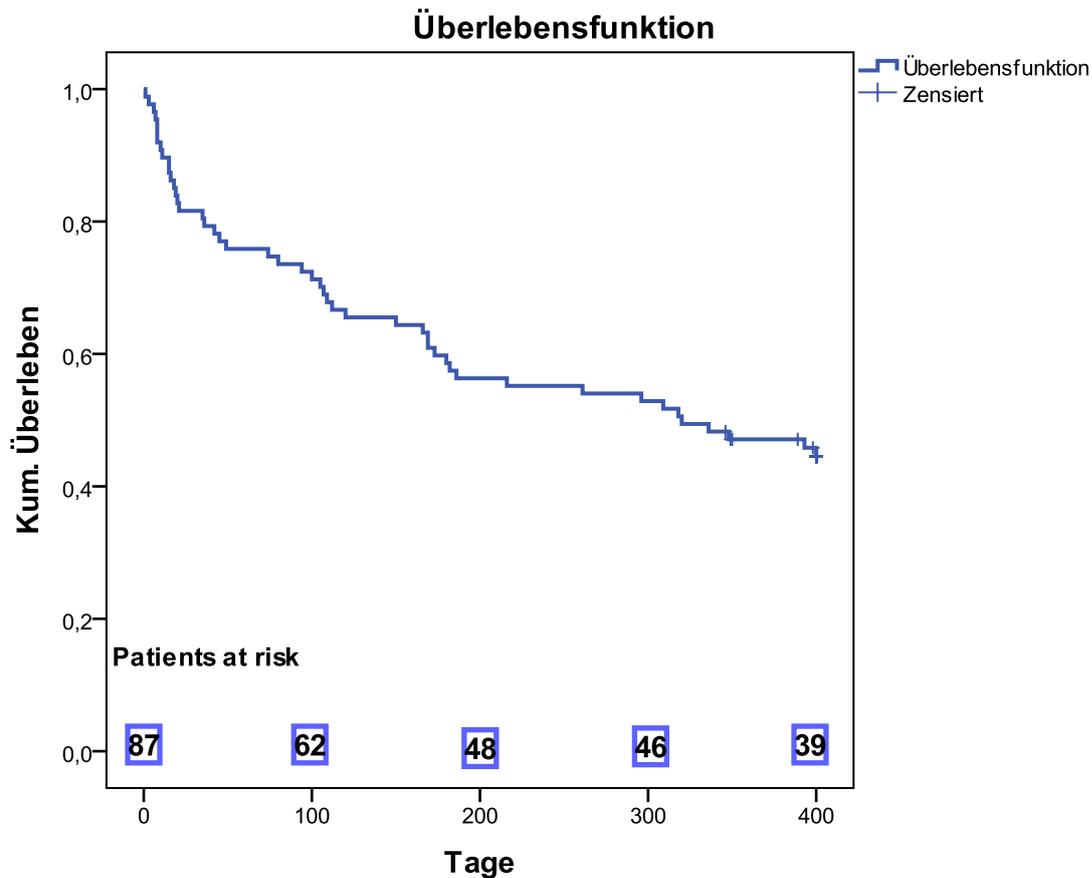


Abbildung 23 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der medikamentös behandelten Patienten; 1-Jahres-Überleben

Bei 48% (n=26) der verstorbenen Patienten war der Tod kardial bedingt, in 28% (n=15) der Todesfälle war die Ursache eine nicht kardiale und bei 24% (n=13) der Verstorbenen konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. (siehe Abbildung 24)

Der Gesundheitsstatus, der durch die Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 selbst eingeschätzt wurde, wobei „0“ für „sehr schlecht“ und „100“ für „sehr gut“ stand, wurde in der Nachbeobachtung mit durchschnittlich 44 +/- 23 angegeben.

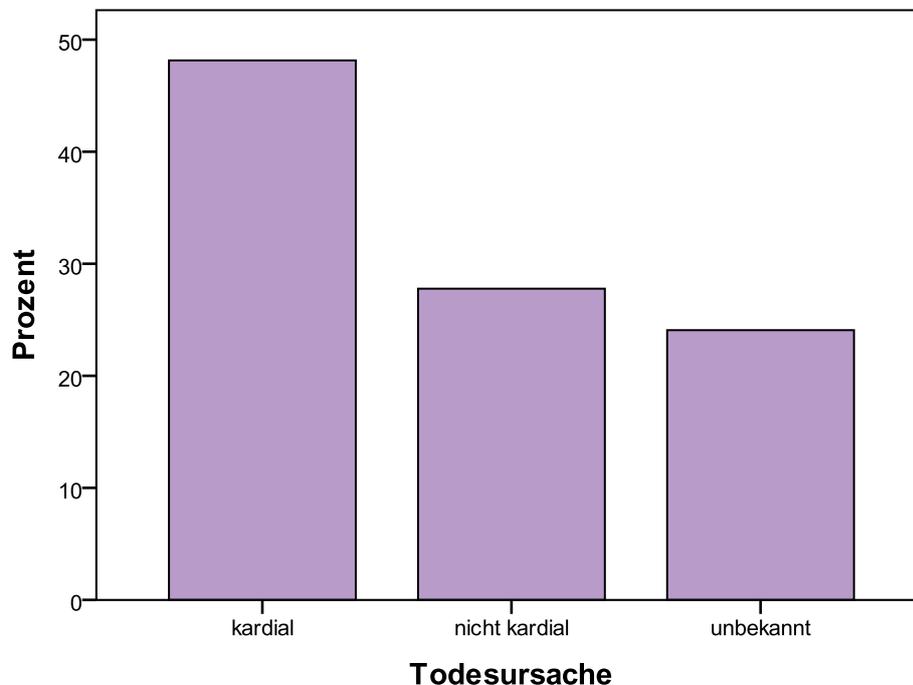


Abbildung 24 Todesursachen in der medikamentös behandelten Therapiegruppe

Gruppe 2- mit konventionellem AKE behandelt

Bis auf zwei Ausnahmen erhielten alle Patienten einen biologischen Klappenersatz; die beiden mechanischen Klappen, St. Jude Medical Prothesen, erhielten ein 57-jähriger und ein 79-jähriger Patient. Eine Patientin erhielt ein apicoaortales Conduit. Bei 79% der Patienten (n=49) wurde ein alleiniger konventioneller Aortenklappenersatz durchgeführt; bei 8% der Patienten (n=5) wurde zusätzlich ein Eingriff an der Mitral- oder Trikuspidalklappe vorgenommen, wie z.B. ein Mitralklappenersatz oder Trikuspidalklappen-Plastik. 10% der Patienten (n=6) erhielten zusätzlich zum Aortenklappenersatz einen Bypass und bei einem Patienten erfolgte neben dem Aortenklappenersatz zugleich auch ein Mitralklappenersatz und eine Bypass-Anlage.

Ein Patient erhielt eine Interposition an der Aorta ascendens aufgrund eines Aortenaneurysmas. (siehe Abbildung 25)

Vier Patienten bekamen aufgrund von degenerativen Veränderungen und Stenose ihrer ersten Aortenklappen-Prothese einen Re-Aortenklappenersatz.

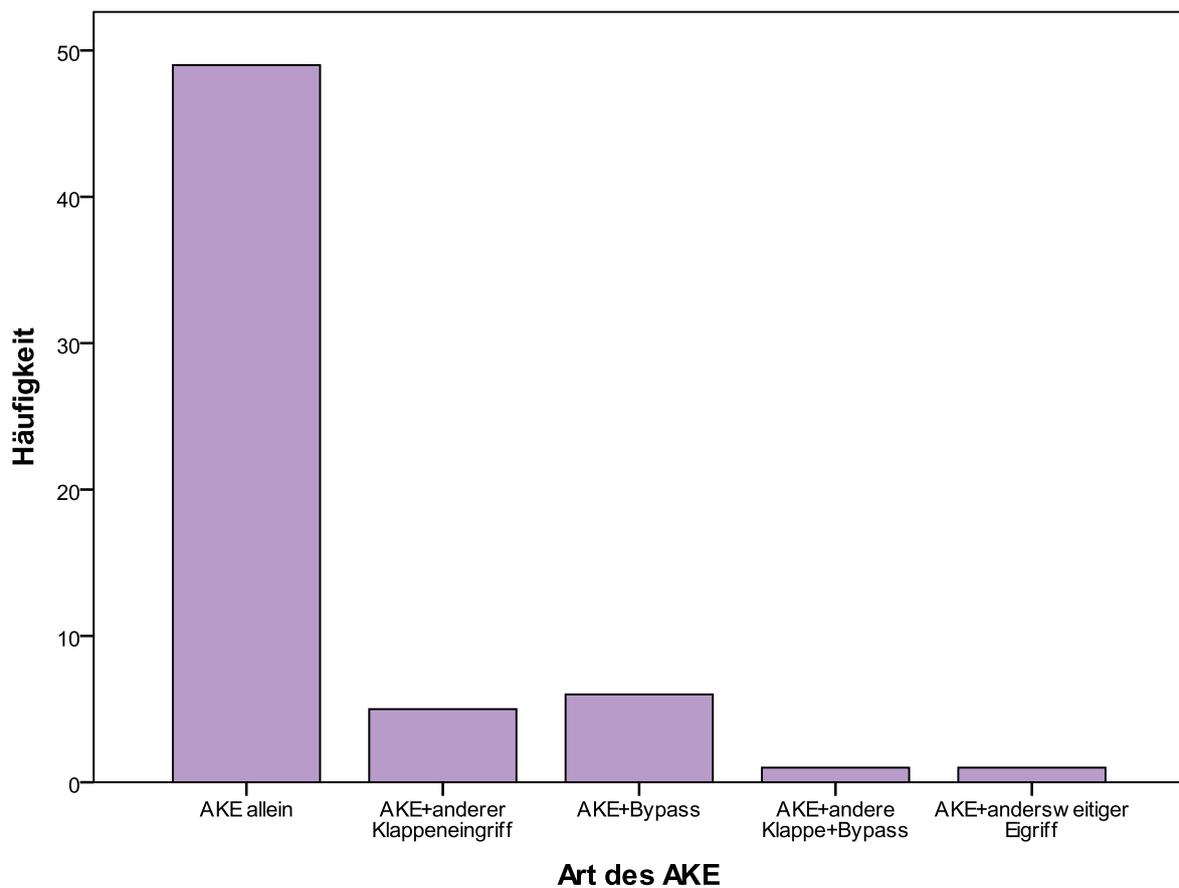


Abbildung 25 Zusatzeingriffe bei konventionell operierten Patienten

Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren eine temporäre Dialysepflichtigkeit, neurologische Ereignisse und ein AV-Block mit der Notwendigkeit einer Herzschrittmacherimplantation. Dialysepflichtig wurden 11 Patienten (19%), zu

einem neurologischen Ereignis kam es bei 8 Patienten (14%) und einen Herzschrittmacher benötigten 5 Patienten (9%).

Bei den Patienten, die einen konventionellen Aortenklappenersatz erhalten haben, lag das Überleben nach 30 Tagen bei 87% und nach 6 Monaten bei 79%.

Das 1-Jahres-Überleben betrug 73%. (siehe Abbildung 26)

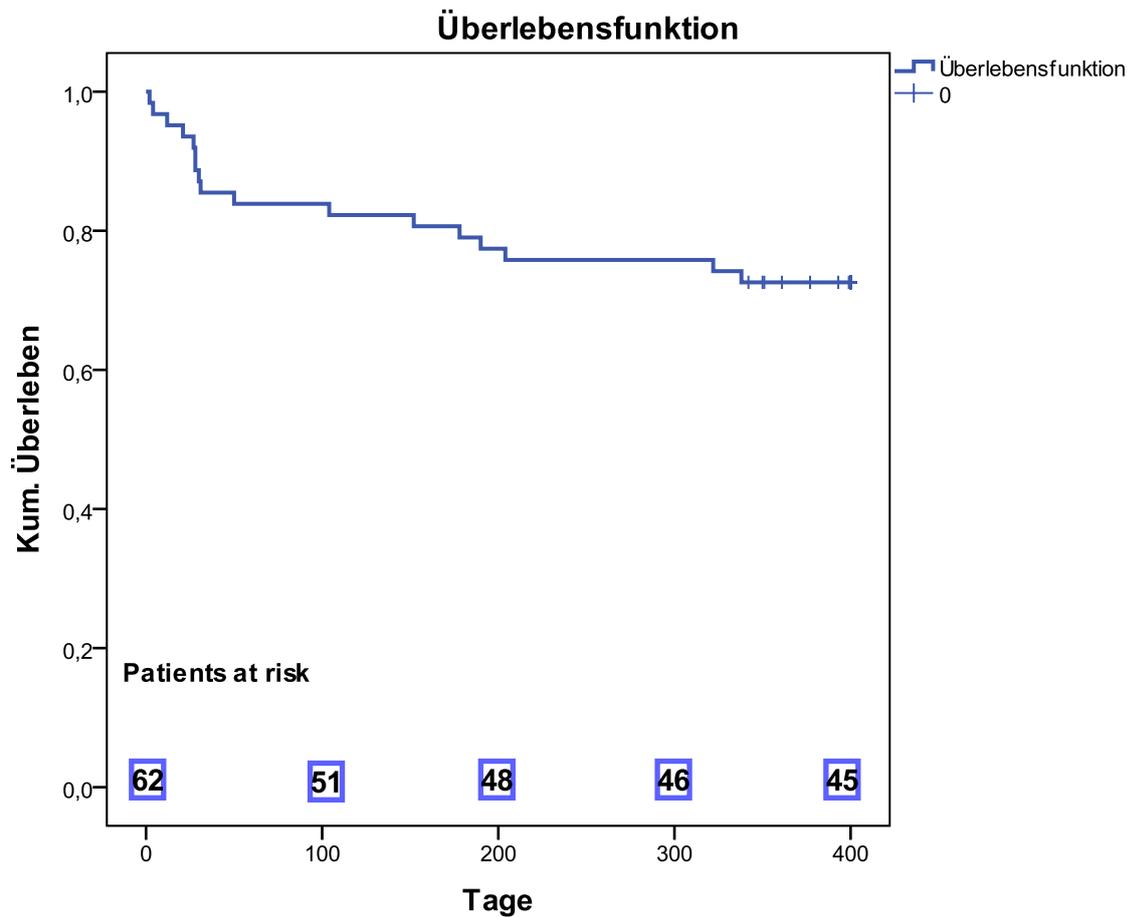


Abbildung 26 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der AKE-Gruppe; 1-Jahres-Überleben

Der Vergleich AKE isoliert mit dem AKE kombiniert mit einem Bypass, erbrachte hinsichtlich des Überlebens keinen signifikanten Unterschied. ($p=0,351$) (siehe Abbildung 27)

Auch der Vergleich des isolierten AKE mit einem anderweitig kombiniertem AKE (Eingriff an einer weiteren Herzklappe oder an Gefäßen) zeigte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens. ($p= 0,159$)

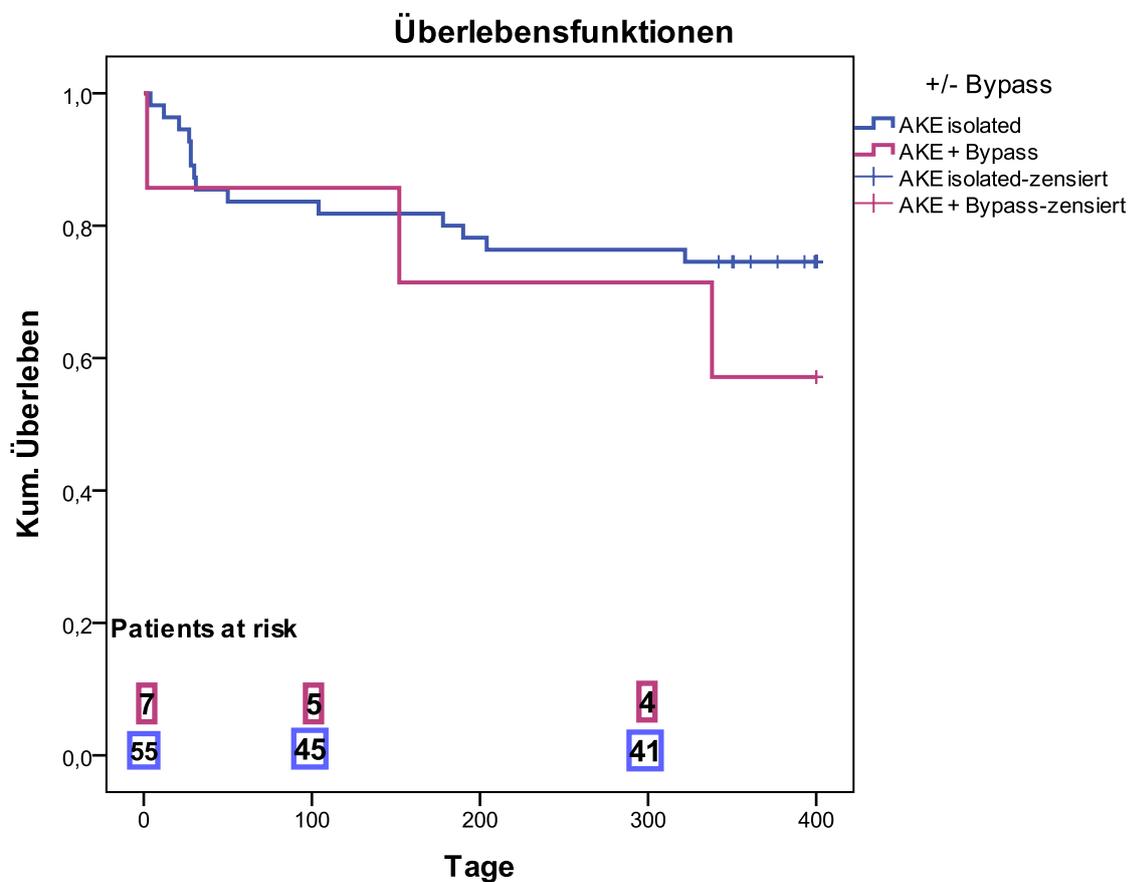


Abbildung 27 Kaplan-Meier-Überlebenskurve; 1-Jahres-Überleben in Abhängigkeit von einer Bypass-Anlage

Bei den Patienten mit konventionellem Klappenersatz verstarben 33% (n=6) aufgrund einer kardialen Ursache, 45% (n=8) verstarben an einer nicht-kardialen Ursache und bei 22% (n=4) der Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden. (siehe Abbildung 28)

Der selbsteingeschätzte Gesundheitsstatus wurde in dieser Gruppe postoperativ in der Nachbeobachtung mit durchschnittlich 67 +/- 21 angegeben.

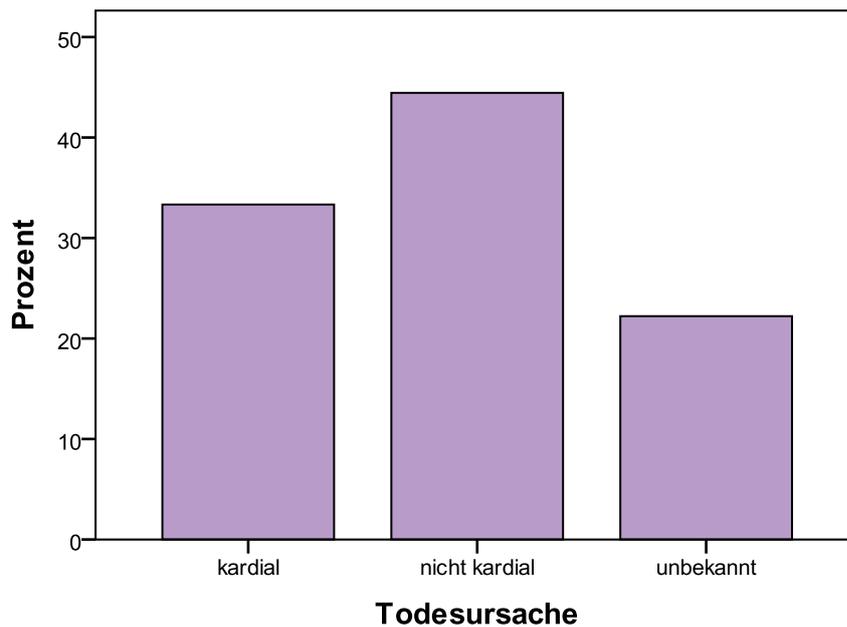


Abbildung 28 Todesursachen der Patienten mit AKE

Gruppe 3- mit kathetergestützter Aortenklappenimplantation behandelt

Bei 76% (n=172) der Patienten wurde eine Core-Valve-Prothese implantiert und bei 24% (n=54) eine Edwards-Sapien-Prothese. Wenn es möglich war, erfolgte der Zugang transfemorale, dies war in 71% (n=161) der Patienten der Fall; wenn der transfemorale Zugang nicht möglich war, wurde die Möglichkeit des Zugangs über die Arteria subclavia geprüft; dieser Weg wurde bei 3% (n=6) der Patienten gewählt. Bei 24% (n=55) erfolgte der Zugang transapikal; wenn keiner dieser Zugänge in Frage kam, bestand auch die Möglichkeit eines direkten Zugangs über die Aorta ascendens; bei 2% (n=4) der Patienten wurde dieser Zugang gewählt.

(siehe Abbildung 29)

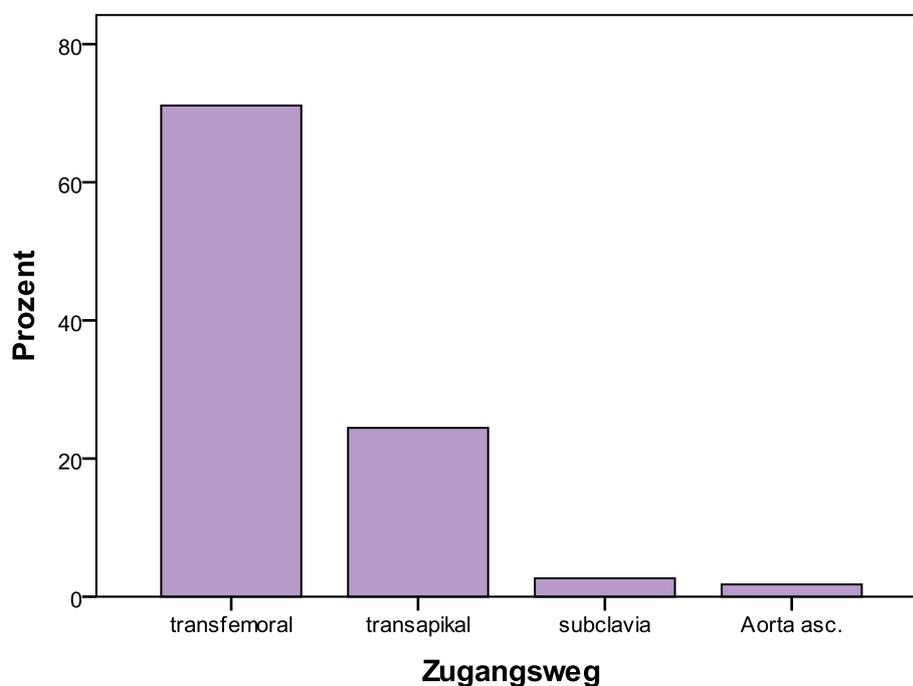


Abbildung 29 Zugangswege für die TAKI

Postoperativ wurden 19 Patienten (8%) dialysepflichtig, 12 Patienten (5%) erlitten ein neurologisches Ereignis und 52 Patienten (23%) musste ein Herzschrittmacher implantiert werden.

Das Überleben nach 30 Tagen betrug in der TAKI-Gruppe 89% und nach 6 Monaten lag das Überleben bei 77%.

Das 1-Jahres-Überleben betrug 74%. (siehe Abbildung 30)

Der selbsteingeschätzte Gesundheitsstatus in dieser Patientengruppe betrug postoperativ im Mittel 64 +/-17.

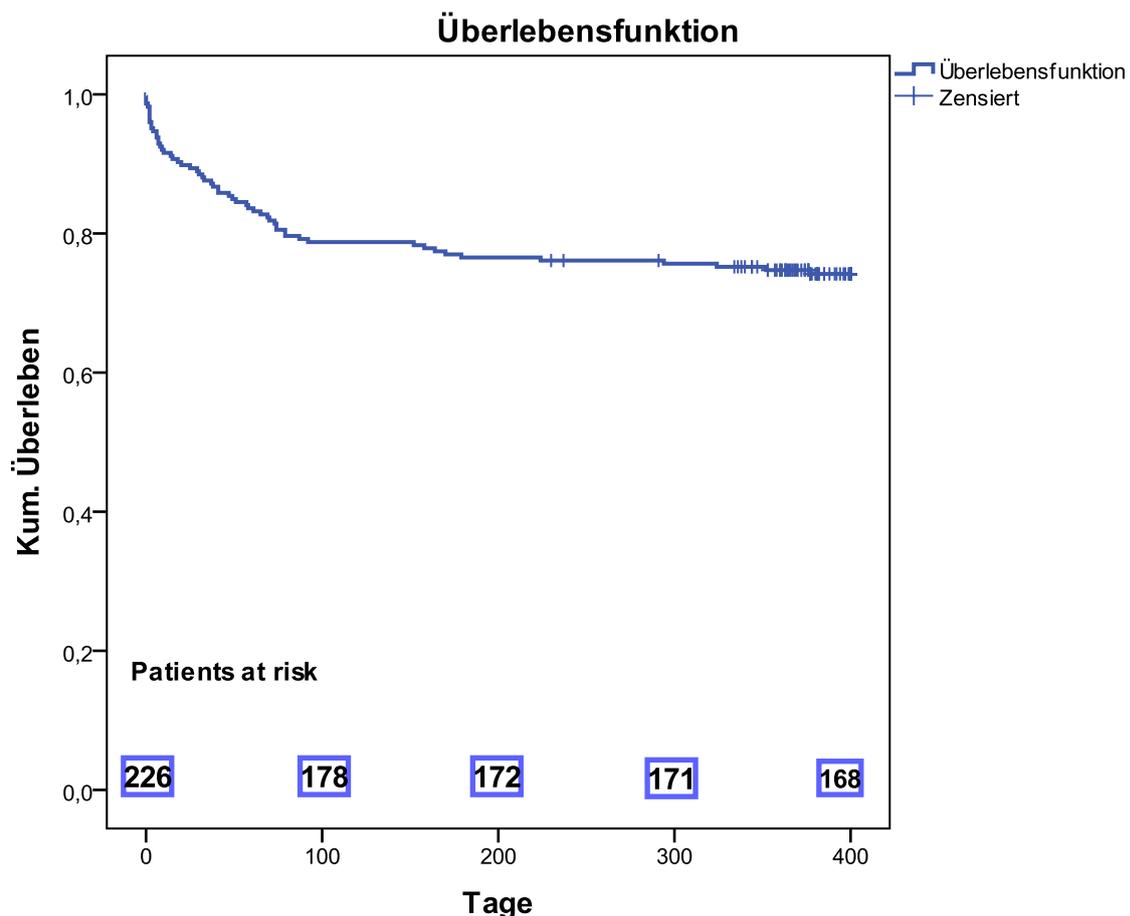


Abbildung 30 Kaplan-Meier-Überlebenskurve der TAKI-Patienten; 1-Jahres-Überleben

Bei 47% (n=25) der verstorbenen TAKI-Patienten war der Tod kardial bedingt, an anderen Ursachen verstarben 43% (n=29) und bei 10% (n=7) der Todesfälle war die Todesursache nicht bekannt. (siehe Abbildung 31)

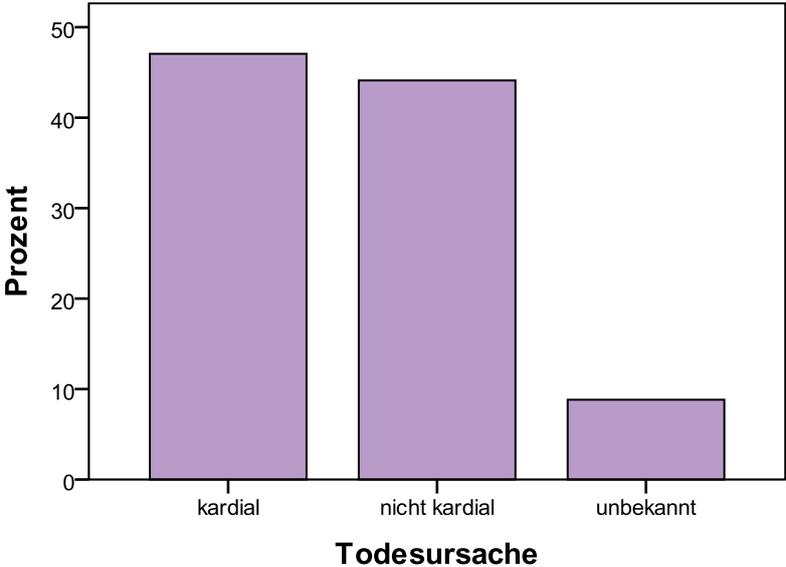


Abbildung 31 Todesursachen in der TAKI-Gruppe

Vergleich der Ergebnisse in den Therapiegruppen

Komplikationen

Wenn man AKE und TAKI hinsichtlich der postoperativen Komplikationen vergleicht, zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit mit der Komplikationen auftreten: eine nach der Operation neu aufgetretene Dialysepflicht zeigte sich bei 19% (n=11) der Patienten mit konventionellem AKE und bei 8% der Patienten (n=19) mit TAKI; damit wurden signifikant mehr Patienten nach konventionellem AKE dialysepflichtig als nach einer TAKI ($p=0,023$).

23% (n=52) der Patienten, die eine TAKI erhielten musste postoperativ ein Herzschrittmacher implantiert werden, wohingegen signifikant weniger Patienten (9%, n=5), die einen konventionellen AKE erhielten, einen Herzschrittmacher benötigten ($p=0,013$).

Neurologische Ereignisse traten in den Therapiegruppen mit einem signifikanten Wert unterschiedlich häufig auf. In der AKE-Gruppe erlitten 14% (n=8) ein neurologisches Ereignis, in der TAKI-Gruppe 5% (n=12). ($p=0,027$)

Überleben

Die wichtigste Frage unserer Arbeit war, ob sich die Therapiegruppen in ihrem Überleben unterscheiden.

Der Vergleich hinsichtlich des Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Kurven (log rank Test) zwischen den drei verschiedenen Therapiegruppen, zeigte nach 30 Tagen keinen signifikanten Unterschied im Überleben ($p= 0,207$). (*siehe Abbildung 32*)

Erst beim Vergleich der Therapiegruppen bezüglich des Überlebens nach 6 Monaten wurde ein signifikanter Unterschied im Überleben ersichtlich ($p= 0,008$); es zeigte sich, dass der konventionelle AKE und die kathetergestützte Aortenklappenimplantation der medikamentösen Therapie überlegen waren.

(*siehe Abbildung 33*)

Dieser Unterschied nahm im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung noch deutlich zu ($p < 0,001$). (siehe Abbildung 34)

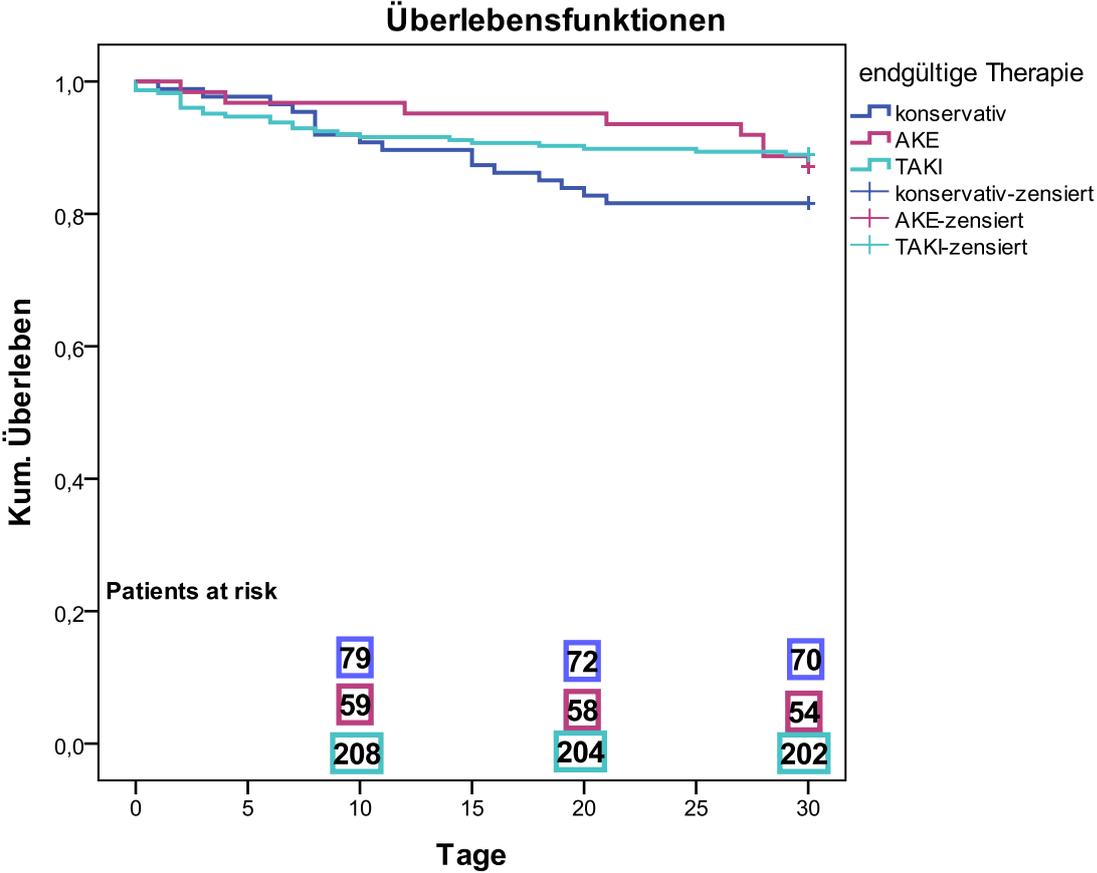


Abbildung 32 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Therapiegruppen; Überleben nach 30 Tagen; $p=0,207$

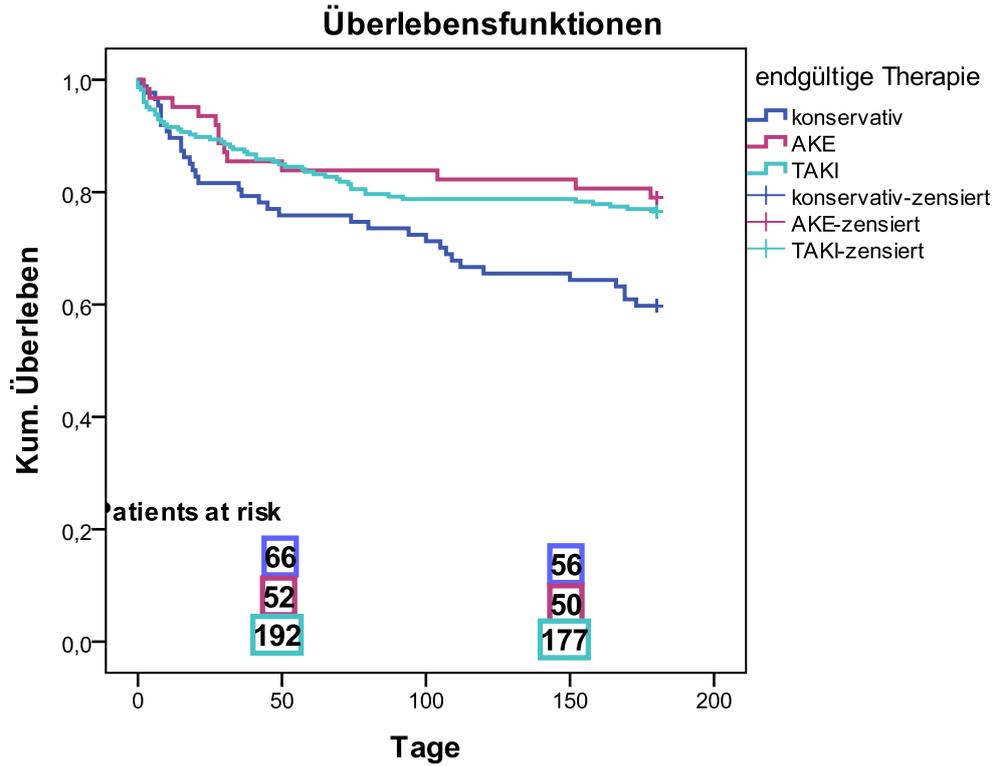


Abbildung 33 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Therapiegruppen; Überleben nach 6 Monaten; $p=0,008$

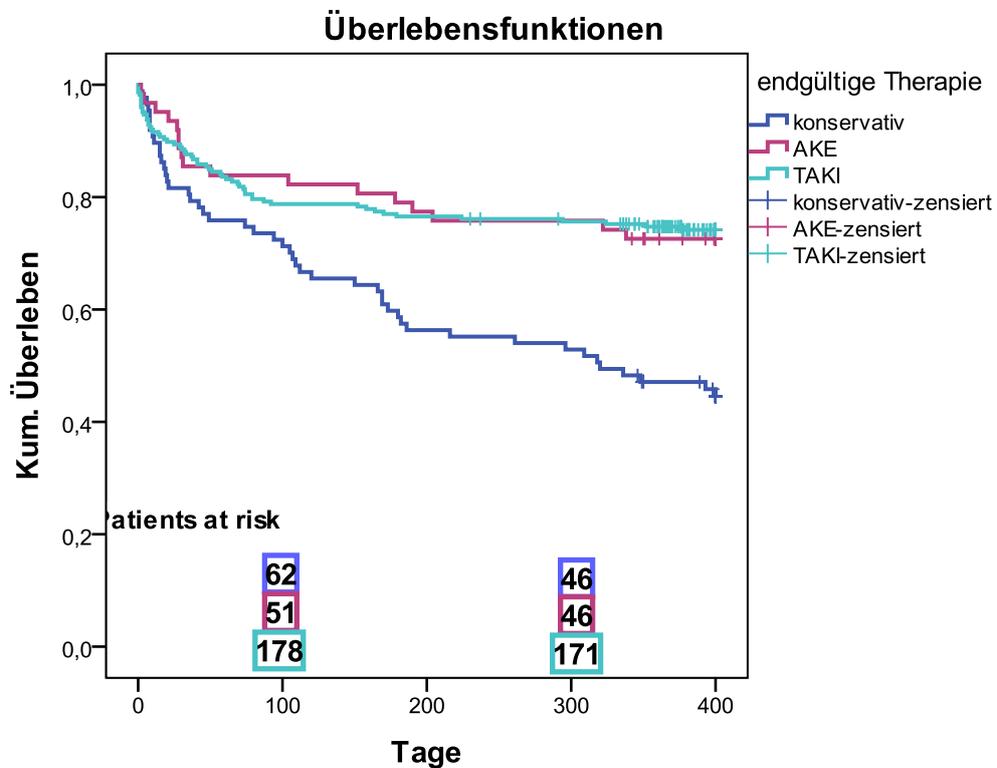


Abbildung 34 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Therapiegruppen; 1-Jahres-Überleben; $p<0,001$

In der Cox-Regression konnte ein signifikanter Einfluss der Therapie auf das Überleben gezeigt werden: die medikamentöse Therapie erhöhte das Risiko um mehr als das Doppelte (konservativ-TAKI: HR=2,410; 95% KI 1,643-3,535
konservativ- AKE: HR=2,413; 95% KI 1,387-4,200)

Zwischen konventionellem AKE und TAKI hingegen wurde kein signifikanter Unterschied im Überleben festgestellt ($p=0,868$). (siehe Abbildung 35)

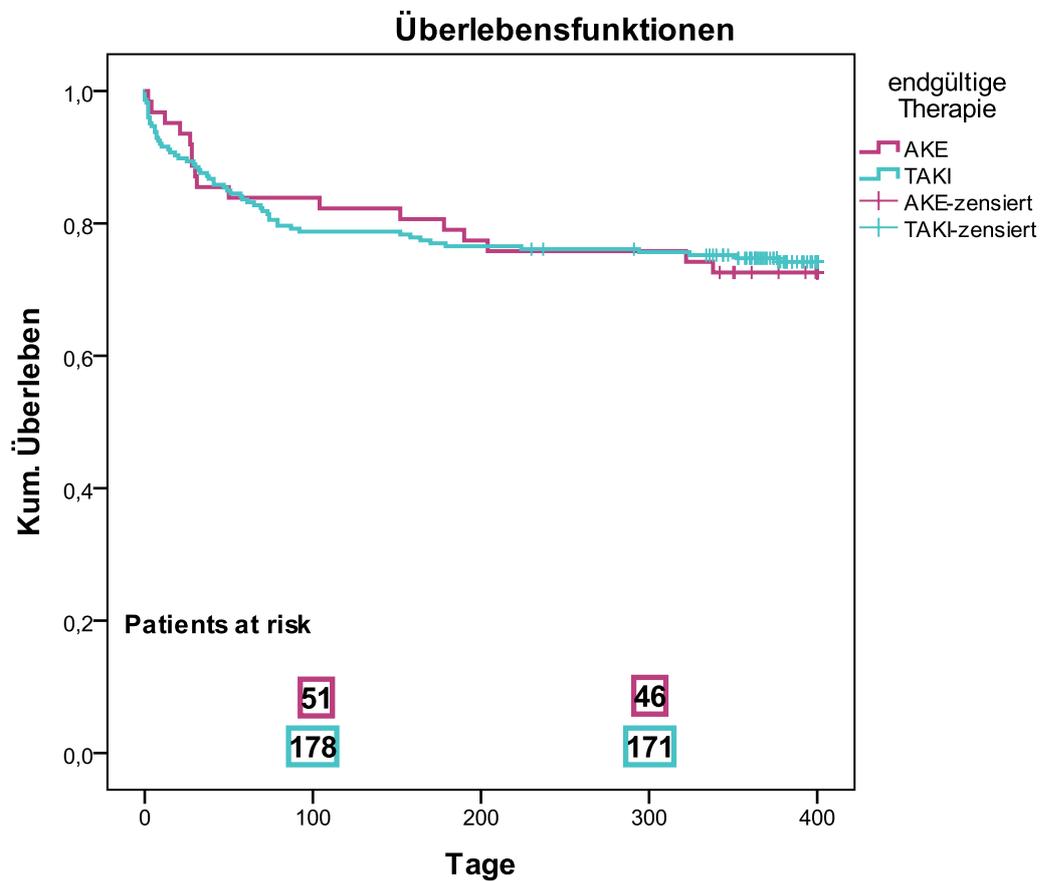


Abbildung 35 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der AKE- und TAKI-Gruppe; $p=0,868$

4.3 Einflussfaktoren auf das Überleben

Bei den medikamentös behandelten Patienten zeigte sich die koronare Herzerkrankung (KHE) als Risikofaktor für eine kürzere Überlebensdauer. Die Überlebenskurven der Patienten mit bzw. ohne KHE wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied auf. (log rank: $p=0,021$; HR= 0,468; 95% KI 0,241 – 0,907) (siehe Abbildung 36)

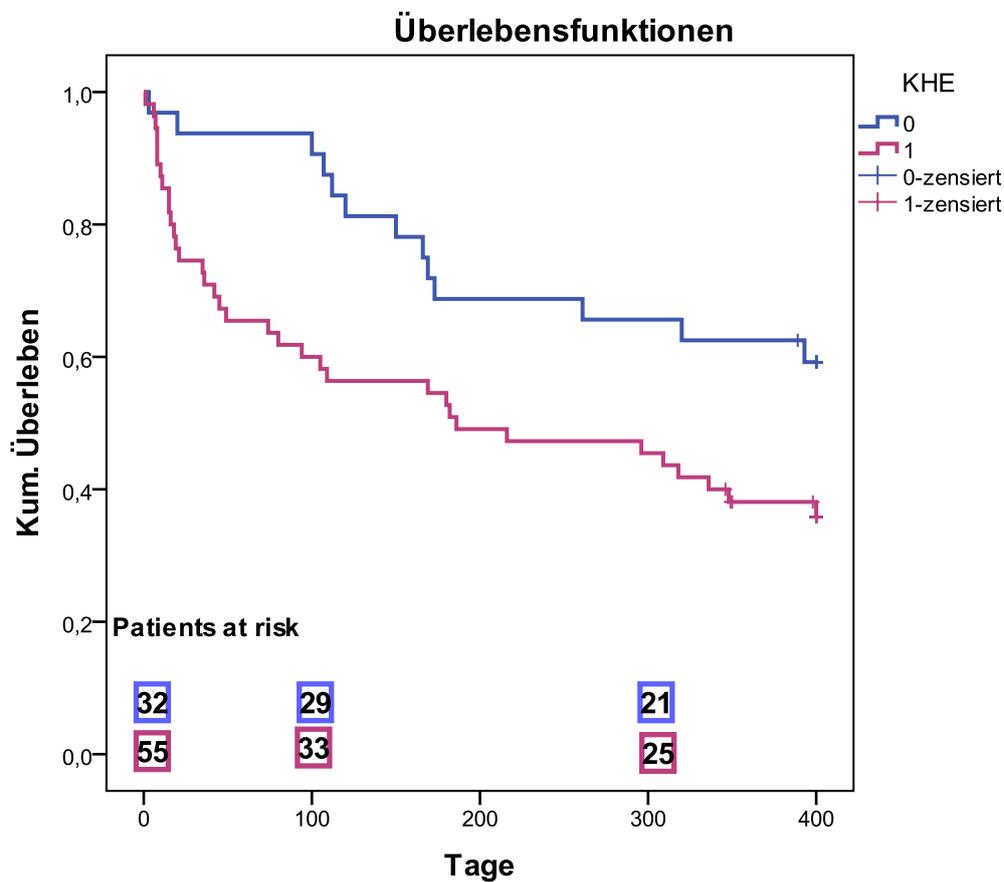


Abbildung 36 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der medikamentös behandelten Patienten mit (=1) bzw. ohne KHE (=0)

Die anderen Begleiterkrankungen zeigten bei den medikamentös behandelten Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben:

1. pAVK ($p= 0,376$)
2. cAVK ($0,853$)
3. pulmonale Hypertonie ($p= 0,770$)
4. Voroperation am Herzen ($p= 0,839$)
5. Niereninsuffizienz ($p= 0,072$)
6. relevantes Vitium der Mitral- oder Trikuspidalklappe ($p= 0,544$)
7. vorangegangener Apoplex ($p= 0,926$)
8. COPD ($p= 0,640$)
9. EF < 50% ($p= 0,752$)
10. logistischer EuroScore > 30% ($p= 0,322$)

Für Patienten, die mit einem konventionellen AKE behandelt wurden, zeigte sich keine der Begleiterkrankungen als ein signifikanter Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens.

Für die Patienten, die mit einer TAKI behandelt wurden konnten zwei Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben identifiziert werden:

1. Niereninsuffizienz
2. erniedrigte linksventrikuläre Auswurfraction (< 50%)

Die Überlebenskurven von Patienten mit Niereninsuffizienz als Comorbidität wiesen eine statistisch signifikante Differenz auf (log rank: $p=0,013$) (siehe Abbildung 37)

In der Cox-Regression zeigte sich ein signifikanter Letalitätsanstieg bei Niereninsuffizienz ($p=0,015$; HR=1,978; 95% KI: 1,143 – 3,424).

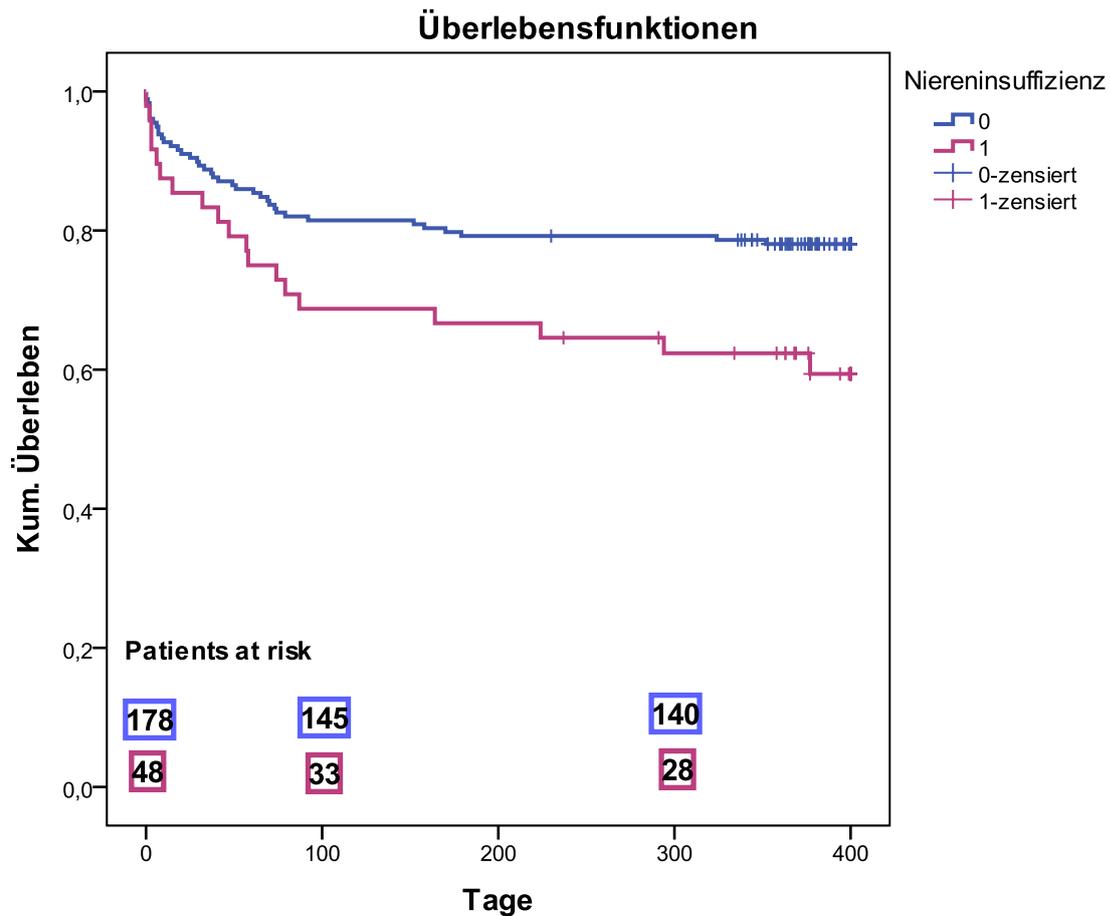


Abbildung 37 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der TAKI-Patienten mit (=1) und ohne Niereninsuffizienz (=0)

Wenn die linksventrikuläre Auswurfraction unter 50% lag, so konnte ebenfalls ein Einfluss auf das Überleben der TAKI-Patienten gezeigt werden, der statistisch signifikant war (log rank $p=0,007$). (siehe Abbildung 38)

In der Cox-Regression zeigte eine Auswurfraction von weniger als 50% ein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko an ($p=0,008$; HR= 2,012; 95% KI: 1,198 – 3,377).

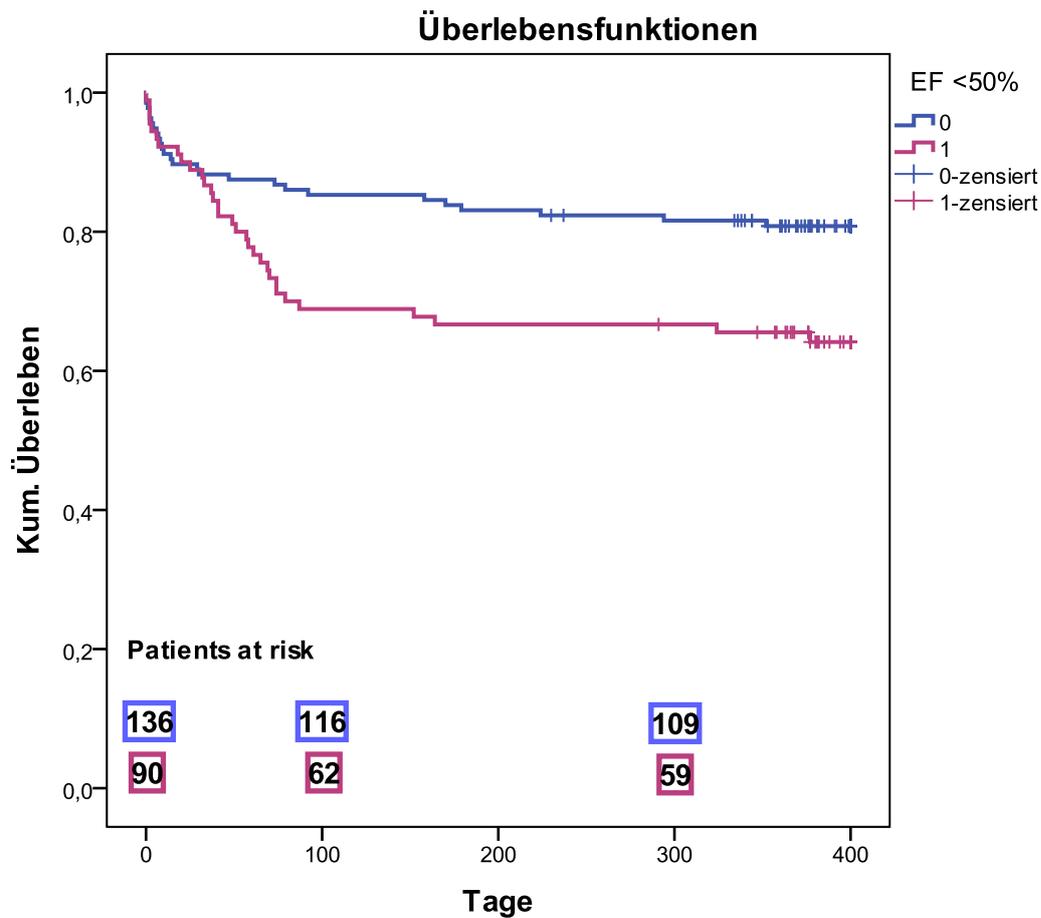


Abbildung 38 Kaplan-Meier-Überlebenskurven der TAKI-Patienten mit EF unter (=1) bzw. über 50% (=0)

Keine statistisch signifikante Verminderung der Überlebenszeit hingegen konnte bei den folgenden Begleiterkrankungen gezeigt werden:

1. bei KHE ($p=0,821$)
2. bei Vitium der TK / MK ($p=0,067$)
3. bei Voroperation am Herzen ($p=0,481$)
4. bei pulmonaler Hypertonie ($p=0,876$)
5. bei COPD ($p=0,435$)
6. bei pAVK ($p=0,075$)
7. bei cAVK ($p=0,785$)
8. bei vorangegangenem Apoplex ($p=0,939$)
9. bei log ES >30% ($p=0,676$)

5 Diskussion

Von den insgesamt 375 Patienten unserer Studie, die für eine TAKI vorgestellt wurden, konnten 60% mit einer TAKI behandelt werden und 17% wurden einem konventionellen AKE zugeführt; 23% waren für keine der oben genannten Therapieoptionen geeignete Kandidaten; ihr Überleben war signifikant reduziert im Vergleich zu den mit TAKI und AKE behandelten Patienten.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die kathetergestützte Aortenklappenimplantation im Stande ist, das Überleben der Hochrisiko-Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose ähnlich gut zu verbessern wie durch einen konventionellen Aortenklappenersatz; Patienten, die hingegen medikamentös behandelt werden müssen, haben eine schlechte Prognose. Dieser Unterschied wurde vor allem im 1-Jahres-Überleben signifikant.

Konservative Therapie der Aortenklappenstenose

In unserer Kohorte betrug das Überleben bei den medikamentös behandelten Hochrisiko-Patienten nach 6 Monaten 60% und nach 1 Jahr lediglich noch 45%.

Auch in vorangegangenen Studien wurde ein geringes Überleben von medikamentös behandelten Patienten mit Aortenklappenstenose gezeigt: Horstkotte et al. beschrieben eine schlechte Prognose der medikamentös behandelten Patienten und eine mittlere Überlebensdauer dieser Patienten von 23 +/- 5 Monaten. Alle beobachteten 35 Patienten starben während der 12-jährigen Beobachtungszeit. (Horstkotte et Loogen, 1988, S.64)

In einer Studie von Chizner et al. wurden 42 Patienten mit isolierter AS verfolgt; symptomatisch waren 32 der Patienten; das 1-Jahres-Überleben betrug bei diesen Patienten 74%, nach 2 Jahren lag das Überleben bei 52% und nach 3 Jahren bei 42%. (Chizner et al., 1980, S. 419)

Varadarajan et al. beobachtete in einer Studie 453 Patienten mit schwerer AS ein Überleben von 62% nach einem Jahr und von 32% nach 5 Jahren. In der Subgruppe der über 80-jährigen Patienten betrug das Überleben nach 5 Jahren nur 21%. (Varadarajan et al., 2006, S. 2112-2113)

De Carlo et al. schlossen in ihre Studie 166 Hochrisiko-Patienten mit schwerer AS ein und verglichen das Überleben dieser Patienten nach 6 Monaten, in Abhängigkeit der erhaltenen Therapie. Die Gruppe der medikamentös behandelten Patienten zeigte ein 6-Monats-Überleben von 65,6 +/- 6,8%. (De Carlo et al., 2010, S. 571)

In den ACC/ AHA Leitlinien wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei symptomatischen Patienten, egal welchen Alters, der operative Aortenklappenersatz als erwiesene lebensverlängernde Therapie indiziert ist. Wenn jedoch Kontraindikationen für die Operation bestehen, so gibt es keine Therapie, die das Überleben verlängert. Die medikamentöse Therapie vermag lediglich, die Symptome zu lindern. (Bonow et al., 2006, S. 110)

Es gibt verschiedene neuere Studien, in denen, vermutlich durch einen pleiotropen Effekt, mit Statinen die Progression der AS reduziert werden konnte. (Boon et Bloomfield, 2002, S. 396; Rosenhek et al., 2004, S. 1291; Stewart et Chan, 2009, S. 30). Boon und Bloomfield berichteten außerdem, dass einige Patienten von einer Therapie mit ACE-Hemmern, die zu einer Verbesserung der Auswurffraktion führen, profitieren. (Boon et Bloomfield, 2002, S. 396)

Rosenhek et al. konnte in seiner Arbeit jedoch keine Verbesserung durch eine Therapie mit ACE-Hemmern objektivieren. (Rosenhek et al., 2004, S. 1291)

48% der medikamentös behandelten Patienten in unserer Studie verstarben an einer kardialen Ursache, wohingegen 28% nicht-kardial bedingt verstarben. Auch bei De Carlo et al. war in der Gruppe der medikamentös behandelten Patienten die Anzahl der kardial bedingten Todesfälle mit 36% am höchsten. (De Carlo et al., 2010, S. 571) Dies legt die Vermutung nahe, dass in einem hohen Prozentsatz die AS die limitierende Erkrankung war und weniger die anderen Erkrankungen, die diese Patienten aufwiesen.

lung fand drei Faktoren, die die Prognose von Patienten mit AS verschlechtern: NYHA-Stadium 3 oder 4, Mitralklappeninsuffizienz und eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion. (lung, 2008, S. 519)

Diese Faktoren waren in der medikamentös behandelten Patientengruppe unserer Studie in einem hohen Anteil zu finden: 35% der Patienten hatten ein relevantes Vitium der Mitral- oder Trikuspidalklappe und 52% wiesen eine linksventrikuläre Auswurffraktion unter 50% auf.

In unserer Studie erwies sich die KHE als Risikofaktor für eine signifikante Verschlechterung der Prognose von medikamentös behandelten Patienten mit AS. Ein Vitium der Mitral- oder Trikuspidalklappe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Letalität; auch eine linksventrikuläre Auswurffraktion < 50% erwies sich in unserem Kollektiv nicht als signifikanter Risikofaktor.

In einer weiteren Studie kam lung zu dem Ergebnis, dass das fortgeschrittene Alter und eine schlechte linksventrikuläre Auswurffraktion die Hauptkriterien darstellen, weshalb Patienten nicht dem konventionellen Aortenklappenersatz zugeführt werden. (lung et al., 2005, S. 2714)

Konventioneller Aortenklappenersatz

Gerade bei älteren Patienten, die schwere Begleiterkrankungen mitbringen, ist die Entscheidung schwierig, welche Patienten von einer Operation profitieren und für welche Patienten das Risiko zu hoch ist. Dieser Entscheidungsprozess wurde von lung et al. im Euro Heart Survey beobachtet und es stellte sich heraus, dass 33% der Patienten über 75 Jahre mit schwerer symptomatischer AS für einen operativen Aortenklappenersatz abgelehnt wurden. (lung et al., 2005, S. 2714) Bouma et al., die in einer prospektiven Studie Patienten mit symptomatischer AS über 70 Jahre verfolgten, beobachteten, dass 41% der Patienten für einen operativen AKE abgelehnt werden. (Bouma et al., 1999, S. 143) In der Literatur wird zwar ein erhöhtes operatives Risiko für ältere Patienten beschrieben, jedoch sollte das Alter allein keinen Ablehnungsgrund für die Operation darstellen, denn auch bei Patienten, die älter als 80 Jahre sind, ist die operative Mortalität in mehreren Studien als akzeptabel befunden worden: die 30-Tages-Letalität variiert zwischen 5% und 11%, das 1-Jahres-Überleben zwischen 80% und 89%.

(siehe Tabelle 3)

Die häufigsten Komplikationen, die mit dem Aortenklappenersatz einhergehen sind Nierenversagen, Schlaganfall und das Auftreten eines AV-Blocks. Ein Nierenversagen wurde in unserer Studie bei dieser Patientengruppe bei 19% der Patienten beobachtet, ein Schlaganfall bei 14% und eine schrittmacherpflichtige AV-Blockierung bei 9%.

Die in der Literatur angegebenen Raten für den AKE bei >80 Jährigen liegen für Nierenversagen bei 5-12%, für einen Schlaganfall bei 3-5% und für einen permanenten AV-Block bei 5% (Kallenbach et Karck, 2009, S. 132), wobei diese Daten bei Patienten erhoben wurden, die keine Hochrisiko-Patienten darstellten.

	Jahre	Anzahl der Patienten	30-Tages-Letalität	1-Jahres-Überleben
Asimakopoulos et al. (1997)	1986- 1995	1100	6,6%	89%
Sundt et al. (2000)	1993- 1998	133	11,1%	80%
Kolh et al. (2007)	1992- 2004	220	9%	85%
Melby et al. (2007)	1993- 2005	245	9%	82%
Florath et al. (2010)	1996- 2006	493	8,4%	85%
Bose et al. (2007)	2001- 2004	68	10%	80%

Tabelle 3 *Ergebnisse von AKE bei Patienten über 80 Jahre*

Die 30-Tages-Letalität der Patienten in der AKE Gruppe unserer Studie betrug 13%; das Überleben nach 6 Monaten lag bei 79% und nach 1 Jahr bei 73%. Bei diesen Patienten handelte es sich um eine Gruppe von Hochrisiko-Patienten mit fortgeschrittenem Alter und schweren Begleiterkrankungen; diese Tatsache kann womöglich die höhere Letalität in unserer Studie erklären.

In einer Studie von Florath et al. zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit geringem Risiko und Hochrisiko-Patienten: die Patienten, die als Hochrisiko-Patienten eingestuft wurden zeigten eine 30-Tages-Letalität von 13% im Gegensatz zu Patienten mit geringerem Risiko, bei welchen die Letalität 5,9% betrug. Das Überleben nach einem Jahr lag in der Hochrisiko-Gruppe bei 69% und in der Gruppe mit geringerem Risiko bei 89%. (Florath et al., 2010, S. 1306-1307)

Bei Leontyev et al. betrug die 30-Tages-Letalität in der Gruppe mit niedrigem Risiko 7,5 % und in der Hochrisiko-Gruppe 9,7 %; das 1-Jahres-Überleben lag bei 90% bzw. 69%. (Leontyev et al., 2009, S. 1442-1443)

Alexander et al. untersuchten die Ergebnisse von 67.764 Patienten, die eine Herzoperation erhielten; unter diesen waren 345 über 80-jährige, die einen AKE kombiniert mit einem Bypass bekamen. Die Letalität im Krankenhaus betrug bei den über 80-jährigen 10,1 %. In einer Untergruppe von 100 Patienten, die älter als 80 Jahre waren, aber keine Begleiterkrankungen aufwiesen, betrug die Letalität im Krankenhaus nach AKE mit Bypass kombiniert nur 7%. (Alexander et al., 2000, S. 733-734)

Es gibt unterschiedliche Ergebnisse in vorangegangenen Untersuchungen hinsichtlich des Aortenklappenersatzes kombiniert mit einem Bypass. In unserer Arbeit fand sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf das Überleben (weder Kurz- noch Langzeitüberleben) wenn der AKE isoliert oder mit einem Bypass kombiniert durchgeführt wurde. In unserer Kohorte lag die Anzahl der Patienten, die einen mit Bypass kombinierten AKE erhielten bei nur 11% (n=7), in anderen Studien lag der Anteil höher. In unserer Studie wurde im Vergleich AKE isoliert und AKE mit einem anderen Eingriff an Herzklappen oder Gefäßen kombiniert hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied festgestellt.

Bei Sundt et al. (kombinierter AKE und Bypass bei 66,9%) und Bose et al. (kombinierter AKE und Bypass bei 46%) wurde kein signifikant erhöhtes Letalitätsrisiko bei der Durchführung eines kombinierten Eingriffs gefunden. (Bose et al., 2007, S. 33; Sundt et al., 2000, S. 71)

Bei Florath et al. (kombinierter AKE und Bypass bei 49%) hingegen stellte der kombinierte Eingriff einen Risikofaktor dar: die 30-Tages-Letalität betrug bei isoliertem AKE 7,6% vs. 9,5% bei kombiniertem Eingriff; das 1-Jahres-Überleben betrug 84% bei isoliertem AKE bzw. 79% bei kombiniertem Eingriff. (Florath et al., 2010, S. 1306-1307)

Dies zeigte sich auch bei Kolh et al. (kombinierter AKE und Bypass bei 26%), in dessen Studie die 30-Tages-Letalität 9% bei isoliertem AKE bzw. 24% bei kombiniertem Eingriff betrug. (Kolh et al., 2007, S. 600)

Melby et al. (kombinierter AKE und Bypass bei 57%) hingegen identifizierte den kombinierten AKE in seiner Studie als einen protektiven Faktor, der das Langzeitüberleben für über 80-jährige Patienten verbesserte. (Melby et al., 2007, S. 1651)

45% der Patienten, die in unserer Studie mit einem konservativen AKE therapiert wurden, verstarben an einer nicht-kardialen Ursache, bei 33% der Patienten war die Todesursache eine kardiale. Dies weist darauf hin, dass die Begleiterkrankungen der Patienten in einem hohen Teil der Todesfälle die Ursache sind. Es ist also wichtig, die Begleiterkrankungen in die Risiko-Nutzen-Kalkulation mit ein zu beziehen.

Kathetergestützte Aortenklappenimplantation

Seit den ersten perkutanen Klappenimplantationen, die mit einer hohen Letalität einhergingen, konnten deutliche Fortschritte verzeichnet werden. In der ersten größeren Studie von Cribier et al. mit 36 Patienten gelang die erfolgreiche Klappenimplantation mit der Cribier-Edwards-Prothese bei 27 Patienten (bei 85% der Patienten mit anterogradem Zugang und bei 57% der Patienten mit retrogradem Zugang). Innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation verstarben 22% (n=6) der Patienten. (Cribier et al., 2006, S. 1221)

Die hohe Letalität, die zu einem Großteil dem anterograden transseptalen Zugang zugeschrieben werden konnte, führte schließlich zur Entwicklung der weniger invasiven Technik des retrograden transfemorale Zugangs. Webb et al. beschrieben bei den ersten 25 Patienten, die eine retrograde Implantation mit der Cribier-Edwards-Prothese erhielten, bei 76% eine erfolgreiche Durchführung mit einer Letalität von 16% nach 30 Tagen; bei den nachfolgenden 25 Patienten wurden bei 96% der Patienten die Klappe erfolgreich implantiert und die 30-Tages-Letalität sank auf 8%. (Webb et al., 2007, S. 755) Grube et al. berichteten bei der transfemorale Implantation der CoreValve-Prothese (1. Generation), die bei 25 Patienten durchgeführt wurde („The Siegburg First-in-Man Study“, 2005) eine erfolgreiche Implantation bei 88% und eine Krankenhaussterblichkeit von 20%. (Grube et al., 2006, S. 1616)

In einer Multicenter-Studie (Siegburg, Leipzig und Montreal) wurden 86 Patienten mit der zweiten (n=50) und dritten (n=36) Generation der CoreValve-Prothese behandelt; auch hier konnten im Vergleich zur ersten Generation bessere Ergebnisse erzielt werden: die 30-Tages-Letalität war auf 12% gesunken. (Grube et al., 2007, S. 69) Da bei ungeeigneten peripheren Gefäßen der transarterielle Zugang nicht möglich ist, wurde ein transapikaler Zugang als weitere Option entwickelt. Bei der transapikale Klappenimplantation mit der Edwards-Sapien-Prothese erreichten Walther et al. bei ihren ersten 50 Patienten ein Überleben von 92% nach 30 Tagen und von 71,4% nach 1 Jahr. (Walther et al., 2008, S. 985)

Bei Betrachtung der 25 Patienten, die zuletzt behandelt wurden, konnte auch hier eine Verbesserung des Outcomes festgestellt werden: das Überleben lag bei 96% nach 30 Tagen und bei 80% nach 1 Jahr. (Walther et al., 2008, S. 986; Singh et al., 2008, S. 810)

Es konnte also anhand mehrerer Studien gezeigt werden, dass die kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit ermutigenden Ergebnissen durchführbar ist.

In der Literatur wird die Letalität nach 1 Monat mit 6,4%- 7,4% für den transfemorale und mit 11,6%- 18,6% für den transapikale Zugang angegeben. Für das 1-Jahres-Überleben werden beim transfemorale Zugang 65%- 80% und für den transapikale 54,7%- 66% angegeben. (Van Brabandt et Neyt, 2009, S. 45)

Bei den 226 TAKI-Patienten unserer Studie, bei denen die TAKI über anterograde und retrograde Zugänge durchgeführt wurden, konnte ein Überleben von 89% nach 30 Tagen, von 77% nach 6 Monaten und von 74% nach einem Jahr verzeichnet werden.

Die beobachtete 30-Tages-Letalität von 11% war niedriger als die mit dem log EuroScore vorhergesagte Letalität von durchschnittlich 22%.

Eine kardiale Todesursache fand sich bei 47% der Patienten, eine nicht-kardiale Ursache bei 43%.

Postoperativ wurden 8% der TAKI-Patienten dialysepflichtig, 5% erlitten einen Schlaganfall und bei 23% trat ein schrittmacherpflichtiger AV-Block auf.

Über das postinterventionelle Nierenversagen finden sich in der Literatur nur wenige Angaben; durch die Kontrastmittelgabe intraprozedural muss jedoch vor allem bei vorbestehender Niereninsuffizienz an ein akut auftretendes Nierenversagen gedacht werden. (Kallenbach et Karck, 2009, S. 136)

Bagur et al. fanden jedoch in ihrer Studie keine Korrelation zwischen der Menge an intraprozedural gegebenem Kontrastmittel und dem Auftreten von akutem Nierenversagen. Bagur et al. verglichen des Weiteren das Auftreten eines Nierenversagen bei Patienten mit vorbestehender chronischer Niereninsuffizienz nach konventionellem AKE und nach TAKI. In der Gruppe der Patienten, die eine TAKI erhalten hatten, wurden postinterventionell 3% dialysepflichtig; bei den Patienten hingegen, die mit einem konventionellen AKE behandelt worden sind, kam es bei 9% der Patienten zu einer postoperativen Dialysepflichtigkeit. (Bagur et al., 2010, S. 872) Aregger et al. berichteten von einer verbesserten Nierenfunktion bei mehr als der Hälfte der Patienten, die eine TAKI erhalten hatten, bedingt durch die Beseitigung der Aortenstenose, die zuvor für eine verminderte GFR mitverantwortlich war. Postinterventionell wurden in dieser Studie 7,4% der TAKI-Patienten dialysepflichtig. (Aregger et al., 2009, S. 2178)

Unsere Ergebnisse, die ebenfalls eine signifikant niedrigere Dialysepflicht nach einer TAKI im Vergleich zum konventionellen AKE zeigen, werden durch die oben genannten Studien bestätigt.

Eine häufige Komplikation nach TAKI ist ein AV-Block, der oft auch mit der Notwendigkeit einer Schrittmacherimplantation einhergeht. Die Häufigkeit wird nach Implantation einer Edward-Sapien-Klappe mit 4% bis 8% angegeben, kann aber bis zu 24% bei der Implantation einer CoreValve-Prothese betragen; (Vahanian et al., 2008, 1465) es wird angenommen, dass es bei der Entfaltung des Nitinolstents zu einer hohen Druckbelastung kommt und diese im membranösen Teil des Septums zu einer Schädigung der Leitungsbahn führt. (Bleiziffer et al., 2010, S. 528)

Das Auftreten eines Schlaganfalls nach TAKI wird in der Literatur mit 0% bis 10% angegeben: Webb et al. berichten von 4% (Webb et al., 2007, S. 759) , Grube et al. von 10%. (Grube et al., 2007, S. 73) Walther et al. verzeichneten bei den ersten 50 transapikal behandelten Patienten keinen Schlaganfall. (Walther et al., 2007, S. 11) Bei Al-Attar et al. trat in der Gruppe der transapikal behandelten Patienten kein Schlaganfall auf, in der Gruppe der transfemorale behandelten Patienten hingegen erlitten 4% einen Schlaganfall. (Al Attar et al., 2009, S. 1759-1760) Auch in der Studie von Himbert et al. traten bei den transapikalen Implantationen keine Schlaganfälle auf, im Gegensatz zu den transfemorale Implantationen, bei denen sich bei 6% der Patienten ein Schlaganfall ereignete. (Himbert et al., 2009, S. 306) Diese Verteilung wurde auch von Webb et al. beobachtet: bei transarteriellem Zugangsweg ereignete sich in 5,3% ein Schlaganfall, bei transapicalem Zugangsweg kam es nur bei 1,8% zu einem Schlaganfall. Vermutlich ist die Gefahr einer Atherom- oder Kalkembolie beim retrograden transarteriellen Zugang durch die Manipulation in der Aorta erhöht. (Webb et al., 2009, S. 3012, 3014-3015)

In unserer Studie wurde, wenn möglich, eine transfemorale Implantation durchgeführt, da dieser Zugang am wenigsten invasiv ist. Fand sich in der Anamnese des Patienten jedoch ein neurologisches Ereignis, wurde der Zugang über die A. femoralis aus oben genannten Gründen vermieden. Wenn sich bei der präoperativen Diagnostik Hinweise darauf ergaben, dass der Zugang über die A. femoralis nicht möglich oder mit zu hohem Risiko verbunden war, erfolgte die Implantation alternativ über die A. subclavia, den Apex des linken Ventrikels oder die Aorta ascendens. Die Wahl des Zugangswegs ist also auf die Anatomie und Anamnese des Patienten abzustimmen, daher sollten die durchführenden Teams jeden Zugang beherrschen. (Bauernschmitt et al., 2009, S. 6)

An unserem Zentrum konnten alle Zugangswege durchgeführt werden und es kamen sowohl die Edwards-Sapien, als auch die Core-Valve-Prothese zum Einsatz. Wohl aus diesem Grund konnte in unserer Studie ein Anteil von 60% der Patienten, die für eine TAKI vorgestellt wurden auch mit dieser behandelt werden.

In anderen Studien lag der Anteil der Patienten, die der TAKI zugeführt werden konnten niedriger: bei Himbert et al. erhielten 47% der vorgestellten Patienten eine TAKI (Edwards-Sapien, transfemorale oder transapikal), bei De Carlo et al. waren es 45% (Core-Valve, transfemorale oder über A. subclavia) und bei Dewey et al. 20% (Edwards-Sapien, transfemorale oder transapikal). (De Carlo et al., 2010, S. 570; Dewey et al., 2008, S. 1453; Himbert et al., 2009, S. 303)

Risikoabschätzung

Eine Möglichkeit, das Risiko für die Operation abzuwägen, ist die Berechnung des EuroScores: dieser bezieht 17 Risikofaktoren in die Kalkulation mit ein, die in 3 Kategorien eingeteilt sind: 1. Patienten-bezogene, 2. Herz-bezogene und 3. Operations-bezogene Faktoren. Unterschiedliche Berechnungen ergeben zum einen den additiven EuroScore und zum anderen den logistischen EuroScore. (Dewey et al., 2008, S. 181) 1999 wurde der additive EuroScore eingeführt, es wurde jedoch festgestellt, dass er die operative Mortalität bei Hochrisiko-Patienten unterschätzte (Nashef et al., 2002, S. 104); infolgedessen wurde 2003 der logistische EuroScore eingeführt, der die operative Letalität bei Hochrisiko-Patienten besser berechnen sollte. Zur präoperativen Abschätzung wird häufiger der logistische als der additive EuroScore verwendet. (Bhatti et al., 2006, S. 1817)

Bei Bhatti et al. betrug die vorhergesagte Letalität 5,6%, die beobachtete lag bei 3,3%. (Bhatti et al., 2006, S. 1817)

Bei Leontyev et al. war der log EuroScore für die Vorhersage der perioperativen Letalität bei Hochrisiko-Patienten ebenfalls ungenau, jedoch stellte er einen guten Prädiktor für das Langzeit-Überleben dar. (Leontyev et al., 2009, S. 1440)

Auch in unserer Patientengruppe, die mit einem konventionellen AKE behandelt wurde, überschätzte der log EuroScore die operative Letalität: der mittlere logistische EuroScore betrug 18 +/- 14%. Die beobachtete Letalität nach 30 Tagen lag bei 13%.

Mit der Einführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation bekam die Risikoeinschätzung für die operative Letalität eine neue Bedeutung: denn dieses Verfahren ist bis jetzt den Hochrisiko-Patienten vorbehalten, für die der konventionelle AKE ein unverträglich hohes Risiko darstellen würde. Jedoch muss man sagen, dass die vorhandenen Risiko-Scoring-Systeme nicht für die TAKI-Prozeduren entwickelt worden sind und als alleiniges Kriterium für eine solche Entscheidung zu ungenau sind; daher ist die klinische Beurteilung durch Herzchirurgen, Kardiologen und Anästhesisten von großer Bedeutung.

Überlebensvergleich der unterschiedlichen Therapien

Auch in den oben genannten Studien wurden die abgelehnten Patienten entweder einem konventionellen AKE zugeführt oder konservativ behandelt; bei Dewey et al., Descoutures et al. und De Carlo et al. wurden einige Patienten auch mit einer Ballonvalvuloplastie behandelt. (siehe Tabelle 4)

	Patienten				30 Tages-Letalität				6 Mo-Überleben				1 J-Überleben		
	TAKI	AKE	MM	BAV	TAKI	AKE	MM	BAV	TAKI	AKE	MM	BAV	TAKI	AKE	MM
Himbert et al. (2009) n=160	47%	14%	39%		10%	14%							78%		
Dewey et al. (2008) n=105	20%	15%	50%	15%	9,5%	6,3%	13,5%	12,5%	75%	84%	58%	52%			
Descoutures et al. (2008) n=66	18%	47%	24%	11%	25%	3%			78%	87%	71%	71%			
Clavel et al. (2010) n=283	29%	71%			19%	12%									
De Carlo (2010) n=166	45%	13%	30%	12%	8%	9,5%		10%	92%	81%	72%	72%			
unsere Ergebnisse n=375	60%	17%	23%		11%	13%	18%		77%	79%	60%		74%	73%	45%

Tabelle 4 Ergebnisse der verschiedenen Studien- TAKI vs AKE vs medikamentöse Therapie

Abkürzungen:

TAKI: kathetergestützte Aortenklappenimplantation

AKE: konventioneller Aortenklappenersatz

MM: medikamentös behandelte Patienten

In der Studie von Himbert et al. galt das Interesse in erster Linie dem Vergleich von transfemoralem (TF) und transapicalem (TA) Zugang: wenn möglich wurde der TF Weg gewählt; Patienten, einen Zugang über den Apex erhielten, waren Patienten mit mehr Begleiterkrankungen und somit einem höheren Risikoprofil. Die Todesfälle, die sich im Krankenhaus ereigneten lagen in der TF Gruppe bei 8% und das 1-Jahres-Überleben belief sich auf 81%, bei der TA Gruppe ereigneten sich 16% Todesfälle in der Klinik und das Überleben lag bei 74% nach 1 Jahr. (Himbert et al., 2009, S. 303)

In unserem Kollektiv konnte keine Differenz zwischen der TF und der TA Gruppe bezüglich des Überlebens gefunden werden: das Überleben nach 30 Tagen lag bei jeweils 89% und das nach 1 Jahr bei 76% für die TF und bei 74% für die TA Gruppe.

In der Studie von Dewey et al. wurden 105 Patienten für eine TAKI evaluiert; 35% von ihnen erhielten entweder eine TAKI oder einen konventionellen AKE; diese Patienten zeigten ein gutes Outcome nach 6 Monaten mit 75% Überleben nach TAKI und 84% Überleben nach konventionellem AKE; die anderen 65% der Patienten, die entweder medikamentös oder mit einer BAV behandelt wurden zeigten mit 58% (MM) und 52% (BAV) nach 6 Monaten ein deutlich niedrigeres Überleben. (Dewey et al., 2008, S. 1450)

Descoutures et al. verfolgten 66 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose, unter ihnen waren 59% Hochrisiko-Patienten; 65% der Patienten wurden entweder mit TAKI oder AKE behandelt. Der mittlere logistische ES lag in der TAKI-Gruppe bei 31%, die Frühletalität unter den 12 TAKI-Patienten lag mit 25% hoch; bei den AKE Patienten war der mittlere log ES mit 10% deutlich niedriger, was sich auch in der Frühletalität, die in dieser Gruppe bei nur 3% lag, wieder spiegelte. Es zeigte sich in der medikamentös behandelten Gruppe ein niedrigeres Überleben nach 6 Monaten (71%) als in der TAKI- (78%) und in der AKE-Gruppe (87%). (Descoutures et al., 2008, S. 1410)

In der Studie von De Carlo et al. wurden 166 Patienten für eine TAKI evaluiert; 45% von ihnen wurden mit einer TAKI behandelt und erhielten eine Core-Valve-Prothese. Das Überleben nach 6 Monaten lag in dieser Gruppe bei 92%; dieses gute Ergebnis hängt möglicherweise auch damit zusammen, dass nur Patienten, bei denen ein TF Zugang möglich war, eine TAKI erhielten und kein transapicaler Zugang durchgeführt wurde.

Die Patienten, die einen konventionellen AKE erhielten (13%) hatten mit 81% Überleben nach 6 Monaten ein ähnliches Ergebnis wie die chirurgisch behandelten Patienten in unserer Studie.

Auch in dieser Studie war das Überleben der medikamentös behandelten Patienten (72% nach 6 Monaten) deutlich schlechter als bei TAKI oder AKE. (De Carlo et al., 2010, S. 568)

Clavel et al. interessierte vor allem der Vergleich von TAKI und AKE im Hinblick auf die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF): dabei war bei Patienten mit eingeschränkter EF (<50%) eine TAKI mit einer besseren Wiederherstellung der LVEF assoziiert. In den ersten 30 Tagen betrug die Letalität für die AKE-Patienten 12% und für die TAKI-Patienten 19%. Der mittlere logistische ES der TAKI-Gruppe lag mit 32% hoch; eine LVEF < 30% war bei 35% der Patienten zu finden. (Clavel et al., 2010, S. 1928) Dies erklärt womöglich die hohe Früh-Letalität dieser Patienten.

Die eingeschränkte LVEF (EF < 50%) wurde auch in unserer Studie als Risikofaktor für eine erhöhte Letalität nach TAKI identifiziert (p= 0,007).

Eine vorbestehende Niereninsuffizienz fanden wir ebenfalls als Risikofaktor für eine höhere Mortalität nach TAKI (p= 0,013).

Diese Begleiterkrankungen sind in dem Patientenkollektiv, das für eine TAKI infrage kommt, häufig anzutreffen: eine EF < 50% wiesen 40% der evaluierten Patienten auf und eine Niereninsuffizienz war bei 28% der Patienten zu finden.

Die Entscheidung, welche Patienten also von einer TAKI profitieren und für welche sie keinen Benefit hinsichtlich der Lebenserwartung und der Lebensqualität darstellt, ist eine schwierige; die verwendeten Risiko-Scores besitzen für Hochrisiko-Patienten nur eine eingeschränkte Gültigkeit und können nur als Anhaltspunkt in der Entscheidungsfindung dienen. Die Höhe des logistischen ES wurde in unserer Studie nicht als Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens nach TAKI identifiziert (p=0,676, wenn logistischer ES > 30%).

Um bessere Vorhersagen für das operative Mortalitätsrisiko machen zu können, wäre die Entwicklung eines neuen Risiko-Scores speziell für dieses Patientenkollektiv nötig.

Der Gesundheitszustand, der von den Patienten in der Nachbeobachtungszeit selbst eingeschätzt wurde, wobei „0“ für „sehr schlecht“ und „100“ für „sehr gut“ stand, wurde bei den Patienten, die keine Intervention erhalten haben als deutlich schlechter bewertet: im Mittel wurde er bei den medikamentös behandelten Patienten mit 44 angegeben. Die Patienten mit AKE gaben einen mittleren Wert von 67 postoperativ an und die Patienten mit TAKI einen mittleren Wert von 64.

Die TAKI bietet die Möglichkeit, Patienten, die zuvor als nicht therapierbar galten, mit Erfolg versprechenden Ergebnissen in Symptomatik und Lebenserwartung zu behandeln. In unserem Patientenkollektiv verstarben auf der Warteliste für eine TAKI schon 12 Patienten (medianes Überleben von 18 Tagen). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer solchen minimalinvasiven Therapie wie der TAKI, mit der diese Patienten behandelt werden können.

Die TAKI stellt eine schonende Methode der Therapie der Aortenklappenstenose dar, jedoch können bei der Durchführung lebensbedrohliche Komplikationen auftreten; deshalb wird in den Leitlinien ein Hybrid-OP, der Katheterlabor und Operationssaal in einem ist, als optimale Bedingung angesehen, da bei auftretenden Komplikationen, die Möglichkeit zur chirurgischen Intervention ohne Zeitverlust gegeben ist. (Vahanian et al., 2008, S. 1467) Ferner ist die enge Zusammenarbeit von Herzchirurgen und Kardiologen notwendig; um dies zu gewährleisten, muss die TAKI an interdisziplinären Zentren durchgeführt werden. (Kallenbach et Karck, 2009, S. 137)

Limitationen

Aussagen zur Haltbarkeit der Prothesen, die kathetergestützt implantiert werden, können noch nicht getroffen werden, da Langzeitergebnisse noch ausstehen. Die Edwards-Sapien-Prothese wird aus Rinderperikard hergestellt, dem gleichen Material, aus dem auch biologischen Klappen für den konventionellen AKE hergestellt werden. (Kallenbach et Karck, 2009, S. 134) Für dieses Material ist eine gute Haltbarkeit belegt.

Die CoreValve- Prothese wird aus Schweineperikard hergestellt; dies ist ein Gewebe, zu dem es derzeit kaum Langzeitergebnisse gibt. (Kallenbach et Karck, 2009, S. 134)

Aufgrund dessen ist die Indikation für eine TAKI derzeit den Patienten, die älter als 75 Jahre sind und Kontraindikationen für den konventionellen AKE aufweisen, vorbehalten. Es ist noch zu früh, die TAKI auch bei Patienten, die eine höhere Lebenserwartung haben und die geeignete Kandidaten für den konventionellen AKE sind, durchzuführen.

Diese Studie erfolgte nicht randomisiert und die Charakteristika in den verschiedenen Therapiegruppen zeigten teilweise signifikante Unterschiede; der Vergleich der Therapieoptionen wird dadurch eingeschränkt. Jedoch werden die Ergebnisse unserer Studie durch die ähnlichen Ergebnisse in anderen Studien bestätigt. Unser Patientenkollektiv zeigte ein „real world Kollektiv“ des Patientenguts, das eine Indikation für den Aortenklappenersatz mit hohem Operatonsrisiko aufweist und die Ergebnisse unserer Untersuchung können somit einen Trend für das Überleben dieser Patienten aufzeigen. Der Schwerpunkt unserer Studie lag auf dem Überleben, weshalb auf die klinischen Ergebnisse nach der Operation nur wenig eingegangen wurde; da ein vergleichbares Überleben für TAKI und AKE gezeigt werden konnte, wird es in Zukunft von Bedeutung sein, auch die hämodynamischen Ergebnisse und die symptomatische Verbesserung, z.B. anhand der NYHA- Klassifikation, zu vergleichen.

6 Zusammenfassung

In diese retrospektive Studie wurden von Juni 2007 bis März 2009 insgesamt 375 Hochrisiko-Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose eingeschlossen. Die Patienten stellten sich zur Behandlung mittels kathetergestützter Aortenklappenimplantation vor, da ein konventioneller Aortenklappenersatz aufgrund ihres sehr hohen Operationsrisikos zuvor abgelehnt worden war. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Überleben der Patienten nach 1 Jahr im Vergleich von kathetergestützter Aortenklappenimplantation, konventionellem Aortenklappenersatz und medikamentöser Therapie.

Bei 149 Patienten (40%) jedoch wurde eine kathetergestützte Aortenklappenimplantation aus unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt.

Ablehnungsgründe waren zum einen die Ablehnung des noch neuen Verfahrens durch den Patienten selbst (n=38), ungeeignete anatomische Gegebenheiten (n=54) oder schwere Begleiterkrankungen des Patienten (n=45). Ein Teil der Patienten ist während der Wartezeit auf die TAKI verstorben (n=12).

Somit erhielten 226 Patienten (60%) eine TAKI, 62 Patienten (17%) wurden konventionell operiert und 87 Patienten (23%) wurden medikamentös behandelt.

Die drei Therapiegruppen wiesen teilweise signifikante Unterschiede bezüglich der Patientencharakteristika auf.

Das Follow up der Patienten erfolgte mittels Fragebogen oder Telefoninterview.

Nach einem Jahr konnte ein signifikant geringeres Überleben der Patienten festgestellt werden, die nur medikamentös behandelt worden sind.

Das Überleben der medikamentös behandelten Patienten lag nach 1 Jahr bei 45%.

In der Gruppe der Patienten, die mit konventionellem Aortenklappenersatz behandelt wurden, betrug das Überleben nach 1 Jahr 73%. Bei den Patienten, die mit kathetergestütztem Aortenklappenersatz behandelt wurden, lag das Überleben nach 1 Jahr bei 74%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl eine operative, als auch eine interventionelle Therapie dem konservativen Vorgehen bei schwerer AS auch bei Hochrisiko-Patienten überlegen ist; somit kann die TAKI den Patienten, bei denen der konventionelle AKE abgelehnt worden ist, eine adäquate Möglichkeit bieten, das Überleben zu verlängern.

7 Literaturverzeichnis

1. **Al-Attar, N.**, Himbert D., Descoutures F., lung B., Raffoul R., Messika-Zeitoun D., Brochet E., Francis F., Ibrahim H., Vahanian A., Nataf P., *Transcatheter Aortic Valve Implantation: Selection Strategy Is Crucial for Outcome*. Ann Thorac Surg, 2009. 87(6): p. 1757-1763.
2. **Alexander, K.P.**, Anstrom K.J., Muhlbaier L.H., Grosswald R.D., Smith P.K., Jones R.H., Peterson E.D., *Outcomes of cardiac surgery in patients age ≥ 80 years: results from the National Cardiovascular Network*. J Am Coll Cardiol, 2000. 35(3): p. 731-738.
3. **Andersen, H.R.**, Knudsen L.L., Hasenkam J.M., *Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs*. European Heart Journal, 1992. 13(5): p. 704-708.
4. **Aregger F.**, Wenaweser P., Hellige G.J., Kadner A., *Risk of acute kidney injury in patients with severe aortic valve stenosis undergoing transcatheter valve replacement*. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009. 24(7): p. 2175-2179.
5. **Asimakopoulos, G.**, Edwards M.-B., Taylor K.M., *Aortic Valve Replacement in Patients 80 Years of Age and Older : Survival and Cause of Death Based on 1100 Cases: Collective Results From the UK Heart Valve Registry*. Circulation, 1997. 96(10): p. 3403-3408.
6. **Bagur, R.**, Webb J.G., Nietlispach F., Dumont E., De Larocheilière R., Doyle D., Masson J.-B., Gutiérrez M.J., Clavel M.-A., Bertrand O.F., Pibarot P., Rodés-Cabau J., *Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement*. Eur Heart J, 2010. 31(7): p. 865-74.
7. **Bauernschmitt, R.**, Bleiziffer S., Ruge H., Mazzitelli D., Schreiber C., Tassani-Prell P., Hutter A., Opitz A., Libera P., Lange R., *Kathetergestützter Aortenklappenersatz: Alternative zur offenen Chirurgie bei Hochrisikopatienten*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2009. 23(1): p. 2-8.
8. **Baumgartner H.**, *Aortic stenosis: medical and surgical management*. Heart, 2005. 91(11): p. 1483-1488.

9. **Bhatti F.**, Grayson A.D., Grotte G., Fabri B.M., Au J., Jones M., Bridgewater B., *The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk?* Heart, 2006. 92(12): p. 1817-1820.

10. **Bleiziffer, S.**, Ruge H., Mazzitelli D., Schreiber C., Hutter A., Krane M., Bauernschmitt R., Lange R., *Klappenimplantation am schlagenden Herzen.* Deutsches Ärzteblatt, 2009. Heft 14: p. 235-241.

11. **Bleiziffer, S.**, Ruge H., Hörer J., Hutter A., Geisbüsch S., Brockmann G., Mazzitelli D., Bauernschmitt R., Lange R., *Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation.* JACC Cardiovasc Interv, 2010. 3(5): p. 524-30.

12. **Bleiziffer, S.**, Bauernschmitt R., Ruge H., Mazzitelli D., Schreiber C., Hutter A., Opitz A., Lange R., *Kathetergestützte Aortenklappenimplantation aus chirurgischer Sicht.* Herz, 2009. 34(5): p. 374-80.

13. **Bleiziffer, S.**, Ruge H., Mazzitelli D., Hutter A., Opitz A., Bauernschmitt R., Lange R., *Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: Talking about two different patient populations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2009. 138(5): p. 1073-1080.

14. **Bloomfield, P.**, *Choice of heart valve prosthesis.* Heart, 2002. 87(6): p. 583-9.

15. **Bonhoeffer, P.**, Boudjemline Y., Qureshi S.A., Le Bidois J., Iserin L., Acar P., Merckx J., Kachaner J., Sidi D., *Percutaneous insertion of the pulmonary valve.* J Am Coll Cardiol, 2002. 39(10): p. 1664-1669.

16. **Bonow, R.O.**, Carabello B.A., Chatterjee K., de Leon A.C., Faxon D.P., Freed M.D., Gaasch W.H., Lytle B.W., Nishimura R.A., O'Gara P.T., O'Rourke R.A., Otto C.M., Shah P.M., Shanewise J.S., *ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): Developed in Collaboration With the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons.* Circulation, 2006. 114(5): p. e84-231.

17. **Boon, N.A.**, Bloomfield P., *The medical management of valvar heart disease.* Heart, 2002. 87(4): p. 395-400.

- 18. Bose, A.K.**, Aitchison J.D., Dark J.H., *Aortic valve replacement in octogenarians*. J Cardiothorac Surg, 2007. 2: p. 33.
- 19. Bouma, B.J.**, van den Brink R.B.A., van der Meulen J.H.P., Verheul H.A., Cheriex E.C., Hammer H.P.M., Dekker E., Lie K.I., Tijssen J.G.P., *To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences*. Heart, 1999. 82(2): p. 143-148.
- 20. Chaikof, E.L.**, *The Development of Prosthetic Heart Valves Lessons in Form and Function*. New England Journal of Medicine, 2007. 357(14): p. 1368-1371.
- 21. Chizner, M.A.**, Pearle D.L., de Leon A.C., *The natural history of aortic stenosis in adults*. Am Heart J, 1980. 99(4): p. 419-24.
- 22. Clavel, M.A.**, Webb J., Rodés-Cabau J., Masson J.-B., Dumont E., De Larocheilière R., Doyle D., Bergeron S., Baumgartner H., Burwash I.G., Dumesnil J.G., Mundigler G., Moss R., Kempny A., Bergler-Klein J., Pibarot P., *Comparison Between Transcatheter and Surgical Prosthetic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction*. Circulation, 2010. 122(19): p. 1928-1936.
- 23. Cribier, A.**, Eltchaninoff H., Bash A., Borenstein N., Tron C., Bauer F., Derumeaux G., Anselme F., Laborde F., Leon M.B., *Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis: First Human Case Description*. Circulation, 2002. 106(24): p. 3006-3008.
- 24. Cribier, A.**, Eltchaninoff H., Tron C., Bauer F., Agatiello C., Sebah L., Bash A., Nusimovici D., Litzler P.Y., Bessou J.-P., Leon M.B., *Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis*. J Am Coll Cardiol, 2004. 43(4): p. 698-703.
- 25. Cribier, A.**, Eltchaninoff H., Tron C., Bauer F., Agatiello C., Nercolini D., Tapiero S., Lietzler P.Y., Bessou J.-P., Babaliaros V., *Treatment of Calcific Aortic Stenosis With the Percutaneous Heart Valve: Mid-Term Follow-Up From the Initial Feasibility Studies: The French Experience*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(6): p. 1214-1223.

- 26. De Carlo, M.**, Giannini C., Etori F. Fiorina C., Guarracino F., Curello S., Sciotti G., Minzioni G., Chizzola G., Matteo D., Petronio S., *Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation*, in *EuroIntervention*. 2010. p. 568-574.
- 27. De Robertis, F.**, Asgar A., Davies S., Delahunty N., Kelleher A., Trimlett R., Mullen M., Moat N., *The left axillary artery -- a new approach for transcatheter aortic valve implantation*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009. 36(5): p. 807-812.
- 28. Descoutures, F.**, Himbert D., Lepage L., lung B., Détaint D., Tchetché D., Brochet E., Castier Y., Depoix J.-P., Nataf P., Vahanian A., *Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly*. *Eur Heart J*, 2008. 29(11): p. 1410-7.
- 29. Dewey, T.M.**, Brown D.L., Das T.S., Ryan W.H., Fowler J.E., Hoffman S.D., Prince S.L., Herbert M.A., Culica D., Mack M.J., *High-Risk Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Implantation: Management and Outcomes*. *Ann Thorac Surg*, 2008. 86(5): p. 1450-1457.
- 30. Dewey, T.M.**, Brown D.L., Ryan W.H., Herbert M.A., Prince S.L., Mack M.J., *Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2008. 135(1): p. 180-187.
- 31. Fassl, J.**, Augoustides J.G., *Transcatheter aortic valve implantation--part 1: development and status of the procedure*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010. 24(3): p. 498-505.
- 32. Florath, I.**, Albert A., Boening A., Ennker I.C., Ennker J., *Aortic valve replacement in octogenarians: identification of high-risk patients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010. 37(6): p. 1304-1310.
- 33. Freeman, R.V.**, Otto C.M., *Spectrum of Calcific Aortic Valve Disease: Pathogenesis, Disease Progression, and Treatment Strategies*. *Circulation*, 2005. 111(24): p. 3316-3326.
- 34. Geissler, H.J.**, Schlensak C., Südkamp M., Beyersdorf F., *Heart valve surgery today: indications, operative technique, and selected aspects of postoperative care in acquired valvular heart disease*. *Dtsch Arztebl Int*, 2009. 106(13): p. 224-33; quiz 234.

- 35. Gott V.,** *Mechanical heart valves: 50 years of evolution.* Ann Thorac Surg, 2003. 76: 2230-2239
- 36. Grube, E.,** Laborde J.C., Gerckens U., Felderhoff T., Sauren B., Buellesfeld L., Mueller R., Menichelli M., Schmidt T., Zickmann B., Iversen S., Stone G.W., *Percutaneous Implantation of the CoreValve Self-Expanding Valve Prosthesis in High-Risk Patients With Aortic Valve Disease: The Siegburg First-in-Man Study.* Circulation, 2006. 114(15): p. 1616-1624.
- 37. Grube, E.,** Schuler G., Buellesfeld L., Gerckens U., Linke A., Wenaweser P., Sauren B., Mohr F.-W., Walther T., Zickmann B., Iversen S., Felderhoff T., Cartier R., Bonan R., *Percutaneous Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis in High-Risk Patients Using the Second- and Current Third-Generation Self-Expanding CoreValve Prosthesis: Device Success and 30-Day Clinical Outcome.* J Am Coll Cardiol, 2007: p. j.jacc.2007.04.047.
- 38. Himbert, D.,** Descoutures F., Al-Attar N., lung B., Ducrocq G., Détaint D., Brochet E., Messika-Zeitoun D., Francis F., Ibrahim H., Nataf P., Vahanian A., *Results of Transfemoral or Transapical Aortic Valve Implantation Following a Uniform Assessment in High-Risk Patients With Aortic Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2009. 54(4): p. 303-311.
- 39. Hoffmann, G.,** Lutter G., Cremer J., *Durability of bioprosthetic cardiac valves.* Dtsch Arztebl Int, 2008. 105(8): p. 143-8.
- 40. Horstkotte, D.,** Loogen F., *The natural history of aortic valve stenosis.* European Heart Journal, 1988. 9(suppl E): p. 57-64.
- 41. lung, B.,** Baron G., Butchart E.G., Delahaye F., Gohlke-Bärwolf C., Levang O.W., Tornos P., Vanoverschelde J.-L., Vermeer F., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A., *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease.* European Heart Journal, 2003. 24(13): p. 1231-1243.
- 42. lung, B.,** Cachier A., Baron G., Messika-Zeitoun D., Delahaye F., Tornos P., Gohlke-Bärwolf C., Boersma E., Ravaud P., Vahanian A., *Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery?* European Heart Journal, 2005. 26(24): p. 2714-2720.
- 43. lung B.,** *Management of the elderly patient with aortic stenosis.* Heart, 2008. 94(4): p. 519-524.

- 44. Kallenbach K.,** Karck M., *Perkutaner Aortenklappenersatz – Kontra.* Herz, 2009. 34(2): p. 130-139.
- 45. Kolh, P.,** Kerzmann A., Honore C., Comte L., Limet R., *Aortic valve surgery in octogenarians: predictive factors for operative and long-term results.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. 31(4): p. 600-606.
- 46. Leontyev, S.,** Walther T., Borger M.A., Lehmann S., Funkat A.K., Rastan A., Kempfert J., Falk V., Mohr F.W., *Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Utility of Risk Stratification With EuroSCORE.* Ann Thorac Surg, 2009. 87(5): p. 1440-1445.
- 47. Melby, S.J.,** Zierer A., Kaiser S.P., Guthrie T.J., Keune J.D., Schuessler R.B., Pasque M.K., Lawton S.J., Moazami N., Moon M.R., Damiano R.J., *Aortic Valve Replacement in Octogenarians: Risk Factors for Early and Late Mortality.* Ann Thorac Surg, 2007. 83(5): p. 1651-1657.
- 48. Nashef, S.A.,** Roques F., Hammill B.G., Peterson E.D., Michel P., Grover F.L., Wyse R.K., Ferguson T.B., *Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery.* Eur J Cardiothorac Surg, 2002. 22(1): p. 101-5.
- 49. Nathaniel, S.,** Saligram S., Innasimuthu A.L., *Aortic stenosis: An update.* World J Cardiol, 2010. 2(6): p. 135-9.
- 50. Pilgrim, T.,** Wenaweser, P., *Aortenklappenersatz bei älteren Patienten mit schwerer Aortenstenose.* Cardiovascular Medicine, 2010. 13: p. 197-203.
- 51. Rosenhek, R.,** Rader F., Loho N., Gabriel H., Heger M., Klaar U., Schemper M., Binder T., Maurer G., Baumgartner H., *Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis.* Circulation, 2004. 110(10): p. 1291-1295.
- 52. Sack, S.,** Kahlert P., Khandanpour S., Kordish I., Budeus M., Naber C., Philipp S., Möhlenkamp S., Erbel R., *Aortenklappenstenose: von der Valvuloplastie zum perkutanen Klappenersatz.* Herz, 2006. 31(7): p. 688-693.
- 53. Singh, I.M.,** Shishebor M.H., Christofferson R.D., Tuzcu E.M., Kapadia S.R., *Percutaneous treatment of aortic valve stenosis.* Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2008. 75(11): p. 805-812.

- 54. Stewart, R.L.,** Chan K.L., *Management of asymptomatic severe aortic stenosis.* Curr Cardiol Rev, 2009. 5(1): p. 29-35. 1.
- 55. Sundt, T.M.,** Bailey M.S., Moon M.R., Mendeloff E.N., Huddleston C.B., Pasque M.K., Barner H.B., Gay W.A., *Quality of Life After Aortic Valve Replacement at the Age of >80 Years.* Circulation, 2000. 102(90003): p. III-70-74.
- 56. Vahanian, A.,** Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G., Flachskampf F., Hall R., Jung B., Kasprzak J., Nataf P., Tornos P., Torracca L., Wenink A., *Guidelines on the management of valvular heart disease.* European Heart Journal, 2007. 28(2): p. 230-268.
- 57. Vahanian, A.,** Alfieri O.R., Al-Attar N., Antunes M.J., Bax J., Cormier B., Cribier A., De Jaegere P., Fournial G., Kappetein A.P., Kovac J., Ludgate S., Maisano F., Moat N., Mohr F.-W., Nataf P., Pierad L., Pomar J.L., Schofer J., Tornos P., Tuzcu M., van Hout B., von Segesser L.K., Walther T., *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).* European Heart Journal, 2008. 29(11): p. 1463-1470.
- 58. Vahanian A.,** Otto C.M., *Risk stratification of patients with aortic stenosis.* European Heart Journal, 2010. 31(4): p. 416-423.
- 59. Van Brabandt H.,** Neyt M., *Safety of percutaneous aortic valve insertion. A systematic review.* BMC Cardiovasc Disord, 2009. 9: p. 45.
- 60. Varadarajan P.,** Kapoor N., Bansal R.C., Pai R.G., *Clinical Profile and Natural History of 453 Nonsurgically Managed Patients With Severe Aortic Stenosis.* The Annals of Thoracic Surgery, 2006. 82(6): p. 2111-2115.
- 61. Walther T.,** Falk V., Borger M.A., Dewey T., Wimmer-Greinecker G., Schuler G., Mack M., Mohr F.W., *Minimally invasive transapical beating heart aortic valve implantation -- proof of concept.* Eur J Cardiothorac Surg, 2007. 31(1): p. 9-15.
- 62. Walther, T.,** Falk V., Kempfert J., Borger M.A., Fassel J., Chu M.W., Schuler G., Mohr F.W., *Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients.* Eur J Cardiothorac Surg, 2008. 33(6): p. 983-988.

- 63. Webb, J.G.,** Pasupati S., Humphries K., Thompson C., Altwegg L., Moss R., Sinhal A., Carere R.G., Munt B., Ricci D., Ye J., Cheung A., Lichtenstein S.V., *Percutaneous Transarterial Aortic Valve Replacement in Selected High-Risk Patients With Aortic Stenosis*. *Circulation*, 2007. 116(7): p. Gott, V., et al., *Mechanical heart valves: 50 years of evolution*. *Ann Thorac Surg*, 2003. 76: 2230-2239
- 64. Webb, J.G.,** Altwegg L., Boone R.H., Cheung A., Ye J., Lichtenstein S., Lee M., Masson J.B., Thompson C., Moss R., Carere R., Munt B., Nietlispach F., Humphries K., *Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes*. *Circulation*, 2009. 119(23): p. 3009-3016

8 Anhang

8.1 Fragebogen

Patient:

Geb. Datum:

FN:

Datum:

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuzchen in ein Kästchen jeder Gruppe machen.

Beweglichkeit/Mobilität

- Ich habe keine Probleme herumzugehen
- Ich habe einige Probleme herumzugehen
- Ich bin ans Bett gebunden

Für sich selbst sorgen

- Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen
- Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen
- Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen

Alltägliche Arbeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

- Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
- Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen

Schmerzen/körperliche Beschwerden

- Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden
- Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden

Angst/Niedergeschlagenheit

- Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert
- Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert
- Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert

Wohlbefinden

- Ich bin meistens froh und guter Laune
- Ich bin manchmal froh und guter Laune
- Ich bin nie froh und guter Laune

Wie stufen Sie derzeit Ihre körperliche Belastbarkeit ein?

- Ich kann mich uneingeschränkt belasten, habe keine Luftnot bei Anstrengungen
- Ich verspüre Atemnot bei großer Anstrengung (mehrere Stockwerke Treppen steigen)
- Ich verspüre Atemnot schon bei leichter Anstrengung (gehen in der Ebene)
- Ich verspüre Atemnot in Ruhe

Waren Sie seit Ihrer Operation im Deutschen Herzzentrum München bei einem Hausarzt oder Kardiologen?

- ja, wenn ja bei wem?

Name

Telefonnr.

Anschrift:

- nein

Hatten Sie seit Ihrer Operation Im Deutschen Herzzentrum München einen stationären Aufenthalt in einem Krankenhaus?

ja, wenn ja in welchem?

Name, Ort

Dauer

Grund

nein

Haben Sie inzwischen einen Schlaganfall erlitten?

ja, wenn ja wann?

nahmen Sie zu diesem Zeitpunkt blutverdünnende Medikamente ein?

ja, wenn ja welche?

nein

Wie würden Sie Ihren heutigen Gesundheitszustand einschätzen?

100 steht dabei für sehr gut	<input type="checkbox"/>	100
	<input type="checkbox"/>	90
	<input type="checkbox"/>	80
	<input type="checkbox"/>	70
	<input type="checkbox"/>	60
	<input type="checkbox"/>	50
	<input type="checkbox"/>	40
	<input type="checkbox"/>	30
	<input type="checkbox"/>	20
	<input type="checkbox"/>	10
0 steht dabei für sehr schlecht	<input type="checkbox"/>	0

Eigene Ergänzungen / Anmerkungen:

Datum:

Unterschrift:

8.2. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: präparierte Aortenklappe
- Abb. 2: Schema für die Indikationsstellung des Aortenklappenersatzes
- Abb. 3: ball-and-cage-Prothese
- Abb. 4: Björk-Shiley-Prothese
- Abb. 5: St Jude`s medical-Prothese
- Abb. 6: Mosaic-Prothese
- Abb. 7: Carpentier-Edwards-Perimount-Prothese
- Abb. 8: Edwards-Sapien-Prothese
- Abb. 9: CoreValve-Prothese
- Abb. 10: Kalkulator für die Berechnung des EuroScores
- Abb. 11: endgültige Therapie der Patineten
- Abb. 12: Algorithmus für den Zugangsweg
- Abb. 13: Ablehnungsgründe
- Abb. 14: Frauenanteil
- Abb. 15: logistischer EuroScore
- Abb. 16: Aortenklappenöffnungsfläche
- Abb. 17: mittlerer Gradient über der Aortenklappe
- Abb. 18: linksventrikuläre Auswurffraktion unter 50%
- Abb. 19: Niereninsuffizienz
- Abb. 20: pulmonaler Hypertonus
- Abb. 21: Vitium der Mitral- oder Trikuspidalklappe
- Abb. 22: periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Abb. 23: Kaplan-Meier-Kurve der medikamentös behandelten Patienten
- Abb. 24: Todesursachen der medikamentös behandelten Patienten
- Abb. 25: Zusatzeingriffe bei konventionell operierten Patienten
- Abb. 26: Kaplan-Meier-Kurve der konventionell operierten Patienten
- Abb. 27: Kaplan-Meier-Kurve: Überleben in Abhängigkeit einer Bypass-Anlage
- Abb. 28: Todesursachen der AKE-Patienten
- Abb. 29: Zugangswege für die TAKI
- Abb. 30: Kaplan-Meier-Kurve der TAKI-Patienten
- Abb. 31: Todesursachen der TAKI-Patienten

Abb. 32: Kaplan-Meier-Kurven der Therapiegruppen- 30 Tage

Abb. 33: Kaplan-Meier-Kurven der Therapiegruppen- 6 Monate

Abb. 34: Kaplan-Meier-Kurven der Therapiegruppen- 1 Jahr

Abb. 35: Kaplan-Meier-Kurven AKE und TAKI im Vergleich- 1 Jahr

Abb. 36: Kaplan-Meier-Kurve TAKI mit und ohne Niereninsuffizienz

Abb. 37: Kaplan-Meier-Kurve TAKI mit EF über und unter 50%

8.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Patientencharakteristika

Tab. 2: Patientencharakteristika in den verschiedenen Therapiegruppen

Tab. 3: Ergebnisse des konventionellen AKE bei über 80-jährigen

Tab. 4: Überlebensvergleich der unterschiedlichen Therapieoptionen

9 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Rüdiger Lange (Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Deutschen Herzzentrums München) für die Bereitstellung des Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Sabine Bleiziffer für die hervorragende Betreuung und Beratung.

Bei Frau Dr. med. Ina Hettich, Frau Dr. med. Andrea Hutter und Frau Dr. med. Anke Opitz möchte ich mich sehr herzlich für die Unterstützung zu Beginn der Arbeit bedanken.

Ein großer Dank geht auch an Frau Manuela Oestreich, Frau Maria Bauer und Frau Diana Wittig, die mir stets bei der Akteneinsicht behilflich waren und die Post für mich in Empfang genommen haben.

Desweiteren danke ich Frau Petra Wolf vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie für die Überprüfung der statistischen Methoden.

Von Herzen danke ich Lars Roskopf für die finanzielle, seelische und moralische Unterstützung, sowie für die Bereitstellung von PC, Druckpapier und Druckpatronen.

Meinem Bruder Benjamin danke ich sehr herzlich für die Hilfe beim Installieren des EndNote Programms.

Peter Wiemann und Florian Kessler danke ich herzlich für die technische Unterstützung bei diversen PC-Problemen.

Vielen Dank an meine Eltern, dass sie immer für mich da sind.