

**Alternative Zugangswege bei der katheterbasierten
Aortenklappenimplantation (TAVI):
Vergleichende Betrachtung des transsubclavialen und
transfemorale Zugangsweges in Bezug auf das
periprozedurale und postinterventionelle Outcome**

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften

zur Erlangung des Grades

Doctor medicinae

(Dr.med.)

genehmigte

Dissertation

von

Frau Judith Schlüter

geboren am 11.02.1998 in Dortmund

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Andreas Martens

Zweitgutachter: Herr Prof. Dr. med. Oliver Dörr

Tag der Disputation: 18. September 2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Formen und Pathophysiologie	1
1.1.2	Prognose	2
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Therapie	3
1.1.5	Erweiterte präinterventionelle Diagnostik	6
1.1.6	Zugangswege	6
1.1.7	Katheterbasierte Prothesentypen	10
1.1.8	Typische TAVI-Komplikationen	12
2	Zielstellung	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Datenerhebung und Patientenauswahl	16
3.1.1	Datenbank und zeitlicher Rahmen	16
3.1.2	Interdisziplinäres Herzteam	16
3.2	Prozedurale Durchführung	17
3.2.1	Transfemoraler Zugang	17
3.2.2	Transsubclavialer und transaxillärer Zugang	18
3.3	Verwendete Prothesen	19
3.3.1	CoreValve-Plattform	19
3.3.2	Portico-Plattform	20
3.4	Erhobene Daten	21
3.4.1	Baseline-Daten	21
3.4.2	Computertomographische Kriterien	23
3.4.3	Prozedural	23
3.4.4	Postprozedural	25
3.4.5	30-Tage-Follow-Up	27
3.5	Definition der Endpunkte	28
3.6	Statistische Methodik	28
4	Ergebnisse	31

4.1	Patientenkollektiv	31
4.2	Klappentypen und prozedurale Daten	33
4.3	Postprozedurale intrahospitale Daten	35
4.3.1	Echokardiographische Kontrollen.....	35
4.3.2	Intrahospitale Ereignisse.....	35
4.3.3	Krankenhausverweildauer.....	38
4.3.4	Geschlechtsspezifische Unterschiede	38
4.4	30-Tage-Ergebnis.....	41
4.5	Prädiktoren schwerer vaskulärer Komplikationen.....	43
4.6	Prädiktoren schwerer Blutungskomplikationen.....	44
4.7	Distal-transaxilläres Vorgehen.....	44
5	Diskussion	45
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	45
5.2	Interpretation	47
5.2.1	Mortalität	47
5.2.2	Blutungsereignisse.....	48
5.2.3	Gefäßkomplikationen	51
5.2.4	Einfluss des weiblichen Geschlechts auf Blutungs- und Gefäßkomplikationen..	53
5.2.5	Prozedurales Vorgehen.....	55
5.2.6	Technischer Erfolg und Prothesenerfolg	57
5.2.7	Früher Sicherheitsendpunkt	59
5.3	Evaluation weiterer alternativer Zugänge	60
5.3.1	Distal- transaxilläre TAVI.....	62
5.4	Limitationen.....	63
6	Ausblick und Schlussfolgerung.....	65
7	Zusammenfassung.....	67
8	Summary	68
9	Literaturverzeichnis	69
10	Anhang	76

10.1	Tabellenverzeichnis.....	76
10.2	Abbildungsverzeichnis.....	76
10.3	Eigenständigkeitserklärung	77
10.4	Ergänzende Erklärung.....	77
10.5	Danksagung	78
10.6	Lebenslauf.....	79

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AK	Aortenklappe
AKIN	Acute Kidney Injury Networks
AKE	Aortenklappenersatz
AS	Aortenklappenstenose
ASS	Acetylsalicylsäure
AU	Agatston Units
AV	Atrioventrikulär
BE	Ballonexpandierbar
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Type Natriuretic Peptide
cAVK	Zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHOICE	Comparison of Balloon-expandable vs Self-expandable Valves in Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement
cm ²	Quadratzentimeter
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAPT	Duale antithrombozytäre Therapie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FFP	Fresh Frozen Plasma
g/dl	Gramm pro Deziliter
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray
IQR	Interquartilsabstand
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
KÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
MI	Myokardinfarkt
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
m/s	Meter pro Sekunde
NYHA	New York Heart Association

OAK	Orale Antikoagulation
OR	Odds Ratio
PARTNER	Placement of Aortic Transcatheter Valves
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
Pmax	Maximaler Druckgradient über der Aortenklappe
Pmean	Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe
POPular TAVI	Antiplatelet Therapy for Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation
PVL	Paravalvuläre Leckage
RHEIA	Randomized Research in Women All Comers with Aortic Stenosis
RVP	Rapid Ventricular Pacing
s	Sekunden
SE	Selbstexpandierend
sPAP	Systolischer pulmonal-arterieller Druck
STJ	Sino-tubulärer Übergang
STS	Society of Thoracic Surgeons
TA	Transapikal
TAo	Transaortal
TAx	Transaxillär
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	Transfemorale
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRANSAX	Transaxillary Transcatheter Acurate neo Aortic Valve Implantation Multicenter Study
TS	Transsubclavial
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TV	Transvaskulär
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VARC	Valve Academic Research Consortium
VinV	Valve-in-Valve
Vmax	Maximale Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe
vs.	Versus

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit verschiedenen Zugangswegen bei der Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). Einleitend wird das zugrundeliegende Krankheitsbild, die Aortenklappenstenose (AS), kurz erläutert. Im Anschluss wird das TAVI-Verfahren beschrieben und im aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet. Hinführend auf die Zielstellung werden verschiedene Zugangswege vorgestellt und hinsichtlich ihres peri- und postprozeduralen Ergebnisses verglichen.

1.1 Aortenklappenstenose

Die AS ist der häufigste Herzklappenfehler im Erwachsenenalter. Die Prävalenz nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung zu (1, 2).

1.1.1 Formen und Pathophysiologie

Grundsätzlich wird die seltene kongenitale AS von der weitaus häufigeren erworbenen AS unterschieden. Ursächlich ist in den meisten Fällen (82,9%) eine Kalzifikation der Aortenklappe (AK) im Alter (1). Angenommen wird, dass hierfür der Atherosklerose ähnelnde zelluläre Prozesse verantwortlich sind, die mit einer Inflammation und dem Umbau der extrazellulären Matrix in knöcherne Verkalkungen einhergehen. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und positive Familienanamnese entsprechen ebenfalls denen der Atherosklerose (3, 4). Eine angeborene bikuspide Anlage der AK führt, vermutlich durch eine erhöhte mechanische Belastung, bereits in jüngerem Alter zu einer Degeneration und daraus resultierender Stenose oder Insuffizienz. Die rheumatische AS infolge einer unbehandelten Streptokokkeninfektion spielt heutzutage in der westlichen Welt durch konsequente Antibiotikatherapie eine untergeordnete Rolle (5).

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der erworbenen degenerativ kalzifizierenden AS. Die progrediente Kalzifikation der AK erfordert die Überwindung eines erhöhten Druckgradienten über der AK, was zu einer Druckbelastung und konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels führt. Im Laufe der Erkrankung entwickelt sich eine

diastolische Dysfunktion mit nachfolgender pulmonaler Stauung. Klinisch äußert sich dies mit Dyspnoe und verminderter Belastungsfähigkeit. Zusätzlich kann eine Angina pectoris auftreten, die durch eine erhöhte Wandspannung sowie den durch die linksventrikuläre Hypertrophie erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf erklärt werden kann. Weitere Symptome zeigen sich in Schwindel und Synkopen.

1.1.2 Prognose

Die hochgradige AS verläuft aufgrund ihres chronisch-progressiven Charakters zunächst häufig asymptomatisch. Nach fünf Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit, weiterhin symptomfrei zu sein, jedoch nur noch bei 33% (6). Mit dem Beginn typischer Symptome verschlechtert sich die Prognose gravierend, wie sich Abbildung 1 entnehmen lässt (7).

Bei konservativ behandelter hochgradiger AS liegt die Überlebenschance nach einem Jahr bei 62%, nach fünf Jahren bei 32% und nach zehn Jahren nur noch bei 18% (8). Unbehandelt muss die Prognose der hochgradigen AS somit als extrem schlecht bewertet werden.

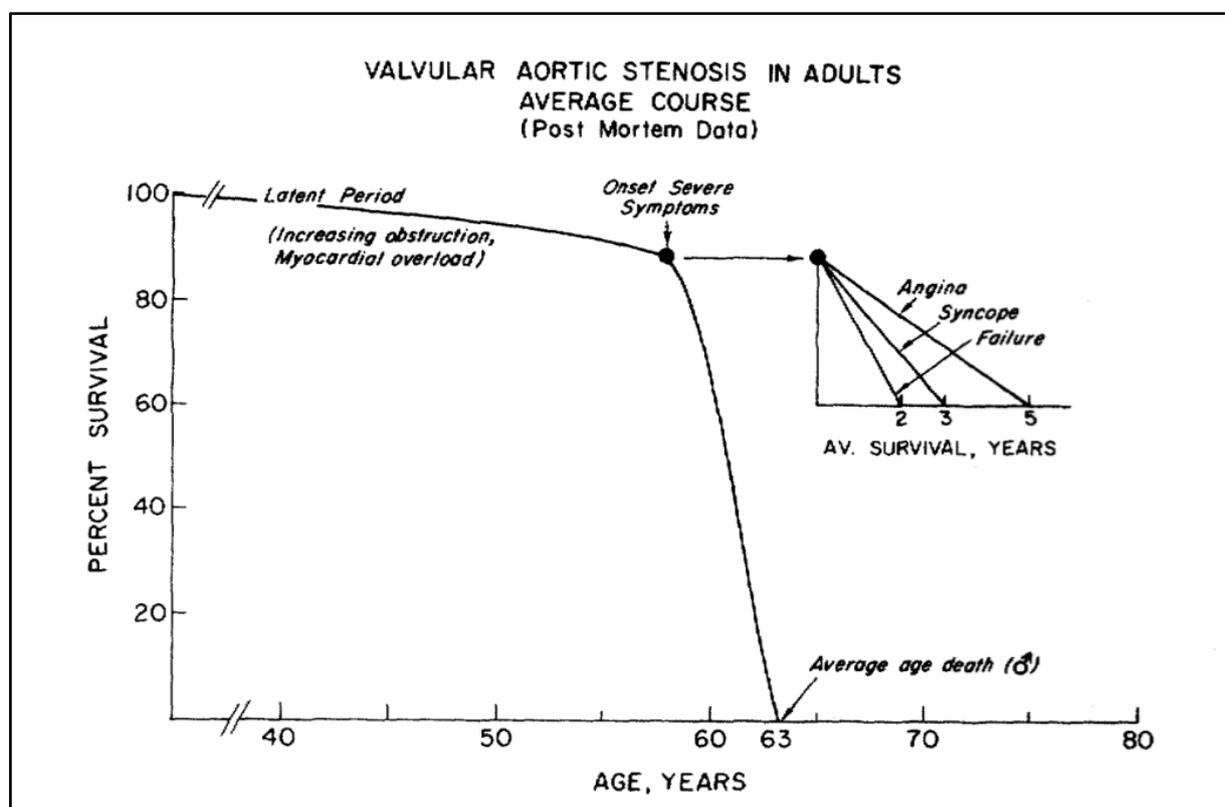


Abbildung 1: Spontane Prognose der hochgradigen AS (7)

1.1.3 Diagnostik

1.1.3.1 Nicht-invasiv

Neben einer ausführlichen Anamnese im Hinblick auf die genannten Symptome erfolgt zunächst eine körperliche Untersuchung. Auskultatorisch lässt sich ein spindelförmiges Crescendo-Decrescendo-Systolikum mit Punctum Maximum typischerweise über dem zweiten Interkostalraum parasternal rechts feststellen.

Die Diagnosesicherung einer hochgradigen AS erfolgt durch eine transthorakale (TTE) oder transösophageale Echokardiographie (TEE). Die maximale Flussgeschwindigkeit (V_{max}), der mittlere und maximale Druckgradient über der AK (P_{mean}/max), sowie die nach der Kontinuitätsgleichung errechnete Klappenöffnungsfläche (KÖF) dienen der Bestimmung des Schweregrads.

Weist die AK einen P_{mean} von über 40 mmHg und eine V_{max} von über 4 Meter pro Sekunde (m/s) auf, liegt definitionsgemäß eine hochgradige AS vor.

Ein spezieller Fall liegt bei der sogenannten „low-flow, low-gradient“-AS vor. Hier zeigt sich eine KÖF von unter 1 cm² bei gleichzeitig nicht erhöhtem P_{mean} und V_{max} . In diesen Fällen muss mittels weiterer Diagnostik, z.B. einer Dobutamin-Stressechokardiographie, Computertomographie (CT) oder TEE, gesichert werden, dass tatsächlich eine hochgradige AS vorliegt.

1.1.3.2 Invasiv

Bei unklaren Ergebnissen der genannten Untersuchungsverfahren besteht die Möglichkeit, die Diagnostik um eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung zu erweitern (9). So können die Druckverhältnisse invasiv ermittelt und die Klappenöffnungsfläche mithilfe der Gorlin-Formel berechnet werden.

1.1.4 Therapie

1.1.4.1 Konservative Behandlung

Eine medikamentöse Behandlung der resultierenden Herzinsuffizienz, beispielsweise mit Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren oder Diuretika, kann der

vorübergehenden Symptomlinderung dienen. Allerdings wird durch eine rein medikamentöse Therapie keine Überlebensverbesserung erzielt, weshalb sie nicht als vertretbare alleinige Therapieoption anzusehen ist (8).

1.1.4.2 Ballonvalvuloplastie

Die Ballonvalvuloplastie ist ein Verfahren, bei dem die stenosierte AK mittels eines meist femoral eingebrachten Ballonkatheters dilatiert wird. Es galt anfänglich als Therapieoption bei älteren, multimorbiden Patienten, da eine akute Verbesserung der hämodynamischen Situation und Symptomatik beobachtet werden konnte. Allerdings führen häufige Re-Stenosierungen dazu, dass die Langzeitergebnisse denen von unbehandelten Patienten ähneln. Bessere Ergebnisse zeigen sich bei der Behandlung der kongenitalen AS bei Kindern. Daher bietet sich die Ballonvalvuloplastie vor allem für pädiatrische Patienten oder in palliativen Situationen bei Erwachsenen an (10).

1.1.4.3 Aortenklappenersatz

Aufgrund der schlechten spontanen Prognose und der mangelnden alternativen Therapien besteht die beste Therapieoption in einem Ersatz der stenosierten AK.

Laut den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) von 2017 besteht hierfür bei symptomatischen Patienten mit einer hochgradigen AS immer die Indikation. Die einzige Ausnahme stellen Patienten dar, bei denen aufgrund einer schweren Allgemeinerkrankung kein Vorteil zu erwarten ist (9).

Bei asymptomatischen Patienten wird in jedem Falle ein Ersatz der AK empfohlen, sofern sie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) von unter 50% aufweisen. Bei einer EF von über 50% und bestehenden Risikofaktoren in Verbindung mit einem niedrigem Operationsrisiko kann ein Ersatz erwogen werden. Zu den Risikofaktoren zählen unter anderem eine pulmonale Hypertonie mit einem systolischen Pulmonalarteriendruck (sPAP) von über 60 mmHg, eine starke Kalzifikation der Klappe oder eine Vmax von über 5,5 m/s.

Treten trotz guter linksventrikulärer Pumpfunktion unter Belastung Symptome oder ein Blutdruckabfall auf, wird ebenfalls ein Ersatz empfohlen (9).

Unter Berücksichtigung aller Befunde und des Allgemeinzustandes des Patienten stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Der konventionelle Aortenklappenersatz (AKE) ist ein verbreitetes operatives Verfahren, das lange Zeit als Goldstandard zur Therapie der hochgradigen AS galt. Dabei wird nach Sternotomie unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine die stenosierte Klappe reseziert und durch eine Klappenprothese ersetzt. Es stehen biologische und mechanische Klappenprothesen mit unterschiedlichen Anwendungsvorteilen zur Verfügung.

Alternativ hat sich die deutlich weniger invasive TAVI in den letzten Jahren zur Behandlung der AS etabliert. Mit diesem Verfahren wird der Ersatz der AK ohne eine Sternotomie über ein Kathetersystem am schlagenden Herzen ermöglicht. Es wurde in vivo erstmals im Jahr 2002 von Alain Cribier beschrieben (11). Zu Beginn galt die TAVI lediglich als Ultima Ratio bei inoperablen Patienten. Wegweisend für die Etablierung des Verfahrens waren unter anderem die US-amerikanischen multizentrischen, randomisierten Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER)-Studien.

In der PARTNER-1-Studie zeigte sich bei inoperablen Patienten im Hinblick auf Mortalität und kardiale Symptome bereits früh die deutliche Überlegenheit gegenüber der damaligen Standardtherapie, die die Behandlung mit Medikamenten und Ballonvalvuloplastie einschloss. Bei Patienten mit einem hohen operativen Risiko wurde eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber dem AKE nachgewiesen. Im 5-Jahres-Follow-Up bestätigten sich die guten Ergebnisse (12-15).

In den darauffolgenden Jahren konnte das Anwendungsprofil auf Patienten mit einem intermediären Risiko erweitert werden, maßgeblich war hierfür unter anderem die PARTNER-2A-Studie (16, 17).

Nach den vielversprechenden Ergebnissen der vorangegangenen Jahre wurden mehrere randomisierte Studien initiiert, die das Verfahren auch bei älteren Patienten mit einem geringen perioperativen Risiko untersuchten. In die PARTNER-3-Studie wurden Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 73 Jahren und einem niedrigen operativen Risiko eingeschlossen. Hier wurden im 1-Jahres-Follow-Up nach TAVI niedrigere Mortalitäts- und Schlaganfallraten beobachtet als nach AKE, was ebenfalls einer Nicht-Unterlegenheit entspricht (18).

Auf Basis der umfangreichen Forschungsergebnisse werden heute idealerweise alle Patienten mit hochgradiger AS standardmäßig im interdisziplinären Herzteam

vorgestellt, um unter Zusammenschau aller Befunde die individuell optimale Therapieoption auszuwählen.

In diesem Zusammenhang werden regelmäßig neue Erkenntnisse und Empfehlungen in einem gemeinsamen Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) veröffentlicht (19).

1.1.5 Erweiterte präinterventionelle Diagnostik

Vor der geplanten Intervention empfehlen die Leitlinien eine Koronarangiographie. Höhergradige, hämodynamisch relevante Stenosen sollen vor TAVI mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) behandelt werden (9). Mit einer bei TAVI-Patienten beobachteten Prävalenz von über 50% stellt die koronare Herzerkrankung (KHK) eine häufige Komorbidität zur kalzifizierenden AS dar (20).

Zudem muss eine erweiterte Bildgebung erfolgen. Standardmäßig wird eine Kardio-CT durchgeführt. Sie dient der Beurteilung der anatomischen Gegebenheiten zur Planung des Eingriffs und Evaluation eines geeigneten Zugangsweges. Eine nähere Beschreibung der wichtigen Kriterien erfolgt im Material- und Methodenteil.

1.1.6 Zugangswege

In der Frühphase des Verfahrens wurden verschiedene TAVI-Zugangswege evaluiert. Insbesondere transthorakale Verfahren fanden zunächst häufiger Anwendung und werden hier zuerst betrachtet. Im Laufe der Zeit setzte sich jedoch aufgrund geringerer Komplikationsraten die Implantation über die Femoralarterie durch. Außerdem entwickelten sich weitere transvaskuläre (TV) Methoden, von denen in dieser Arbeit besonders der Weg über die Arteria subclavia Beachtung findet.

1.1.6.1 Transapikal

Die transapikale (TA) TAVI ist eine Alternative zur TV-Implantation. Sie erfolgt mittels einer Mini-Thorakotomie direkt über die Herzspitze. Nach der Präparation des Apex wird dieser punktiert. Unter einem funktionellen Herzstillstand durch rapid ventricular pacing (RVP) wird nach einer optionalen Ballonvalvuloplastie über das anterograd

positionierte Kathetersystem eine geeignete Klappenprothese implantiert. Die Intervention wird aufgrund ihrer Invasivität regelhaft in Intubationsnarkose durchgeführt (21).

Unter Beachtung der aktuellen Daten ist das Ergebnis nach TA-TAVI im Vergleich zur TV-Implantation und zum AKE signifikant schlechter. In Deutschland lag die Mortalitätsrate bei TA-TAVI während des Krankenhausaufenthaltes 2019 bei 5,4%, im Vergleich zu 2,1% bei TV-TAVI und 3,5% bei AKE (22). Nach fünf Jahren wurden, anders als beim TV-Zugang, in der Kohorte der TAVI-Patienten mit transthorakalem Zugang signifikant höhere Mortalitäts- und Schlaganfallraten beobachtet als nach chirurgischem AKE (17).

Zu Beginn wurde angenommen, einzig die höhere Invasivität würde einen Nachteil im Vergleich zur transfemorale (TF) Implantation darstellen. Trotz verschiedener Versuche, das Verfahren mithilfe speziell entwickelter, experimenteller Verschlussysteme zu standardisieren, die Invasivität zu reduzieren und auf diese Weise die Komplikationsraten zu senken, konnte sich der TA-Zugangsweg nicht standardmäßig etablieren (23). Korrelierend sank die Anzahl durchgeführter TA-TAVIs kontinuierlich (siehe Abbildung 2).

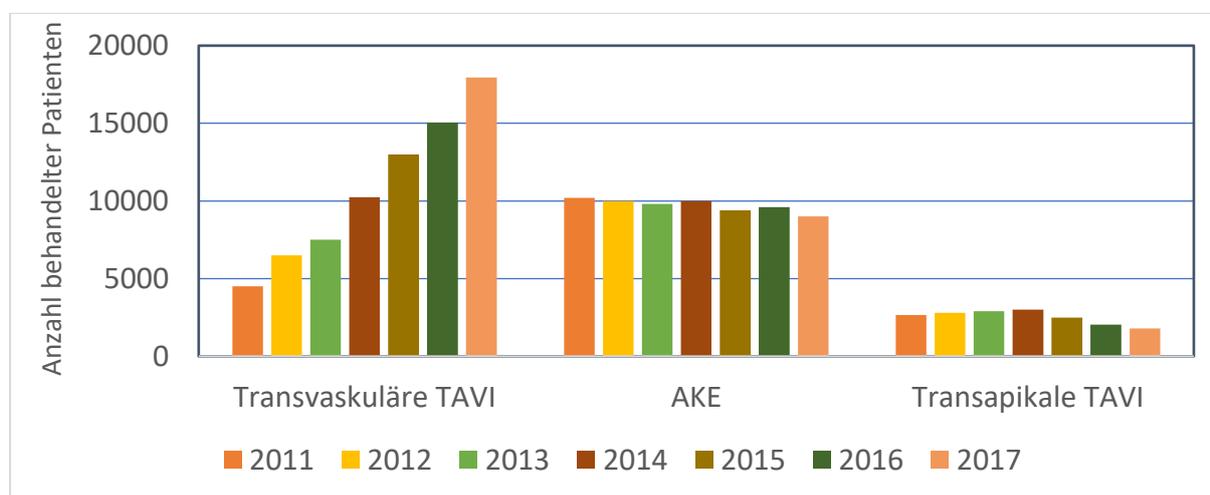


Abbildung 2: Anzahl in Deutschland durchgeführter TAVIs und AKEs 2011-2017 (20)

Abkürzungen: AKE = chirurgischer Aortenklappenersatz, TAVI = Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1.1.6.2 *Transaortal*

Eine weitere Möglichkeit besteht in der transaortalen (TAo) Implantation der Klappenprothese direkt über die Aorta ascendens. Über eine Mini-J-Sternotomie oder einen rechts parasternalen Zugang erfolgt die Präparation des Gefäßes und die Positionierung der Klappe mithilfe eines Schleusensystems. Zwar können bei der TAo-TAVI ähnliche Ergebnisse erzielt werden wie bei der TA-TAVI, jedoch wird diese Methode aufgrund ihrer Invasivität selten angewendet und ist eher von untergeordneter Bedeutung (24-26).

1.1.6.3 *Transfemoral*

Als bevorzugte Methode hat sich die TF-TAVI durchgesetzt. Zunächst wird ein Nahtverschluss- und das Schleusensystem in die Arteria femoralis communis eingebracht. Über die Schleuse erfolgt der Vorschub eines steifen Drahtes in den linken Ventrikel. Jetzt kann eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt werden, sie ist aber nicht in jedem Fall erforderlich. Unter röntgenologischer Kontrolle wird die Klappenprothese vorgeschoben, positioniert und expandiert. Nach einer angiographischen und echokardiographischen Untersuchung werden bei zufriedenstellendem Ergebnis das Kathetersystem und die Schleuse entfernt. Die Punktionsstelle wird mithilfe des eingebrachten Verschlusssystems verschlossen (27, 28). Aufgrund der geringen Invasivität wird dieses Verfahren in aller Regel in Analgosedierung ohne Vollnarkose durchgeführt.

Die TF-TAVI ist das am besten untersuchte und am häufigsten durchgeführte TAVI-Verfahren und zeigt hervorragende Ergebnisse (14, 17, 18, 29). Auch im direkten Vergleich zum TA- und TAo-Verfahren werden mit der TF-TAVI signifikant bessere Überlebensraten erzielt (30, 31).

Im Laufe der Zeit konnten Klappenprothesen und Schleusensysteme in ihren Dimensionen optimiert und somit die Einsatzmöglichkeiten erweitert werden (27, 32). Sollte jedoch, beispielsweise aufgrund eines zu kleinen Diameters der Femoralarterien, ein TF-Zugang nicht möglich sein, besteht die Möglichkeit, andere TV-Zugangswege zu nutzen. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem im Folgenden erläuterten transsubclavialen (TS) bzw. dem transaxillären (TAx) Zugang.

1.1.6.4 *Transsubclavia*

Bei der TS-TAVI erfolgt die Klappenprothesenimplantation über die A. subclavia. US-amerikanischen Registerdaten zufolge findet diese Methode zunehmend häufiger Anwendung (33). Erste Auswertungen lassen trotz geringer klinischer Erfahrung gute Ergebnisse und Anwendbarkeit vermuten. Daten aus Großbritannien konnten eine der TF-TAVI ähnliche Mortalitätsrate und damit ebenfalls sehr gute Ergebnisse zeigen (31). Weitere Studien müssen abgewartet werden. Allgemein wird anatomisch zwischen dem TS- und TAx-Verfahren unterschieden. Allerdings erlauben die Registerdaten keine scharfe Trennung zwischen einem TS- und TAx-Verfahren. Es wird nicht dezidiert zwischen einem supraclaviculären Zugang über die eigentliche Arteria subclavia und einem infraclaviculären Zugang über die Arteria axillaris differenziert. Der Großteil der dort unter TS-Zugang erfassten Interventionen ist per definitionem eigentlich als transaxillär (TAx) zu werten (31, 33). Die anatomisch ungenaue Bezeichnung des infraclaviculären Zugangs als TS ist in der Literatur weit verbreitet, kaum eine Prozedur wird tatsächlich supraclaviculär durchgeführt (34). Der Einfachheit halber wird diese Bezeichnung daher hier übernommen.

Die Anatomie der Gefäße der oberen Extremität ist vereinfacht in Abbildung 3 dargestellt. Am lateralen Rand der ersten Rippe geht die A. subclavia in die A. axillaris über.

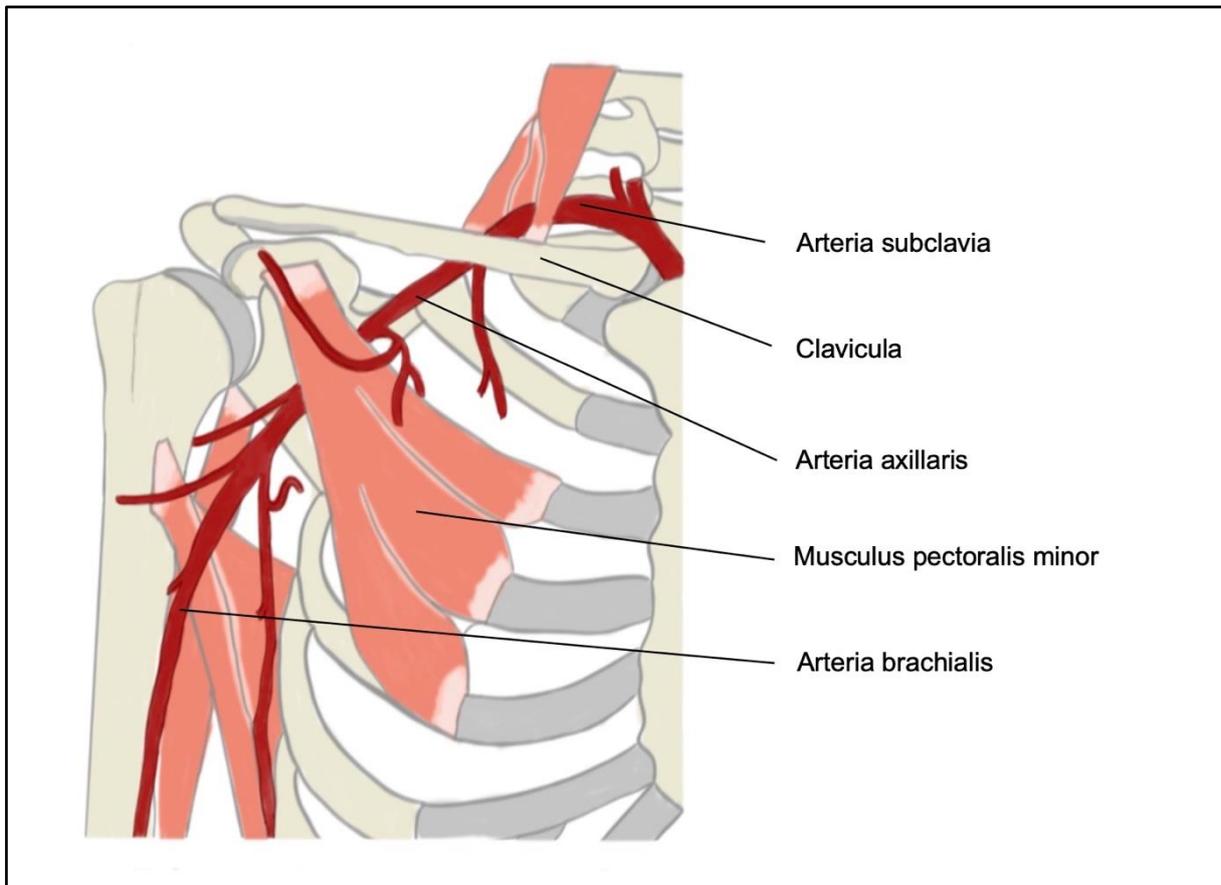


Abbildung 3: Anatomie der Arterien der oberen Extremität (eigene Darstellung)

1.1.6.5 Transaxillär

Wie beschrieben wird unter einem TAx-Zugang definitionsgemäß der Zugang zur A. axillaris und kurz unterhalb der Clavicula oberhalb des M. pectoralis minor verstanden (35). Dies überschneidet sich also mit der verbreiteten Definition der TS-TAVI. Im Rahmen dieser Arbeit wird der Zugang zur A. axillaris weiter distal, unterhalb des M. pectoralis minor, als spezielle Form der TAx-TAVI betrachtet und als solche bezeichnet. Eine nähere Beschreibung erfolgt im Kapitel Material und Methoden.

1.1.7 Katheterbasierte Prothesentypen

Aktuell sind unterschiedliche TAVI-Systeme für die klinische Anwendung zugelassen. Bezogen auf die Implantationsweise kann zwischen ballonexpandierbaren (BE) und selbstexpandierenden (SE) Prothesen unterschieden werden. Außerdem unterscheiden sich die Systeme in Hinblick auf das Stentdesign und ihre damit in

Verbindung stehende Implantationshöhe (supra- und intraannuläre Position des Neo-Annulus).

Das BE Edwards SAPIEN-System (Edwards Lifesciences, Irvine, Vereinigte Staaten von Amerika (USA)) findet eine breite klinische Anwendung. Als aktuelles Modell folgte auf die SAPIEN-3-Prothese die SAPIEN 3 Ultra. Sie besteht aus einem Cobalt-Chromium-Gerüst mit bovinem Perikard sowie einer Kunststoffmanschette als Neuerung, die der Reduktion höhergradiger paravalvulärer Leckagen dient (27, 36).

Zu den SE-Klappenprothesen gehört neben anderen das CoreValve-System (Medtronic, Dublin, Irland). Auf die erste CoreValve-Prothese folgten die Modelle Evolut R, Evolut PRO und Evolut PRO+ (32). Die Portico mit ihrem Nachfolgermodell Navitor (Abbott, Abbott Park, USA) und Acurate mit der Acurate neo2 (Boston Scientific, Marlborough, USA) sind weitere SE-TAVI-Systeme. Die Weiterentwicklung der verschiedenen Klappensysteme dient der fortlaufenden Reduzierung TAVI-typischer Komplikationen.

Während alle genannten Klappensysteme für die TF-Implantation verwendet werden, haben sich einzelne Prothesen für den alternativen TS-Zugangsweg überwiegend durchgesetzt. Zu den besser geeigneten Prothesen zählen die CoreValve- und Portico-Prothese, deren nähere Beschreibung im Materialteil folgt.

In Abbildung 4 sind die BE Edwards SAPIEN 3 und die SE Acurate neo2 zu sehen.

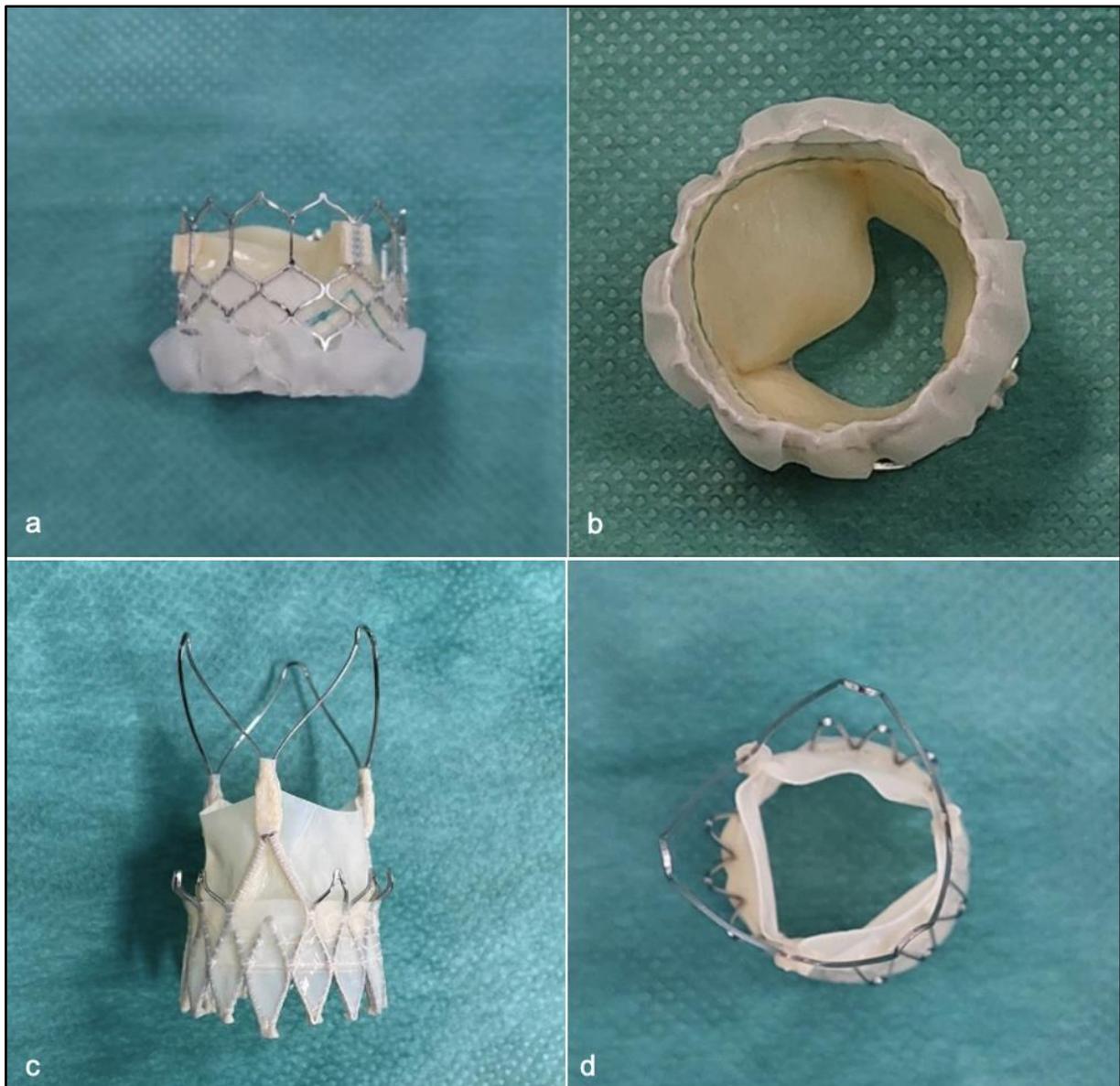


Abbildung 4: SAPIEN 3 (a+b) und Neo2 (c+d)

1.1.8 Typische TAVI-Komplikationen

Peri- und postprozedural sind diverse Komplikationen möglich, von denen die häufigsten Komplikationen besondere Beachtung finden sollen. Hierzu zählen eine postoperative Schrittmacherpflicht, paravalvuläre Leckagen (PVL), zugangsassoziierte vaskuläre Komplikationen und Blutungsereignisse.

Der TV-Zugang birgt das Risiko einer arteriellen Verletzung durch das Kathetersystem, wie etwa Dissektionen oder Perforationen mit daraus resultierenden Blutungskomplikationen. Ebenfalls kann es an der Punktionsstelle zu einer kompletten Okklusion des Gefäßes und Ischämie im versorgten Bereich kommen (37). Schwere

Blutungsereignisse bedürfen oft einem sofortigen interventionellen oder operativen Eingreifen und können akut lebensbedrohlich sein.

Da aber die Möglichkeit des TV-Zugangs zugleich den größten Vorteil des TAVI-Verfahrens darstellt, ist das Bestreben groß, das Risiko vaskulärer Komplikationen immer weiter zu reduzieren. Hier konnten in den vergangenen Jahren, aufgrund verbesserter Verschlussysteme und verringerter Schleusendimensionen, bereits Erfolge in Form kontinuierlich sinkender Raten von Gefäßkomplikationen erzielt werden (20). Bei der Betrachtung unterschiedlicher Zugangswege kommt den Blutungs- und Gefäßkomplikationen eine besondere Bedeutung zu.

Höhergradige atrioventrikuläre (AV) Blockierungen führen häufig zu einer postoperativen Schrittmacherbedürftigkeit. Daten aus dem verpflichtenden deutschen Qualitätsregister zufolge lag die Rate an SM-Implantationen post-TAVI im Jahr 2017 bei ungefähr 10% (20). Als Risikofaktoren wurden, neben den verwendeten Devices, unter anderem ein vorbestehender Rechtsschenkelblock und AV-Leitungsstörungen identifiziert. Zudem kann nach TAVI ein neuer Linksschenkelblock entstehen (38). Für Patienten mit neu implantiertem Schrittmacher nach TAVI ist ein erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko zu vermuten, wenn auch die vorliegenden Daten teils widersprüchlich sind (39).

Im Anschluss an die TAVI verbleibt nicht selten eine PVL, die eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) verursacht. Prognostische Faktoren sind hierfür eine starke und insbesondere asymmetrische Kalzifikation der Nativklappe oder des linksventrikulären Ausflustraktes, welche eine vollständig abschließende Positionierung der Prothese im Klappenring erschwert, sowie die Verwendung eines zu kleinen Prothesenmodells („undersizing“). Je nach Schweregrad verschlechtert eine PVL das Langzeit-Outcome signifikant (17).

Durch Embolisationen in zerebrale Gefäße, beispielsweise von Kalkmaterial aus der nativen AK, können Schlaganfälle ausgelöst werden. Die Häufigkeit wird in Registerdaten mit ungefähr 2,5% angegeben und ist somit vergleichbar mit Daten nach konventionellem AKE (18, 20).

Weitere relevante Komplikationen des TAVI-Verfahrens sind eine akute Nierenschädigung mit der Notwendigkeit zur Einleitung einer Dialyse sowie selten auftretende Klappenthrombosen (38, 40). Sehr seltene, aber akut lebensbedrohliche Situationen stellen die Perforation des linken Ventrikels, eine Anulusruptur, eine Aortendissektion oder -perforation dar. Sie erfordern in der Regel eine Konversion zur

Sternotomie und sind mit einem schlechten Ergebnis verbunden (41). Während der Implantation besteht zudem eine geringe Gefahr einer Koronarobstruktion durch die Prothese oder Anteile der Nativklappe (42).

2 Zielstellung

Durch die TAVI wurde eine innovative, weniger invasive Therapieoption für Patienten geschaffen, denen zuvor keine adäquate operative Behandlung zuteilwerden konnte. Besonders die TF-TAVI hat sich als sicheres Verfahren erwiesen. Eine Limitation dieses Zugangsweges besteht jedoch in der hohen Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), welche durch ihr ähnliches Risikoprofil eine häufige Komorbidität darstellt (17, 43). Für Patienten, deren Leistengefäße bei höhergradigen arteriosklerotischen Stenosen keine Katheterpassage erlauben, ist die Option einer TAVI über alternative Zugangswege von hoher Relevanz. Mit dieser Problemstellung beschäftigt sich die vorliegende Arbeit.

Sie widmet sich folgenden Zielen:

- Evaluierung der TS-TAVI als alternativen Zugangsweg zur TF-TAVI im Hinblick auf
 - Durchführbarkeit
 - Inzidenz zugangs- sowie eingriffsbezogener Komplikationen
 - Intrahospitale Mortalität
 - Verfahrenserfolg nach 30 Tagen
- Deskriptive Evaluierung der distal-transaxillären TAVI

Im Folgenden wird zunächst erläutert, wie die verwendeten Daten erhoben, ausgewählt und statistisch ausgewertet wurden. Danach werden die Ergebnisse vorgestellt und abschließend im aktuellen wissenschaftlichen Kontext diskutiert.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung und Patientenauswahl

3.1.1 Datenbank und zeitlicher Rahmen

Seit 2017 nimmt die medizinische Klinik I im St.-Johannes-Hospital in Dortmund an der gesetzlich verpflichtenden Qualitätssicherung sowie dem Deutschen Aortenklappenregister teil. Neben den im folgenden Abschnitt näher beschriebenen erhobenen Daten werden telefonische Follow-Up-Befragungen nach jeweils 30 Tagen und einem Jahr durchgeführt. In diesem Kontext wird eine anonymisierte Datenbank über die dort behandelten TAVI-Patienten gepflegt. Dazu wird die Software FileMaker Pro (Claris International; Santa Clara; Kalifornien; USA; Version 19.4.2.204) verwendet. Die Instandhaltung erfolgt durch die Operateurinnen und Operateure, Teile des ärztlichen Teams und zwischen 2020 und 2022 durch die Verfasserin selbst. Für diese Arbeit wurden diejenigen Daten berücksichtigt, die bis einschließlich Februar 2022 erfasst wurden. Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Eine Beratungspflicht durch die Ethikkommission Westfalen-Lippe bestand aus diesem Grunde nicht (Aktenzeichen 2023-421-f-N).

3.1.2 Interdisziplinäres Herzteam

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat 2015 eine Richtlinie veröffentlicht, welche die strukturellen Anforderungen festlegt, denen Kliniken in Deutschland zur Durchführung minimalinvasiver Klappeninterventionen entsprechen sollen (44). Demnach dürfen TAVIs zum aktuellen Zeitpunkt grundsätzlich nur in Kliniken durchgeführt werden, die sowohl über eine kardiologische als auch eine kardiochirurgische Abteilung sowie ausreichende Erfahrung in diesem Bereich verfügen.

Die Entscheidung, ob der Patient einen AKE oder eine TAVI erhalten soll, wird, wie oben beschrieben, nach persönlicher Patientenvsichte mit Prüfung aller Untersuchungsbefunde, einer gründlichen Risikoabschätzung und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches durch das Herzteam getroffen. In diesem sind die Disziplinen Kardiologie, Kardiochirurgie und Anästhesie und gegebenenfalls weitere vertreten (9). Ein interdisziplinärer Konsens soll die Grundlage für die optimale

Versorgung des jeweiligen Patienten schaffen. Den DGK- und DGHT-Richtlinien folgend werden im St.-Johannes-Hospital die Entscheidungen zur TAVI für jeden einzelnen Patienten im Herzteam aus den Abteilungen für Kardiologie, Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie und Anästhesie getroffen.

Verschiedene Risiko-Scores ermöglichen eine Einschätzung des perioperativen Risikos. Hier haben sich der STS-Score (Society for Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models Score) und der EuroSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) durchgesetzt (45).

3.2 Prozedurale Durchführung

3.2.1 Transfemorale Zugang

Die TF-TAVIs fanden in aller Regel unter einer Analgosedierung sowie konstanter anästhesiologischer Überwachung statt. Lediglich im Falle einer schweren Dekompensation, die bei flacher Lagerung zu einer respiratorischen Insuffizienz führte, oder ähnlichen Kontraindikationen, wurde stattdessen eine elektive oder notfallmäßige Vollnarkose durchgeführt. Alle Prozeduren wurden in einem Hybrid-Operationssaal unter Strahlenschutzvorkehrungen vollzogen.

Zunächst erfolgte die Anlage einer venösen Schleuse (6 French), über die ein passagerer Schrittmacher in den rechten Ventrikel eingebracht wurde. Über diesen ließ sich zum einen der funktionelle Herzstillstand mittels RVP steuern, zum anderen konnte im Fall neu aufgetretener Reizleitungsstörungen sofort eine Schrittmacherstimulation begonnen werden.

Anschließend wurde radial oder femoral ein ergänzender arterieller Zugang geschaffen, um die angiographische Darstellung der Punktionsstelle für das TAVI-Schleusensystem und der AK-Implantationsebene zu ermöglichen. An der Punktionsstelle der Klappenimplantation wurde ein nahtbasiertes Verschlusssystem platziert. Anschließend wurde ein Pigtail-Katheter retrograd über die native AK vorgeschoben und das TAVI-Schleusensystem eingebracht. Hierüber konnte nach erfolgter optionaler Ballonvalvuloplastie die Klappenprothese unter fluoroskopischer Kontrolle implantiert werden. Im Anschluss wurden eine Aortographie, eine invasive Messung der hämodynamischen Parameter sowie eine TTE durchgeführt.

Abschließend wurde das verwendete Material entfernt und die Punktionsstelle mithilfe des vorgelegten nahtbasierten Verschlusssystems verschlossen. Außerdem erfolgte in der überwiegenden Anzahl der Fälle die zusätzliche Anlage eines Plug-basierten Verschlusssystems. Zur Sicherung des adäquaten Verschlusses wurde eine anschließende angiographische Kontrolle ergänzt.

Während des Eingriffs erfolgte eine Heparin-Gabe mit einer angestrebten Activated Clotting Time (ACT) von 250 Sekunden.

3.2.2 Transsubclavialer und transaxillärer Zugang

Der Großteil der eingeschlossenen TS-Implantationen wurde wie oben beschrieben von infraclaviculär links durchgeführt. Die wenigen distal-transaxillären TAVIs erfolgten bei abgelagertem Arm im Bereich der Axilla.

Beide Verfahren erforderten im Gegensatz zu TF-TAVIs eine Vollnarkose. Die Eingriffe wurden in Zusammenarbeit mit den Gefäßchirurginnen und -chirurgen vorgenommen, die die Freipräparation der Arteria subclavia bzw. der Arteria axillaris und den abschließenden Gefäß- und Wundverschluss durchführten (siehe Abbildung 5).

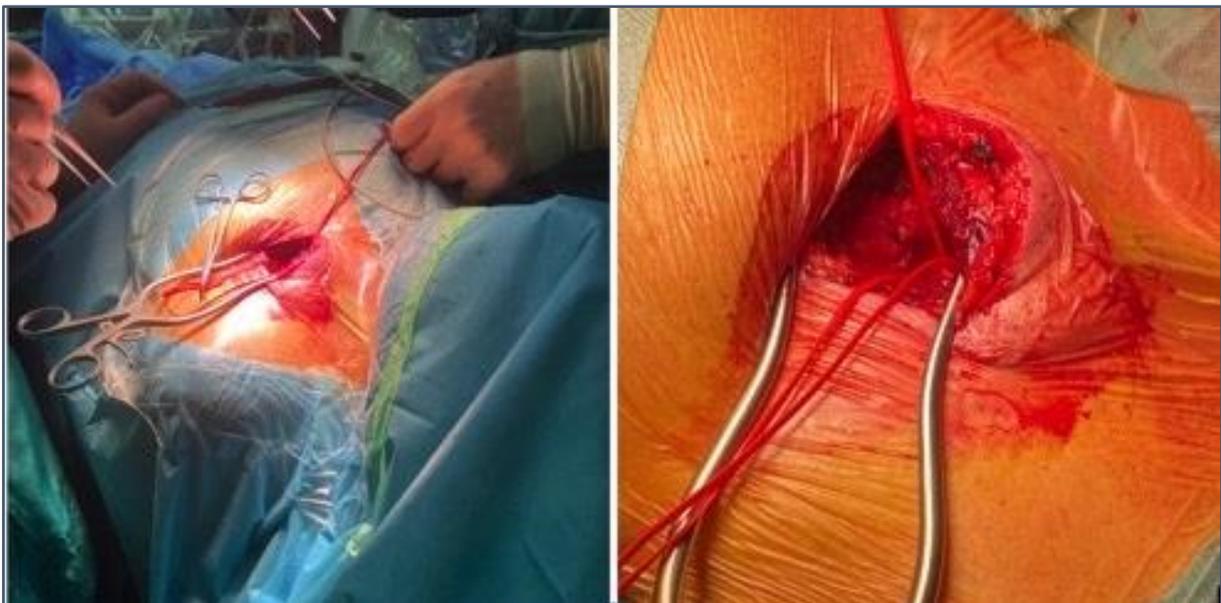


Abbildung 5: Freipräparation der linken Arteria subclavia (eigene Aufnahme)

3.3 Verwendete Prothesen

Für den TF-Zugangsweg sind, wie bereits beschrieben, diverse Klappensysteme zugelassen. Während bei diesem alle während des Untersuchungszeitraumes zugelassenen Prothesen Anwendung fanden, kamen im St.-Johannes-Hospital für den TS-Weg nur die Prothesen vom Typ CoreValve/Evolut R/PRO und Portico/Navitor zum Einsatz. Die Edwards-SAPIEN-Prothese eignet sich aufgrund des obligatorischen Ladevorgangs der Prothese auf den Ballon, der normalerweise im Bereich der Aorta descendens durchgeführt wird, nicht ideal zum Einsatz bei der TS-Implantation.

3.3.1 CoreValve-Plattform

Das CoreValve-System wurde von Medtronic (Dublin, Irland) entwickelt. Die Klappenprothese besteht aus einem Nitinol-Gerüst mit drei integrierten Klappentaschen und einem Perikardsaum. Der Neo-Annulus kommt supraanulär zu liegen. Die erste Generation mit bovinem Perikard war die erste zugelassene SE-Klappe. Sie wurde bald vom Nachfolgermodell Evolut R aus porzinem Gewebe abgelöst. Hier wurde die Gesamthöhe des Stents verringert, der Perikardsaum vergrößert und das Implantationssystem auf einen Außendurchmesser von 14 French verkleinert. Dies erlaubt die Implantation durch Gefäße mit einem Durchmesser von bis zu 5 Millimetern. Die Evolut R ist in den Größen 23, 26, 29 und 34 Millimeter erhältlich. Im Jahr 2017 wurde mit der Evolut PRO die nächste Generation der Medtronic-Klappen vorgestellt, welche in Abbildung 6 gezeigt wird. Diese unterscheidet sich vom Vorgängermodell durch einen externen Perikardsaum, dessen Ergänzung eine bessere Abdichtung im Klappenring und damit weniger PVL bewirken soll. Im Gegensatz zur Evolut R ist diese Generation nicht mit einem Diameter von 34 Millimetern erhältlich und benötigt ein 16-French-Schleusenssystem. So sollte der Diameter des verwendeten Gefäßes mindestens 5,5 Millimeter betragen (32). Die neuste Weiterentwicklung vereint die Eigenschaften der Evolut R und PRO in der Evolut PRO+, sodass auch kleinere Gefäßdiameter und größere Annulusgrößen mit dem Design der Evolut PRO versorgt werden können. Dieses Modell wurde während der Erhebung der hier verwendeten Daten jedoch nicht eingesetzt.

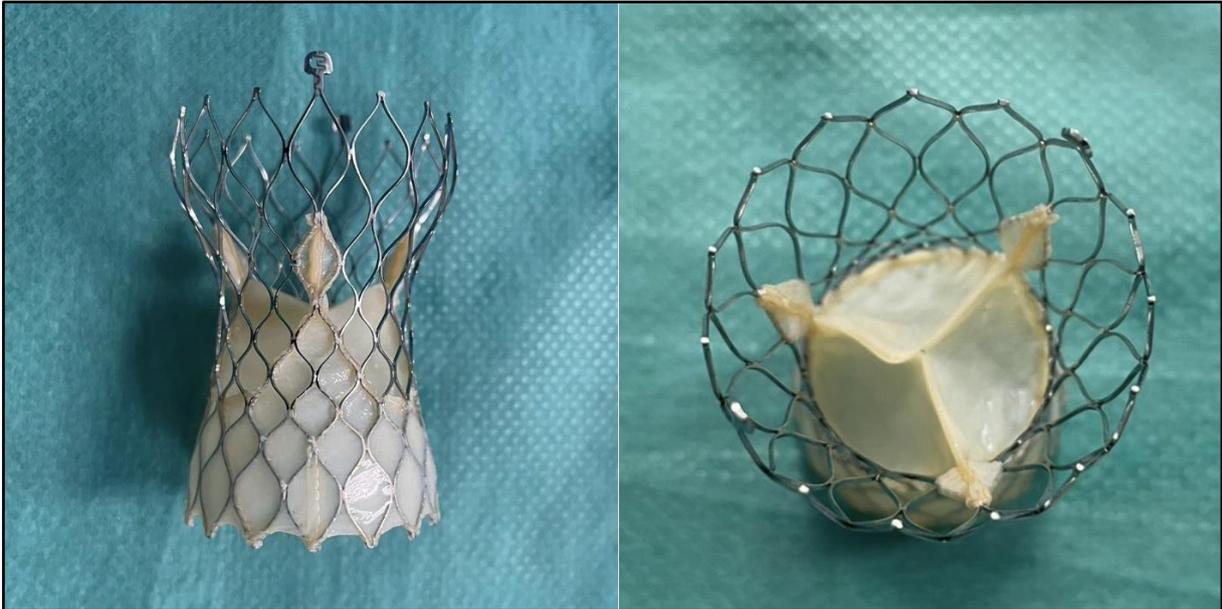


Abbildung 6: Evolut PRO

3.3.2 Portico-Plattform

Die Portico-Klappenprothese wird von Abbott Structural Heart Solutions (Saint Paul, USA, früher St. Jude Medical) produziert. Sie besteht aus drei aus bovinem Perikard hergestellten Klappentaschen in einem Nitinol-Stent. Das großmaschige Stentdesign soll einer Verlegung der Koronarostien entgegenwirken und einen postinterventionellen Zugang zu den Koronararterien vereinfachen. Es handelt sich um eine intraanulär sitzende Prothese, sodass die Klappentaschen in der Implantationsebene auf Höhe des nativen AK-Anulus liegen. Es sind vier verschiedene Größen erhältlich, die Diameter betragen dabei 23, 25, 27 und 29 Millimeter. Die Implantationssysteme der ersten Generation hatten einen äußeren Diameter von 18 bis 19 French (46). Mit dem neuesten Navitor-System (siehe Abbildung 7) wurde dieser auf 14 French reduziert. Weiterhin wurde der Stent mit einer Manschette zur Vermeidung von PVL ausgestattet.

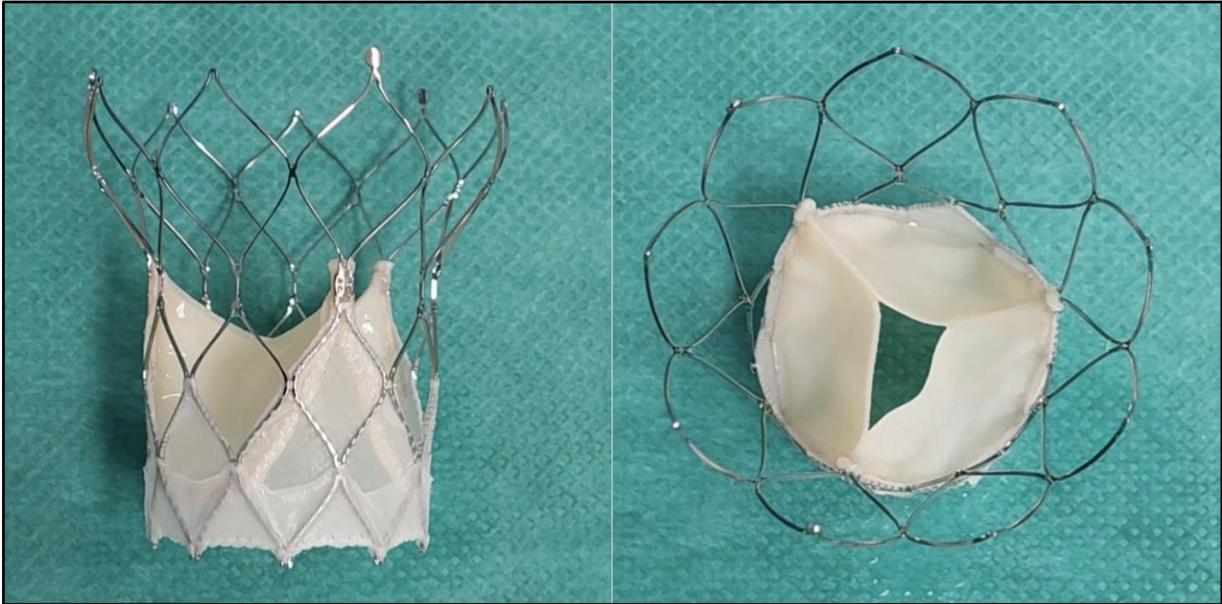


Abbildung 7: Navitor

3.4 Erhobene Daten

Das Valve Academic Research Consortium (VARC) hat im Jahr 2011 erstmals im Rahmen eines Konsensusberichtes standardisierte Endpunkte veröffentlicht, an denen sich nachfolgende TAVI-Studien orientieren sollen. Dies soll der Qualitätssicherung und vergleichbaren Erfassung möglicher Komplikationen dienen (47). Im Jahr 2021 wurde in mittlerweile dritter Version eine umfassende Überarbeitung der Kriterien publiziert (VARC-3) (48). Die im St.-Johannes-Hospital erfassten prozeduralen und postprozeduralen Daten stehen im Einklang mit diesen Empfehlungen. Für jeden Patienten werden zudem grundlegende Parameter zur Vorgeschichte und körperlichen Verfassung zum Zeitpunkt der TAVI erfasst.

3.4.1 Baseline-Daten

Zunächst werden Basisdaten wie Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Körperoberfläche festgehalten. Eine Belastungsdyspnoe wird anhand der New-York-Heart-Association-(NYHA-) Stadien I-IV klassifiziert. Die Definitionen der Stadien lassen sich der Tabelle 1 entnehmen.

Tabelle 1: NYHA-Stadien

<i>Stadium I</i>	vollständige Belastungsfreiheit trotz diagnostizierter Herzinsuffizienz
<i>Stadium II</i>	Beschwerden bei starker Belastung
<i>Stadium III</i>	Beschwerden bei geringer Belastung
<i>Stadium IV</i>	Beschwerden im Ruhezustand

Analog wird eine Angina pectoris nach der Canadian-Cardiovascular-Society- (CCS-) Klassifikation eingeteilt.

Einige relevante Vorerkrankungen werden ebenfalls erfasst. Dazu zählen eine KHK mit oder ohne erfolgter PCI oder operativer Myokardrevaskularisierung und stattgehabte Myokardinfarkte (MI). Des Weiteren vermerkt werden eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Tumorerkrankungen, Schlaganfälle, kardiale Dekompensationen, Schrittmacherimplantationen oder eine Dialysepflichtigkeit. Außerdem relevant ist das Bestehen von Stenosen der Arteria carotis interna (cAVK), einer pAVK oder anderen extrakardialen Arteriopathien sowie eine durch starke Kalzifikation veränderte Aorta (Porzellanaorta). Der körperliche Allgemeinzustand wird über die Parameter Frailty (Gebrechlichkeit) und verminderte Mobilität genauer abgebildet.

Die Aufnahmemedikation wird ebenso festgehalten wie die Auswertung eines präoperativen 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) zur Frage nach vorbestehenden AV- oder Schenkelblockierungen. Folgende Laborwerte werden vor der TAVI erfasst: Hämoglobin, Kreatinin, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR), C-reaktives Protein (CRP) und gegebenenfalls B-Type Natriuretic Peptide (BNP). Die zuvor in einer ausführlichen echokardiographischen Untersuchung ermittelten Werte werden ebenfalls in die Datenbank übernommen. Neben der KÖF, Pmean, Pmax und der linksventrikulären EF werden die rechtsventrikuläre Funktion, Hypertrophiemessungen des linken Ventrikels, der systolische pulmonal-arterielle Druck (sPAP) sowie weitere Klappenvitien graduiert (Aorten-, Mitrals- und Trikuspidalklappeninsuffizienz) eingetragen. Diese Daten ermöglichen einen Vergleich zum späteren postoperativen Zustand. Die Baseline-Daten werden gleichzeitig zur Berechnung der EuroSCOREs I und II verwendet.

3.4.2 Computertomographische Kriterien

Zusätzlich wird der Befund der kardialen CT-Untersuchung dokumentiert. Dazu zählen die genauen Dimensionen des AK-Anulus. Die Diameter der schmalsten und der breitesten Stelle werden ebenso erfasst wie der Perimeter und die Oberfläche. Automatisch errechnet werden der effektive Diameter, der theoretische Diameter anhand der Oberfläche sowie anhand des Perimeters und die Exzentrizität. Anhand dieser Daten wird präinterventionell die vorläufige Auswahl einer geeigneten Klappenprothese getroffen. Ergänzend werden die Dimensionen des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) sowie des sinotubulären Übergangs (STJ) vermessen.

Des Weiteren wird der Abstand der Ostien der linken und rechten Koronararterie zur Klappenebene, die Kalzifikation der nativen AK anhand des Kalk-Scores nach Agatston und die Anzahl der AK-Taschen vermerkt (49). Außerdem werden die Aorta und Arterien der Extremitäten in ihrem Verlauf dargestellt und im Hinblick auf atherosklerotische Plaques und Stenosen oder auf andere Pathologien, wie beispielsweise dem Vorliegen von Kinking, geprüft. Eventuell vorhandene Stenosen und ein Kinking der Leistengefäße werden anhand ihres Schweregrades beurteilt und die minimalen Diameter der linken und rechten Femoral- bzw. Iliacalarterie eingetragen.

3.4.3 Prozedural

Unter prozedurale Daten fallen diejenigen Endpunkte, die für den unmittelbaren Behandlungserfolg während des Eingriffs relevant sind. Dies lässt sich nach VARC-3 anhand des technischen Erfolges (Technical Success) beurteilen, der wie folgt definiert ist: Der Patient muss den Eingriff zum Zeitpunkt des Verlassens des Operationssaals überlebt haben. Der Gefäßzugang, das Einbringen des Kathetersystems, das Implantieren der Klappenprothese sowie die Entfernung des Systems müssen erfolgreich verlaufen sein. Ferner muss sich eine einzige Klappenprothese in der korrekten anatomischen Position befinden, also darf, z.B. bei fehlerhafter Position oder unzureichenden hämodynamischen Ergebnissen, keine zweite Klappe als Valve-in-Valve (VinV) implantiert worden sein. Zuletzt darf keine Operation oder Intervention aufgrund von Komplikationen der Prothese, des

Gefäßzugangs oder einer strukturellen kardialen Komplikation erforderlich geworden sein.

Intraprozedurale kardiale Komplikationen werden nach VARC-3 in schwerwiegende und leichte strukturelle Komplikationen eingeteilt (Major und Minor Structural Cardiac Complications). Hierzu zählen die Perforation, Verletzung oder sonstige Kompromittierung kardialer Strukturen, ein neuer Perikarderguss, eine Koronarobstruktion oder Schwierigkeiten beim koronaren Zugang zur Durchführung einer Koronarangiographie oder -intervention. Die Differenzierung zwischen einer schwer- oder leichtgradigen Komplikation hängt davon ab, ob die entsprechende Komplikation zum Tod, höhergradigen Blutungen, Perikardtamponade, hämodynamischer Instabilität, MI, Aortenanus- und -wurzelverletzung oder zu einer operativen oder interventionellen Sanierung führt.

Darüber hinaus werden weitere Parameter erfasst, die in Tabelle 2 beschrieben sind:

Tabelle 2: Erfasste prozedurale Daten

<i>Dringlichkeit</i>	<i>Intraprozedurale Komplikationen</i>
<i>Notfallmäßige Vollnarkose</i>	- <i>Gefäßkomplikationen</i>
<i>Strukturelle Komplikationen</i>	- <i>Perikardtamponade</i>
<i>Valve-in-Valve-Vorgehen</i>	- <i>Anulusruptur</i>
<i>Paravalvuläre Leckage</i>	- <i>Myokardruptur</i>
<i>Korrekte Position</i>	- <i>Koronarschädigung</i>
<i>Dringlichkeit</i>	- <i>Aortendissektion</i>
<i>Notfallmäßige Vollnarkose</i>	- <i>Prothesenembolisation</i>
<i>Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)</i>	- <i>Operation/Intervention aufgrund einer Komplikation</i>
<i>Einsatz einer zerebralen Protektion</i>	- <i>Reanimation</i>
<i>Klappenprothesentyp und- gröÙe</i>	- <i>Tod</i>
<i>Ballonkathetertyp und- gröÙe</i>	<i>Durchleuchtungsdauer</i>
<i>Misslungener Zugang</i>	<i>Kontrastmittelmenge</i>
<i>Verwendetes Verschlussystem</i>	<i>Flächendosisprodukt</i>

3.4.4 Postprozedural

Unter postprozedurale Daten fallen prinzipiell alle im postinterventionellen Verlauf aufgetretenen Ereignisse. Im Rahmen der Arbeit mit der Datenbank im St.-Johannes-Hospital werden insbesondere Komplikationen im Krankenhausverlauf post TAVI detailliert erfasst. Im Deutschen Aortenklappenregister wird ebenfalls der postinterventionelle Verlauf speziell in diesem Zeitraum abgebildet (50). Post TAVI erhält jeder Patient eine echokardiographische Kontrolle, durch die die KÖF der Prothese, Pmean, Pmax und eventuell vorliegende PVL ermittelt werden. Ebenfalls werden anhand eines postinterventionellen 12-Kanal-EKGs neu aufgetretene AV- oder Schenkelblöcke erfasst. Im Falle einer postoperativen Schrittmacherpflichtigkeit wird zudem der Grund für diese aufgenommen. Die Entlassmedikation wird mit besonderem Fokus auf der empfohlenen oralen Antikoagulation (51) und Thrombozytenaggregationshemmung vermerkt.

Den VARC-3-Empfehlungen folgend werden diverse Ereignisse dokumentiert. Ein intrahospitaler Tod wird ungeachtet seiner Ursache aufgenommen. Weiterhin werden die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation, Vorhofflimmern während des Aufenthaltes, eine postinterventionelle Reanimationspflichtigkeit oder kardiale Dekompensation sowie die Beatmungszeit erfasst.

Postoperative Kreatinin-Werte werden zur Einschätzung einer akuten Nierenschädigung herangezogen. Die Klassifizierung erfolgt entsprechend VARC-3 nach den adaptierten AKIN-Kriterien des Acute Kidney Injury Networks (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Stadien der akuten Nierenschädigung gemäß den adaptierten AKIN-Kriterien (48)

<i>Stadium I</i>	Anstieg des Serumkreatinins um 150 bis 200% innerhalb von sieben Tagen oder um 0,3 mg/dl innerhalb von 48 Stunden postinterventionell
<i>Stadium II</i>	Anstieg des Serumkreatinins um 200 bis 300%
<i>Stadium III</i>	Anstieg des Serumkreatinins um über 300% oder ein Wert von über 4 mg/dl bei einem gleichzeitigen akuten Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl
<i>Stadium IV</i>	Neu aufgetretene akute Dialysepflichtigkeit

Abkürzungen: mg/dl = Milligramm pro Deziliter

Zudem wird verzeichnet, ob nach der TAVI eine transitorische ischämische Attacke (TIA), ein leichter Schlaganfall (Minor Stroke) ohne neurologische Residuen oder ein schwerer Schlaganfall (Major Stroke) mit verbleibenden neurologischen Schäden aufgetreten sind. Major und Minor Strokes werden nach VARC-3 zusammenfassend als offenkundige Schädigung des zentralen Nervensystems (Overt Central Nervous System Injury) beschrieben.

Darüber hinaus werden koronare Schädigungen oder Verlegungen erfasst, die auf die Prothesenimplantation zurückzuführen sind (Coronary Impairment). Falls ein MI auftritt, muss unterschieden werden, ob dieser als periprozedural oder spontan gewertet wird. Laut VARC-3 gilt jeder MI, der über 48 Stunden nach dem Eingriff auftritt, als spontaner Infarkt (Typ 1). Ein durch die TAVI ausgelöst, innerhalb von 48 Stunden auftretender MI wird als Typ 5 bezeichnet.

3.4.4.1 Blutungsereignisse und Gefäßkomplikationen

Anhand des Verlaufs des Hämoglobinwertes und erfolgter Transfusionen wird ermittelt, ob ein Blutungsereignis stattgefunden hat und dessen Schwere bewertet. Wie in Tabelle 4 dargestellt, werden nach VARC-3 vier Schweregrade (Typ 1-4) unterschieden:

Tabelle 4: Blutungsereignisse nach VARC-3 (54)

Typ 1	klinisch bedeutsames Blutungsereignis, wie beispielsweise eine Nachblutung der Zugangsstelle, welches zu keinem relevanten Hämoglobin-Abfall oder zu der Transfusion von höchstens einem Erythrozytenkonzentrat (EK) führt
Typ 2	erfordert entweder die Transfusion von zwei bis vier EKs oder hat einen Hämoglobin-Abfall zwischen drei und fünf g/dl (Gramm pro Deziliter) zur Folge
Typ 3	Blutungen, die entweder in einem kritischen Organ auftreten, wie eine Perikardtamponade oder intrazerebrale Blutung, oder zu einem hämorrhagischen Schock oder deutlicher Hypotension führen. Zudem sämtliche Blutungen, die eine operative Intervention zur Blutungskontrolle oder die Transfusion von 5 oder mehr EKs notwendig machen oder einen Hämoglobin-Abfall von über 5 g/dl auslösen

<i>Typ 4</i>	Blutungen, bei denen ein begründeter klinischer Verdacht besteht oder eine Autopsie bestätigt, dass ein Blutungsereignis ursächlich für den Tod des Patienten verantwortlich war
--------------	--

Gefäß- und Zugangskomplikationen werden, wie in Tabelle 5 dargestellt, nach ihrem Schweregrad eingeteilt.

Tabelle 5: Gefäßkomplikationen nach VARC-3 (54)

<i>Schwere Gefäßkomplikationen (Major Vascular Complications)</i>	Zugangskomplikationen wie Perforationen, Dissektionen, Aneurysmata, Versagen des Verschlusssystems, Hämatome o.Ä., die zum Tod, peripherer oder viszeraler Ischämie, irreversiblen neurologischen Schäden oder mindestens einer Blutung vom Typ 2 nach VARC-3 führen. Ebenfalls ungeplante gefäßchirurgische Eingriffe, die mindestens zu einer Typ-2-Blutung, Tod oder irreversiblen Schäden führen
<i>Geringfügige Gefäßkomplikationen (Minor Vascular Complications)</i>	Gefäßkomplikationen, die nicht zu den oben genannten Folgen führen, also höchstens eine Blutung vom Typ 1 auslösen, auch wenn sie endovaskulär oder chirurgisch versorgt werden müssen

Abkürzungen: o.Ä. = oder Ähnliches

3.4.5 30-Tage-Follow-Up

Über den intrahospitalen Verlauf hinausgehende Informationen werden in der Regel telefonisch erfragt. Das im Rahmen der gesetzlichen Qualitätssicherung durchgeführte Follow-Up-Gespräch nach 30 Tagen beinhaltet unter anderem Fragen nach Mortalität, Rehospitalisierungen und ihren Ursachen, eventuellen Nachkontrollen und Schlaganfällen. Dies ermöglicht die Beurteilung weiterer in den VARC-3-Kriterien festgelegten Endpunkte. Sowohl ein Prothesenerfolg (Device Success) als auch der kombinierte Sicherheitsendpunkt (Early Safety) werden nach 30 Tagen bewertet.

Ein Prothesenerfolg liegt vor, wenn bei einem vorliegenden technischen Erfolg auch nach 30 Tagen kein Tod eingetreten ist und keine Operation oder Intervention zur Behandlung von prothesenbezogenen, zugangsassoziierten oder strukturellen kardialen Komplikationen erforderlich war. Darüber hinaus muss in einer echokardiographischen Kontrolle eine regelrechte Klappenfunktion nachweisbar sein:

der Pmean sollte unter 20 mmHg, die Vmax unter 3 m/s liegen und die Klappe darf keine höhergradige AI aufweisen.

Der kombinierte Sicherheitsendpunkt setzt sich zusammen aus einem Nichtauftreten von Tod, Schlaganfall, höhergradigen Blutungsereignissen (Typ 2 bis 4) und strukturellen kardialen, zugangsassoziierten und Gefäßkomplikationen. Ebenfalls darf in diesem Zeitraum keine relevante Nierenschädigung (Stadium 3 oder 4), keine höhergradige AI, keine TAVI-assoziierte Herzschrittmacherimplantation und operative oder interventionelle Behandlungsbedürftigkeit aufgetreten sein (48).

3.5 Definition der Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurden periprozedurale Blutungsereignisse und Gefäßkomplikationen gewählt, ebenso wie die Mortalität unabhängig ihrer Ursache während des Krankenhausaufenthaltes und nach 30 Tagen.

Sekundäre Endpunkte sind nach VARC-3 der technische Erfolg, der Prothesenerfolg nach 30 Tagen und der kombinierte Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen.

3.6 Statistische Methodik

In dieser retrospektiven Observationsstudie wurde ein statistischer Vergleich zwischen TF- und TS-TAVI vorgenommen. Die Bewertung der Endpunkte geschah nach der VARC-3-Klassifikation (siehe Kapitel 2.5).

Zum Zwecke dieses Forschungsvorhabens wurden 2305 Datensätze verwendet (n=2305). Eingeschlossen wurden alle bis Februar 2022 vorliegenden Datensätze, bei denen die Implantation entweder TF oder TS erfolgte und bei denen die Follow-Up-Befragung nach 30 Tagen bereits abgeschlossen war. Diesen Einschlusskriterien entsprachen 2372 Datensätze. Ausgeschlossen wurden danach diejenigen Fälle, bei denen bereits in der Vergangenheit entweder ein kathetergestützter (n=8) oder ein operativer AKE (n=59) durchgeführt worden war. Bikuspidale AK (n=39) wurden ebenfalls vor der Auswertung exkludiert. Somit blieben zur statistischen Auswertung 2256 Patienten mit TF-Zugangsweg und 49 Patienten mit TS-Zugangsweg. Das Patientenauswahlverfahren ist in Abbildung 8 grafisch dargestellt.

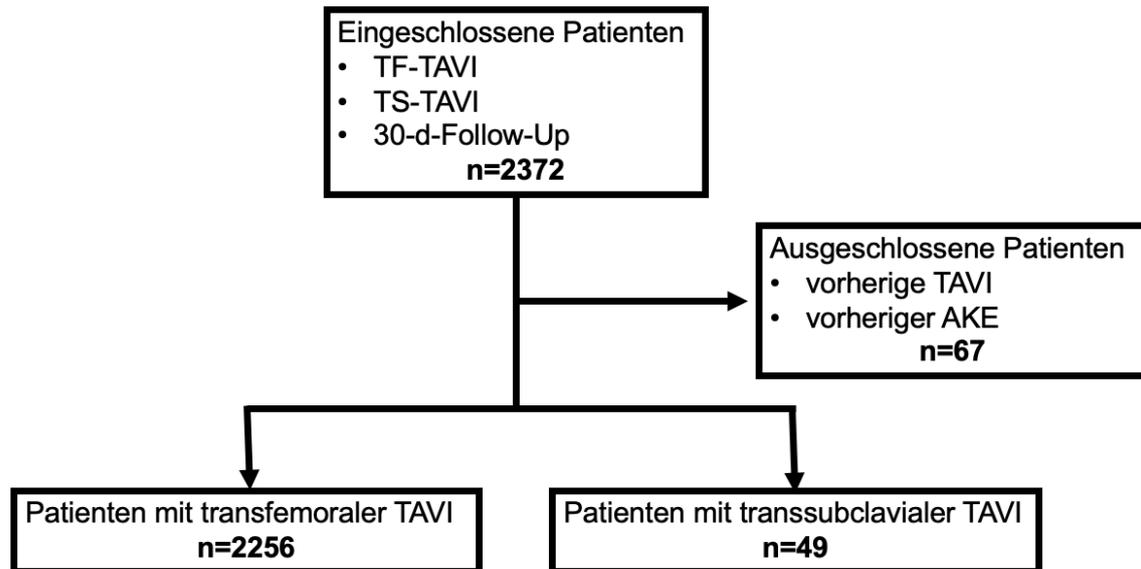


Abbildung 8: Patientenauswahlverfahren

Es erfolgte eine stichprobenartige Kontrolle der erfassten Parameter inklusive einer internen Plausibilitätsprüfung. Anschließend wurden die Daten anonymisiert in Microsoft Excel extrahiert. Die statistische Analyse erfolgte mittels R Studio (Version 4.2.1; R Core Team, 2021).

Kategorische Variablen wurden in absoluten Zahlen und Prozentwerten bezogen auf die jeweilige Fallzahl angegeben, quantitative Variablen mit ihrem Mittelwert und Konfidenzintervall (KI) oder Median mit Interquartilsabstand (IQR). Der statistische Vergleich der Gruppen erfolgte mittels Student's T-Test oder Mann-Whitney-U-Test. Als statistisch signifikant werteten wir ein Signifikanzniveau $\alpha < 5\%$ ($p < 0,050$).

Eine Überlebenszeitanalyse wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Zur adjustierten Analyse und Reduktion eventueller Bias erfolgte eine ergänzende uni- und multivariate Regressionsanalyse zum Auftreten vaskulärer Komplikationen und schwerer Blutungsereignisse. Mithilfe der logistischen Regressionsanalyse lassen sich Zusammenhänge zwischen einer unabhängigen Variable und verschiedenen abhängigen Variablen untersuchen. Sie ermöglicht die Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für das Auftreten spezifischer Ereignisse. Das Auftreten wird in diesem Fall binär definiert. Mithilfe der errechneten Odds Ratio (OR) kann die Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses durch den Parameter (positiv, wenn $OR > 1,0$; negativ, wenn $OR < 1,0$) statistisch angegeben werden. Zunächst wurden diejenigen Parameter identifiziert, die in der Baseline-Analyse einen statistisch

signifikanten Unterschied ($p < 0,100$) zwischen den Gruppen zeigten. Diese wurden anschließend in die univariate Regressionsanalyse eingeschlossen und auf ihre Signifikanz hin geprüft. Alle Parameter mit signifikantem Unterschied ($p < 0,100$) in der univariaten Analyse wurden anschließend in das multivariate Modell eingeschlossen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der TF-Kohorte betrug 82,0 [IQR 78,0;85,0] Jahre, das der TS-Kohorte 81,0 [IQR 75,0;84,0] ($p=0,098$). 49,4% der Patienten mit TF TAVI waren männlich, 59,2% der Patienten mit TS-TAVI ($p=0,227$). Das operative Risiko, berechnet nach dem EuroSCORE I (12,6% [IQR 8,4;19,9] versus 19,3% [IQR 12,0;25,4], $p<0,001$) und EuroSCORE II (3,8% [IQR 2,4;6,2] vs. 5,9% [IQR 3,8;8,9]; $p<0,001$), lag in der TF-Gruppe signifikant niedriger. Bezüglich bestehender Vorerkrankungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Prävalenz einer pAVK (15,2 % vs. 75,5%; $p<0,001$), einer COPD (20,5% vs. 38,8%; $p=0,003$), sowie in der Vergangenheit stattgehabter MIs (11,3% vs. 22,4%; $p=0,030$). Laborchemisch wies die TS-Gruppe vor der TAVI einen niedrigeren Hämoglobinwert auf (12,3 g/dl vs. 11,7 g/dl; $p=0,028$). Echokardiographisch ließen sich präinterventionell in der TS-Gruppe niedrigere Pmean (41,0 mmHg [IQR 31,8;49,0] vs. 32,5 mmHg, [IQR 22,8;42,5], $p<0,001$) und Pmax (67,0 mmHg [IQR 52,0;79,0] vs. 53,0 mmHg, [IQR 39,5;69,0], $p<0,001$) ableiten. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich hingegen in der Prävalenz einer KHK, einer Hypertonie, eines Diabetes oder im Kalkscore der AK. Diese und weitere Parameter sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Baseline-Charakteristika

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49	p-Wert (gesamt)
Patientencharakteristika und Vorerkrankungen				
Alter (Jahre)	82.0 [78.0;85.0]	82.0 [78.0;85.0]	81.0 [75.0;84.0]	0.098
Geschlecht (männlich)	1144 (49.6%)	1115 (49.4%)	29 (59.2%)	0.227
EuroSCORE I (%)	12.7 [8.5;20.0]	12.6 [8.4;19.9]	19.3 [12.0;25.4]	<0.001
EuroSCORE II (%)	3.9 [2.4;6.3]	3.8 [2.4;6.2]	5.9 [3.8;8.9]	<0.001
COPD	482 (20.9%)	463 (20.5%)	19 (38.8%)	0.003
Hypertonie	2132 (92.5%)	2084 (92.4%)	48 (98.0%)	0.176
Diabetes mellitus	715 (31.0%)	699 (31.0%)	16 (32.7%)	0.925
Dialysepflicht	61 (2.6%)	61 (2.7%)	0 (0.0%)	0.639
pAVK	380 (16.5%)	343 (15.2%)	37 (75.5%)	<0.001

<i>Z.n. Schlaganfall</i>	298 (12.9%)	289 (12.8%)	9 (18.4%)	0.351
<i>KHK</i>	1597 (69.3%)	1560 (69.1%)	37 (75.5%)	0.425
<i>Z.n. Myokardinfarkt</i>	267 (11.6%)	256 (11.3%)	11 (22.4%)	0.030
<i>Z.n. PCI</i>	893 (38.7%)	871 (38.6%)	22 (44.9%)	0.456
<i>Z.n. Bypassoperation</i>	234 (10.2%)	225 (10.0%)	9 (18.4%)	0.087
Aufnahmemedikation				
<i>ASS</i>	1001 (45.4%)	976 (45.3%)	25 (52.1%)	0.429
<i>DAPT</i>	427 (19.4%)	410 (19.1%)	17 (35.4%)	0.008
<i>OAK</i>	877 (39.8%)	857 (39.8%)	20 (41.7%)	0.909
Echokardiographische Baseline-Charakteristika				
<i>LVEF (%)</i>	58.0 [49.0;63.0]	58.0 [49.0;63.0]	56.5 [45.0;65.0]	0.574
<i>KÖF (cm²)</i>	0.8 [0.6;0.9]	0.8 [0.6;0.9]	0.8 [0.6;0.9]	0.385
<i>Pmean (mmHg)</i>	41.0 [31.0;49.0]	41.0 [31.8;49.0]	32.5 [22.8;42.5]	0.001
<i>Pmax (mmHg)</i>	67.0 [52.0;79.0]	67.0 [52.0;79.0]	53.0 [39.5;69.0]	0.001
Baseline-Rhythmusparameter				
<i>Vorhofflimmern</i>	885 (38.4%)	867 (38.4%)	18 (36.7%)	0.926
<i>Schrittmacher</i>	300 (13.0%)	298 (13.2%)	2 (4.1%)	0.096
Kardiale Computertomographie				
<i>Minimaler Anulusdiameter (mm)</i>	21.6 [20.0;23.1]	21.6 [20.0;23.2]	21.9 [20.0;22.9]	0.922
<i>Maximaler Anulusdiameter (mm)</i>	27.6 [25.9;29.4]	27.6 [25.9;29.4]	27.4 [25.6;29.0]	0.547
<i>Distanz zur LCA (mm)</i>	14.0 [12.0;16.0]	14.0 [12.0;16.0]	14.0 [12.0;17.0]	0.570
<i>Distanz zur RCA (mm)</i>	17.0 [15.0;20.0]	17.0 [15.0;20.0]	18.0 [16.0;19.0]	0.526
<i>Agatston-Score (AU)</i>	2577.0 [1660.5;3736.0]	2586.0 [1663.0;3744.0]	2223.0 [1607.8;3231.0]	0.354
Baseline-Laborparameter				
<i>Hämoglobin (g/dl)</i>	12.3 [11.0;13.4]	12.3 [11.0;13.4]	11.7 [10.8;12.7]	0.028

Abkürzungen: ASS = Acetylsalicylsäure, AU = Agatston Units, cm² = Quadratzentimeter, COPD = chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, DAPT = duale antithrombozytäre Therapie, g/dl = Gramm pro Deziliter, KHK = koronare Herzerkrankung, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LCA = linke Koronararterie, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mm = Millimeter, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, OAK = orale Antikoagulation, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCI = perkutane Koronarintervention, Pmax = maximaler Gradient über der Aortenklappe, Pmean = mittlerer Gradient über der Aortenklappe, RCA = rechte Koronararterie, TF = transfemoral; TS = transsubclavial, Z.n. = Zustand nach.

4.2 Klappentypen und prozedurale Daten

In der TS-Gruppe wurden, wie in Tabelle 7 erkennbar, 27 Portico-Prothesen (55,1%), 18 Evolut-Pro-Prothesen (36,7%), zwei CoreValve-Prothesen und zwei Acurate-Prothesen (je 4,1%) verwendet. In der TF-Gruppe waren es 335 Portico-Prothesen (14,8%), 56 Evolut-Pro-Prothesen (2,5%), zwei CoreValve-Prothesen (0,1%) und 1194 Acurate-Prothesen (52,9%). Die BE Edwards-Sapien-Klappe wurde 647 Patienten implantiert (28,7%). Zudem fanden 22 Klappen Anwendung, die weiteren Klappensystemen zugehören (Centera, Lotus, Hydra, gemeinsam 0,9%).

Tabelle 7: Verwendete Klappenprothesentypen

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49
CoreValve	4 (0.2%)	2 (0.1%)	2 (4.1%)
SAPIEN	647 (28.1%)	647 (28.7%)	0 (0.0%)
Acurate	1196 (51.9%)	1194 (52.9%)	2 (4.1%)
Portico	362 (15.7%)	335 (14.8%)	27 (55.1%)
Evolut PRO	74 (3.2%)	56 (2.5%)	18 (36.7%)
Centera	7 (0.3%)	7 (0.3%)	0 (0.0%)
Lotus	12 (0.5%)	12 (0.5%)	0 (0.0%)
Hydra	3 (0.1%)	3 (0.1%)	0 (0.0%)

Abkürzungen: TF = transfemoral; TS = transsubclavial.

Sowohl die Prozedurdauer (57,0 min [IQR 45,0;70,0] vs. 95,0 min [IQR 72;0;120,0], $p < 0,001$) als auch die effektive Durchleuchtungszeit (10,5 min [IQR 8,1;15,1] vs. 12,8 min [IQR 9,2;16,4], $p = 0,029$) waren bei der TF-Implantation signifikant kürzer. Die verwendete Kontrastmittelmenge und die Durchleuchtungsdosis unterschieden sich nicht signifikant. Die Rate an der Verwendung einer periinterventionellen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) war insgesamt sehr niedrig und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (0,4% vs. 0,0%, $p = 1,000$).

Die Rate an schweren strukturellen Komplikationen war niedrig und unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (1,2% vs. 0,0%, $p = 1,000$).

Auch im Hinblick auf die für den technischen Erfolg relevanten Parameter ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Tabelle 3). Zur Embolisation einer Prothese kam es lediglich in der TF-Gruppe (1,5% vs. 0,0%,

p=1,000). Der geplante Zugangswegs misslang in 0,3% der Fälle der TF-Gruppe und in 2% in der TS-Gruppe (p=1,000). Bei 86,1% der TF-Gruppe und 79,6% der TS-Gruppe wurde ein technischer Erfolg erreicht (p=0,259). Die prozeduralen Daten finden sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Prozedurale Daten und Komplikationen

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49	p- Wert
Prozedurale Charakteristika				
<i>Prädilatation</i>	1606 (69.8%)	1575 (69.9%)	31 (63.3%)	0.399
<i>Postdilataion</i>	449 (19.7%)	439 (19.7%)	10 (20.8%)	0.992
<i>Prozedurdauer (min)</i>	57.0 [45.0;71.0]	57.0 [45.0;70.0]	95.0 [72.0;120.0]	<0.001
<i>Kontrastmittel (ml)</i>	110.0 [90.0;140.0]	110.0 [90.0;140.0]	112.0 [80.0;140.0]	0.936
<i>Strahlendosis (Gy)</i>	2771.0 [1544.0;4732.0]	2784.0 [1556.0;4731.2]	2280.0 [1470.0;4938.0]	0.531
<i>Durchleuchtungszeit (s)</i>	10.6 [8.1;15.1]	10.5 [8.1;15.1]	12.8 [9.2;16.4]	0.029
<i>ECMO</i>	9 (0.4%)	9 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
Prozedurale Ergebnisse und Komplikationen				
<i>Technischer Erfolg nach VARC-3¹</i>	1982 (85,9%)	1943 (86,1%)	39 (79,6%)	0.259
<i>Misslungener Zugang</i>	6 (0,3%)	5 (0,2%)	1 (2,0%)	1.000
<i>Strukturelle Komplikation</i>	28 (1.2%)	28 (1.2%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Ventrikelruptur</i>	1 (<0.1%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Aortenwurzelruptur</i>	9 (0.4%)	9 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Aortendissektion</i>	8 (0.4%)	8 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Perikardtamponade</i>	13 (0.6%)	13 (0.6%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Koronare Schädigung</i>	13 (0.6%)	13 (0.6%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Prozeduraler Tod</i>	16 (0.7%)	16 (0.7%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Konversion zu Sternotomie</i>	9 (0.4%)	9 (0.4%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Embolisation</i>	33 (1.5%)	33 (1.5%)	0 (0.0%)	1.000

Abkürzungen: ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, Gy = Gray, min = Minuten, ml = Milliliter, s = Sekunden, TF = transfemorale; TS = transsubclaviale, VARC-3 = 3. Fassung des Konsensusberichtes des Valve Academic Research Consortiums.

Anmerkungen: ¹Technischer Erfolg = Überleben des Eingriffes + erfolgreiche Implantation der Klappe + kein Valve-in-Valve-Vorgehen bei inkorrekt Platziertung + keine akute operative Intervention.

4.3 Postprozedurale intrahospitale Daten

4.3.1 Echokardiographische Kontrollen

In den postinterventionell durchgeführten echokardiographischen Kontrolluntersuchungen wurden in der TF-Gruppe signifikant höhere Gradienten über der AK abgeleitet als in der TS-Gruppe. Der Pmean betrug durchschnittlich 8,0 mmHg [IQR 6,0;11,0] vs. 6,0 mmHg [IQR 5,0;7,2] und der Pmax 15,0 mmHg [IQR 11,0;20,0] vs. 12,0 mmHg [IQR 9,0;15,0] (jeweils $p < 0,001$). Eine relevante PVL (PVL \geq Grad II oder VinV) verblieb nach TF-Implantation in 3,4%, nach TS-Implantation in 6,4% der Fälle ($p = 0,226$). Die echokardiographischen Daten sind in Tabelle 9 gezeigt.

Tabelle 9: Echokardiographische Daten

	TF N=2256	TS N=49	p-Wert
Postinterventioneller Pmean (mmHg)	8.0 [6.0;11.0]	6.0 [5.0;7.2]	<0.001
Postinterventioneller Pmax (mmHg)	15.0 [11.0;20.0]	12.0 [9.0;15.0]	<0.001
Relevante PVL ¹	75 (3.4%)	3 (6.4%)	0.226

Abkürzungen: Pmax = maximaler Gradient über der Aortenklappe, Pmean = mittlerer Gradient über der Aortenklappe, PVL = paravalvuläre Leckage, TF = transfemorale; TS = transsubclaviale.

Anmerkungen: ¹Relevante PVL = Paravalvuläre Leckage \geq Grad II oder VinV auf Grund einer PVL Grad II-III.

4.3.2 Intrahospitale Ereignisse

Die intrahospitale Mortalität lag nach einer TF-TAVI bei 3,0%, nach einer TS-TAVI bei 0,0% ($p = 0,401$). Ein MI trat im postinterventionellen Verlauf ausschließlich in der TF-Gruppe auf (1,5% vs. 0,0%, $p = 1,000$). Die Rate einer Schrittmacherbedürftigkeit unterschied sich nicht zwischen den Gruppen (12,3% vs. 16,3%, $p = 0,527$). Eine akute Nierenschädigung mit Dialysepflichtigkeit wurde nur nach TF-Prozedur beobachtet, jedoch ohne statistische Signifikanz (1,4% vs. 0,0%, $p = 1,000$).

Tabelle 10 veranschaulicht die intrahospitalen Ereignisse.

Tabelle 10: Intrahospitale Ereignisse

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49	p-Wert
<i>Intrahospitale Mortalität</i>	68 (3.0%)	68 (3.0%)	0 (0.0%)	0.401
<i>Myokardinfarkt</i>	34 (1.5%)	34 (1.5%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Schlaganfall (gesamt)</i>	68 (3.0%)	66 (2.9%)	2 (4.1%)	0.655
<i>Schwere Nierenschädigung¹</i>	60 (2.6%)	58 (2.6%)	2 (4.1%)	0.367
<i>Postinterventionelle Dialyseeinleitung</i>	31 (1.3%)	31 (1.4%)	0 (0.0%)	1.000
<i>Schrittmacherimplantation</i>	285 (12.4%)	277 (12.3%)	8 (16.3%)	0.527

Abkürzungen: TF = transfemorale; TS = transsubclaviale.

Anmerkungen: ¹Schwere Nierenschädigung = Stadium \geq II nach AKIN.

4.3.2.1 Blutungsereignisse

Die Rate schwerer Blutungen (\geq Typ 2) lag beim TF-Zugang signifikant niedriger als beim TS-Zugang (31,3% vs. 59,2%, $p < 0.001$). Neben dem präinterventionellen Hämoglobin-Wert war auch der minimale Hämoglobin-Wert nach TS-TAVI signifikant niedriger (9,9 g/dl vs. 8,2 g/dl, $p < 0,001$). In Relation zum Ausgangswert fiel das Hämoglobin in der TF-Gruppe mit 2,2 g/dl, in der TS-Gruppe um durchschnittlich 2,8 g/dl ($p = 0,001$). Aufgrund des Hämoglobin-Abfalls entstand zudem häufiger eine Transfusionspflicht, mit einer EK-Transfusionsrate von 15,9% nach TF-TAVI und 42,9% nach TS-TAVI ($p < 0,001$). Fresh Frozen Plasma (FFP) wurde ebenfalls häufiger nach TS-Implantation transfundiert (2,2% vs. 8,2%, $p = 0,024$). Die Parameter sind in Tabelle 11 dargestellt, die Verteilung der Blutungen nach Schweregrad gemäß VARC-3 in Abbildung 9.

Tabelle 11: Blutungskomplikationen

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49	p-Wert
<i>Schwere Blutung¹</i>	736 (31.9%)	707 (31.3%)	29 (59.2%)	<0.001
<i>Hämoglobin, präinterventionell (g/dl)</i>	12.3 [11.0;13.4]	12.3 [11.0;13.4]	11.7 [10.8;12.7]	0.028
<i>Hämoglobin, minimal (g/dl)</i>	9.9 [8.4;11.2]	9.9 [8.4;11.2]	8.2 [7.3;10.1]	<0.001
<i>Hämoglobin, Entlassung (g/dl)</i>	10.8 [9.6;12.0]	10.8 [9.7;12.0]	10.1 [9.3;11.1]	0.008
<i>Hämoglobinabfall</i>	2.2 [1.5;3.0]	2.2 [1.4;3.0]	2.8 [1.9;3.8]	0.001
<i>EK-Transfusion</i>	378 (16.4%)	357 (15.9%)	21 (42.9%)	<0.001

FFP-Transfusion	52 (2.3%)	48 (2.2%)	4 (8.2%)	0.024
Blutung nach VARC-3				0.002
Keine	1466 (63.6%)	1447 (64.1%)	19 (38.8%)	
Typ 1	103 (4.5%)	102 (4.5%)	1 (2.0%)	
Typ 2	520 (22.6%)	498 (22.1%)	22 (44.9%)	
Typ 3	206 (8.9%)	199 (8.8%)	7 (14.3%)	
Typ 4	10 (0.4%)	10 (0.4%)	0 (0.0%)	

Abkürzungen: EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma, TF = transfemoral; TS = transsubclavial, VARC-3 = 3. Fassung des Konsensusberichtes des Valve Academic Research Consortiums.

Anmerkungen: ¹Schwere Blutung = Blutung \geq Typ 2 nach VARC-3.

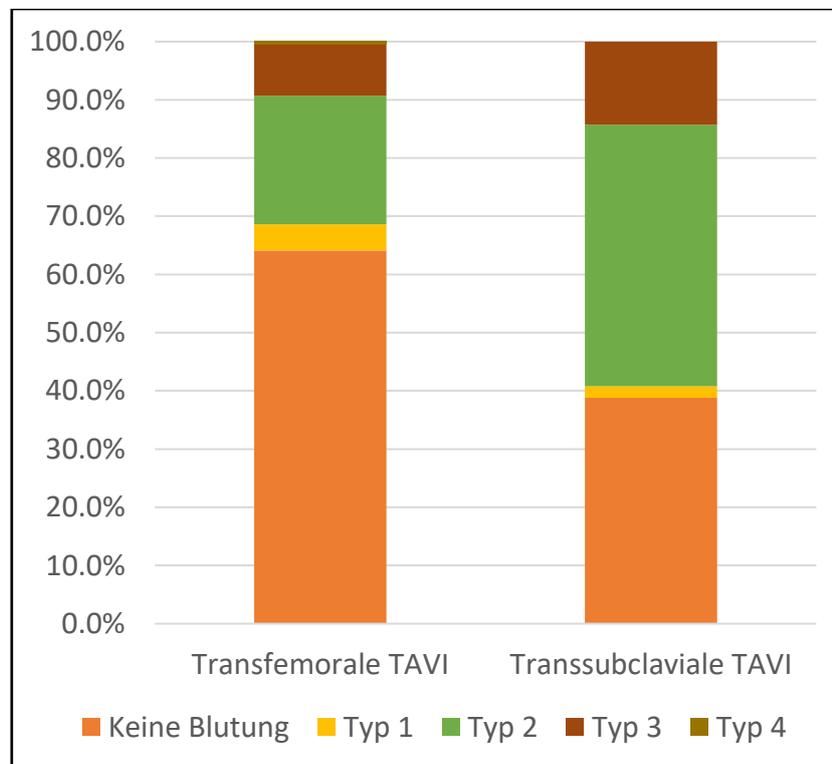


Abbildung 9: Blutungsereignisse nach VARC-3

4.3.2.2 Gefäßkomplikationen

Bezüglich der vaskulären Ereignisse ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Gruppen (siehe Tabelle 12). Nach TF-Implantation kam es in 209 Fällen (9,3%), nach TS-Implantation in sieben Fällen (14,3%, $p=0,217$) zu schweren

Gefäßkomplikationen. Geringfügige Gefäßkomplikationen traten in der TF-Gruppe in 2,5% auf, in der TS-Gruppe in keinem Fall ($p=0,631$).

Tabelle 12: Gefäßkomplikationen

	Gesamt n=2305	TF N=2256	TS N=49	p-Wert
Schwere Gefäßkomplikationen	216 (9.4%)	209 (9.3%)	7 (14.3%)	0.217
Geringfügige Gefäßkomplikationen	56 (2.4%)	56 (2.5%)	0 (0.0%)	0.631

Abkürzungen: TF = transfemoral; TS = transsubclavial.

Anmerkungen: Definitionen gemäß VARC-3 (3. Fassung des Konsensusberichtes des Valve Academic Research Consortiums).

4.3.3 Krankenhausverweildauer

Es zeigten sich sowohl Unterschiede in der Gesamtverweildauer als auch in der Aufenthaltsdauer auf der Intensiv- oder Überwachungsstation. Die TS-Gruppe verblieb im Durchschnitt acht Tage im Krankenhaus [IQR 7;13], davon drei auf der Intensivstation [IQR 2;5]. Der Aufenthalt der TF-Gruppe war durchschnittlich jeweils einen Tag kürzer: sieben Tage im Krankenhaus [IQR 5;9] und zwei Tage unter intensivmedizinischer Überwachung [IQR 1;3] (jeweils $p<0,001$).

4.3.4 Geschlechtsspezifische Unterschiede

In der nach Geschlechtern getrennten Analyse bestanden in den Baseline-Charakteristika signifikante Unterschiede. Männer besaßen eine geringere linksventrikuläre EF (55.0% [IQR 45,0;61,0] vs. 60,0% [IQR 53,0;65,0], $p<0,001$), eine größere KÖF (0,8 cm² [IQR 0,7;0,9] vs. 0,7 cm² [IQR 0,6;0,8], $p<0,001$) und einen niedrigeren präinterventionellen Pmean (40 mmHg [IQR 31,0;48,0] vs. 41,5 mmHg [IQR 32,0;50,0], $p<0,001$) als Frauen. Die AK-Fläche sowie der Diameter des AK-Anulus waren signifikant größer als die der weiblichen Patientinnen (jeweils $p<0,001$). Auch die Abstände zu den linken und rechten Koronarostien waren bei den männlichen Behandelten höher (jeweils $p<0,001$). Die Kalzifikation entsprechend dem Agatston-Score lag bei Männern im Durchschnitt bei 3123 Agatston Units (AU), während sie bei Frauen mit 2005 AU signifikant geringer ausfiel ($p<0,001$). Die geschlechtsspezifischen Baseline-Parameter sind Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Baseline-Bildgebungscharakteristika

	Gesamt n=2305	Männer n=1141	Frauen n=1161	p-Wert (gesamt)
Echokardiographische Baseline-Charakteristika				
<i>LVEF (%)</i>	58.0 [49.0;63.0]	55.0 [45.0;61.0]	60.0 [53.0;65.0]	<0.001
<i>KÖF (cm²)</i>	0.8 [0.6;0.9]	0.8 [0.7;0.9]	0.7 [0.6;0.8]	<0.001
<i>Pmean (mmHg)</i>	41.0 [31.0;49.0]	40.0 [31.0;48.0]	41.5 [32.0;50.0]	<0.001
Kardiale Computertomographie				
<i>Area (cm²)</i>	4.7 [4.1;5.3]	5.2 [4.7;5.8]	4.2 [3.8;4.6]	<0.001
<i>Minimaler Anulusdiameter (mm)</i>	21.6 [20.0;23.1]	23.0 [21.7;24.3]	20.3 [19.1;21.6]	<0.001
<i>Distanz zur LCA (mm)</i>	14.0 [12.0;16.0]	15.0 [13.0;17.0]	13.0 [11.0;15.0]	<0.001
<i>Distanz zur RCA (mm)</i>	17.0 [15.0;20.0]	19.0 [17.0;21.0]	16.0 [15.0;18.0]	<0.001
<i>Agatston-Score (AU)</i>	2577.0 [1660.5;3736.0]	3123.0 [2189.2;4309.8]	2005.0 [1267.5;2998.5]	<0.001

Abkürzungen: AU = Agatston Units, cm² = Quadratzentimeter, KÖF = Aortenklappenöffnungsfläche, LCA = linke Koronararterie, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mm = Millimeter, mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule, Pmean = mittlerer Gradient über der Aortenklappe, RCA = rechte Koronararterie.

Die prozeduralen Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt. Bezüglich des gewählten Zugangsweges zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,227$). Bei Männern wurde signifikant seltener eine Prädilatation durchgeführt (62,3% vs. 77,2%, $p<0,001$). In den intraprozeduralen Komplikationen wie misslungenen Zugängen oder strukturellen kardialen Komplikationen wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied nachgewiesen.

Tabelle 14: Geschlechtsspezifische prozedurale Daten

	Gesamt n=2305	Männer n=1141	Frauen n=1161	p-Wert
Prozedurale Charakteristika				
<i>Zugang (femoral)</i>	2256 (97.9%)	1115 (97.5%)	1141 (98.3%)	0.227
<i>Prädilatation</i>	1606 (69.8%)	711 (62.3%)	895 (77.2%)	<0.001
<i>Postdilatation</i>	449 (19.7%)	219 (19.3%)	230 (20.2%)	0.635
<i>Prozedurdauer (min)</i>	57.0 [45.0;71.0]	57.0 [45.0;71.0]	57.0 [45.0;70.0]	0.741
<i>Kontrastmittel (ml)</i>	110.0 [90.0;140.0]	110.0 [90.0;140.0]	110.0 [90.0;137.8]	0.078

Strahlendosis (Gy)	2771.0 [1544.0;4732.0]	3332.5 [1876.0;5577.5]	2362.0 [1357.0;3982.0]	<0.001
Durchleuchtungszeit (s)	10.6 [8.1;15.1]	10.8 [8.2;15.1]	10.5 [8.0;15.2]	0.685
ECMO	9 (0.4%)	5 (0.4%)	4 (0.3%)	0.752
Prozedurale Ergebnisse und Komplikationen				
Misslungener Zugang	6 (0,3%)	3 (0,3%)	3 (0,3%)	1.000
Strukturelle Komplikation				
Ventrikelruptur	1 (<0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1.000
Aortenwurzelruptur	9 (0.4%)	5 (0.4%)	4 (0.3%)	0.751
Aortendissektion	8 (0.4%)	3 (0.3%)	5 (0.4%)	0.726
Perikardtamponade	13 (0.6%)	5 (0.4%)	8 (0.7%)	0.600
Koronare Schädigung	14 (0.6%)	6 (0.5%)	8 (0.7%)	0.810
Prozeduraler Tod	16 (0.7%)	4 (0.4%)	12 (1.0%)	0.086
Konversion zu Sternotomie	17 (0.7%)	8 (0.7%)	9 (0.8%)	1.000
Embolisation	33 (1.5%)	11 (1.0%)	22 (1.9%)	0.090

Abkürzungen: ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung, Gy = Gray, min = Minuten, ml = Milliliter, s = Sekunden.

Die intrahospitale Mortalität unterschied sich nicht signifikant (2,7% vs. 3,2%, $p=0,580$). Männlichen Patienten musste häufiger postinterventionell ein Schrittmacher implantiert werden (14,5% vs. 10,2%, $p=0,002$). Schwere Blutungen traten bei 27,8% der Männer und bei 36,0% der Frauen auf ($p<0,001$). Prä- und postinterventionelle sowie minimale Hämoglobinwerte lagen im männlichen Kollektiv signifikant über denen des weiblichen (jeweils $p<0,001$), ebenso wie die Höhe des Hämoglobinabfalls ($p=0,001$). Auch EKs wurden Männern anschließend seltener transfundiert (12,6% vs. 20,2%, $p<0,001$). Weitere Parameter wie Schlaganfälle, Nierenschädigungen und Dialyseeinleitungen postinterventionell wiesen in der Analyse keine geschlechtsspezifischen Unterschiede auf (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Geschlechtsspezifische postprozedurale Daten

	Gesamt n=2305	Männer n=1144	Frauen n=1161	p-Wert
Intrahospitale Mortalität	68 (3.0%)	31 (2.7%)	37 (3.2%)	0.580
Myokardinfarkt	34 (1.5%)	17 (1.5%)	17 (1.5%)	1.000
Schlaganfall (gesamt)	68 (3.0%)	28 (2.4%)	40 (3.4%)	0.196

<i>Schwere Nierenschädigung¹</i>	60 (2.6%)	30 (2.6%)	30 (2.6%)	1.000
<i>Dialyseeinleitung</i>	31 (1.3%)	12 (1.0%)	19 (1.6%)	0.297
<i>Schrittmacherimplantation</i>	285 (12.4%)	166 (14.5%)	119 (10.2%)	0.002
<i>Schwere Blutung²</i>	736 (31.9%)	318 (27.8%)	418 (36.0%)	<0.001
<i>Hämoglobin, präinterventionell (g/dl)</i>	12.3 [11.0;13.4]	12.8 [11.5;13.9]	11.9 [10.8;12.9]	<0.001
<i>Hämoglobin, minimal (g/dl)</i>	9.9 [8.4;11.2]	10.4 [8.9;11.6]	9.4 [8.1;10.6]	<0.001
<i>Hämoglobin, Entlassung (g/dl)</i>	10.8 [9.6;12.0]	11.2 [9.9;12.5]	10.5 [9.5;11.5]	<0.001
<i>Hämoglobinabfall</i>	2.2 [1.5;3.0]	2.1 [1.4;2.9]	2.2 [1.5;3.2]	0.001
<i>EK-Transfusion</i>	378 (16.4%)	144 (12.6%)	234 (20.2%)	<0.001
<i>FFP-Transfusion</i>	52 (2.3%)	26 (2.3%)	26 (2.3%)	1.000
<i>Blutung nach VARC-3</i>				
<i>Keine</i>	1466 (63.6%)	785 (68.6%)	681 (58.7%)	
<i>Typ 1</i>	103 (4.5%)	41 (3.6%)	62 (5.3%)	
<i>Typ 2</i>	520 (22.6%)	230 (20.1%)	290 (25.0%)	
<i>Type 3</i>	206 (8.9%)	82 (7.2%)	124 (10.7%)	
<i>Type 4</i>	10 (0.4%)	6 (0.5%)	4 (0.3%)	

Abkürzungen: EK = Erythrozytenkonzentrat, FFP = Fresh Frozen Plasma, g/dl = Gramm pro Deziliter, VARC-3 = 3. Fassung des Konsensusberichtes des Valve Academic Research Consortiums.

Anmerkungen: ¹Schwere Nierenschädigung = Stadium II-III nach AKIN. ²Schwere Blutung = Blutung \geq Typ 2 nach VARC-3.

4.4 30-Tage-Ergebnis

In der Mortalitätsrate nach 30 Tagen ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. In der TF-Gruppe verstarben nach Analyse der Rohdaten 82 Patienten (3,7%), in der TS-Gruppe verstarb innerhalb dieses Follow-Up-Zeitraums ein Patient (2,1%, $p=1,000$).

Hinsichtlich des kombinierten Endpunktes der frühen Sicherheit gab es keine signifikanten Unterschiede (59,3% vs. 71,4%, $p=0,117$). Ein Prothesenerfolg nach 30 Tagen wurde bei 77,4% in der TF-Gruppe und bei 83,7% in der TS-Gruppe verzeichnet ($p=0,385$). Die Endpunkte nach 30 Tagen sind in Tabelle 16 aufgezeigt.

Tabelle 16: 30-Tage-Ergebnis

	Gesamt n=2305	TF n=2256	TS n=49	p-Wert
30-Tage-Mortalität	83 (3.7%)	82 (3.7%)	1 (2.1%)	1.000
Prothesenerfolg	1787 (77.5%)	1746 (77.4%)	41 (83.7%)	0.385
Kombinierter Sicherheitsendpunkt	1372 (59.5%)	1337 (59.3%)	35 (71.4%)	0.117

Abkürzungen: TF = transfemoral; TS = transsubclavial.

Anmerkungen: Definitionen gemäß VARC-3 (3. Fassung des Konsensusberichtes des Valve Academic Research Consortiums).

Nach Berechnung der Mortalität durch die Kaplan-Meier-Analyse (siehe Abbildung 10) zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven. Die 30-Tage Mortalität in der TF-Gruppe betrug 4.2% (95% KI 3.3-5.1%), in der TS-Gruppe 2.3% (95% KI 0.0-5.7%) ($p=0.531$). Bei einem Todesfall in der TS-Gruppe lag die „Number at risk“, also die Zahl der überlebenden Patienten, nach 30 Tagen bei 43. Im TF-Kollektiv betrug diese 1896. 260 Patienten wurden in dieser Analyse vor der Auswertung exkludiert.

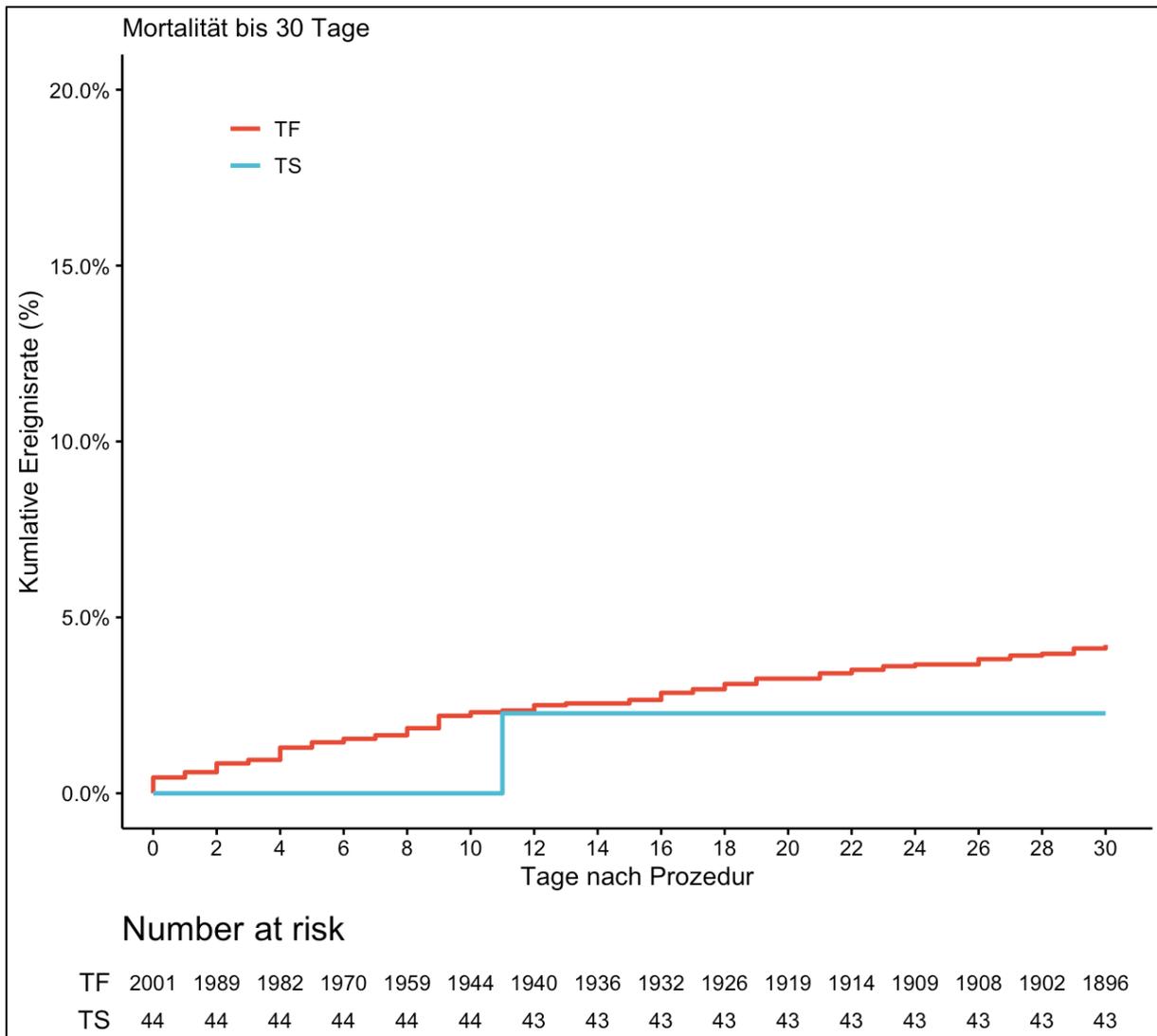


Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse bis 30 Tage¹

Abkürzungen: TF = transfemorale; TS = transsubclaviäre.

Anmerkungen: 1260 Patienten ausgeschlossen aufgrund fehlender Daten (Quote = 11.3%). Mortalität nach 30 Tagen (TF vs. TS): 4.2% (95% KI 3.3-5.1%) vs. 2.3% (95% KI 0.0-5.7%), $p=0.531$. Number at risk = Patienten unter Risiko (Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt leben).

4.5 Prädiktoren schwerer vaskulärer Komplikationen

In der Baseline-Analyse ergaben sich zunächst die folgenden Parameter als potenzielle Prädiktoren für schwere Gefäßkomplikationen: Alter, EuroSCORE II, weibliches Geschlecht, ein TS-Zugang, eine vorbestehende Dialyse, pAVK, die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), dualer antithrombozytärer Therapie (DAPT) oder OAK, starke Verkalkung der AK, höhergradiges Kinking der Beckenarterien und der Durchmesser der Iliofemoralarterien.

In der Univariaten-Analyse erhöhten das weibliche Geschlecht (OR 1,58; 95 % KI: 1,19-2,11; $p=0,001$), Dialyse (OR 2,32; 95% KI: 1,25-4,32; $p=0,014$) und eine DAPT (OR 1,03; 95% KI: 0,72-1,48; $p=0,854$) signifikant das Risiko, eine schwere vaskuläre Gefäßkomplikation zu erleiden.

In der Multivariaten-Analyse blieb das weibliche Geschlecht mit einer Odds Ratio von 1,59 (95% KI: 1,18-2,16; $p=0,002$) als Prädiktor signifikant. Auch eine Dialysepflichtigkeit erhöhte das Risiko mit einer Odds Ratio von 2,11 (95% KI: 1,08-4,11; $p=0,043$). Ein TS-Zugangsweg hatte schon in der univariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko von Gefäßkomplikationen ($p=0,264$).

4.6 Prädiktoren schwerer Blutungskomplikationen

Bezüglich schwergradiger Blutungskomplikationen (Typ 2-4) wurden aus der Baseline-Analyse die folgenden Parameter in die Univariate-Regressionsanalyse eingeschlossen: Alter, EuroSCORE II, weibliches Geschlecht, ein TS-Zugang, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, linksventrikuläre Funktion, Dialyse, pAVK, Einnahme gerinnungshemmender Medikamente, der Ausgangs-Hämoglobinwert, Kinking und Diameter der Beckenarterien, eine starke Verkalkung der Klappe sowie die Prothesenfläche. Bis auf das Alter, vorbestehende Dialyse, die Einnahme von ASS als Monotherapie, starker Verkalkung und starkes Kinking waren alle diese Parameter in der Univariaten-Regressionsanalyse signifikant.

Die Multivariate-Regressionsanalyse ergab, dass unter anderem die Einnahme einer DAPT bei Aufnahme (OR 1,31; 95% KI: 1,03-1,66; $p=0,028$), das weibliche Geschlecht (OR 1,55; 95% KI: 1,21-1,98; $p<0,001$) und eine arterielle Hypertonie (OR 1,82; 95% KI: 1,22-2,71; $p=0,002$) das Risiko für eine schwere Blutung steigerten. In dieser Analyse hatte insbesondere auch der TS-Zugangsweg mit einer OR von 2,42 (95% KI: 1,27-4,62; $p=0,007$) einen signifikanten Einfluss auf das Blutungsrisiko.

4.7 Distal-transaxilläres Vorgehen

Wie zuvor beschrieben beinhalten die Daten der TS-Gruppe vier Eingriffe, die nicht infraclaviculär, sondern via Präparation im Bereich der Axilla erfolgten. Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine separate statistische Auswertung nicht sinnvoll. Eine nähere Auseinandersetzung mit diesem Verfahren erfolgt additiv im Diskussionsteil.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Folgende wichtige Ergebnisse konnten entsprechend der Zielstellung aus der Datenanalyse gewonnen werden:

- Bezüglich der Durchführbarkeit bestanden keine Unterschiede zwischen der TS- und TF-TAVI im Sinne eines erreichten technischen Erfolgs.
- Gefäßkomplikationen traten in keiner Gruppe signifikant häufiger auf. Als Prädiktoren für schwere Gefäßkomplikationen stellten sich eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit und das weibliche Geschlecht heraus.
- Bezüglich der Blutungsereignisse war die TS-Implantation mit deutlich schlechteren Ergebnissen verbunden als die TF. Nicht nur traten Blutungen häufiger auf, sondern verliefen auch schwerer und erforderten häufiger die Transfusion von EKs und Blutplasma. Die Patienten wiesen prä- und postinterventionell signifikant niedrigere Hämoglobin-Werte auf als die der TF-Vergleichsgruppe. Der TS-Zugangsweg bestätigte sich in diesem Fall als eindeutiger Prädiktor für Blutungen. Daneben prädisponierten auch hier das weibliche Geschlecht, außerdem die präinterventionelle Einnahme einer DAPT und eine arterielle Hypertonie für Blutungsereignisse. In diesem Punkt war die TS-TAVI der TF-TAVI also unterlegen.
- Beim primären Endpunkt der 30-Tage-Mortalität ließ sich zwischen der TS- und der TF-Gruppe kein Unterschied feststellen. In den kombinierten Endpunkten Prothesenerfolg nach 30 Tagen und dem frühen Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen bestanden keine statistisch signifikanten Abweichungen zwischen den Gruppen.

Darüber hinaus zeigten sich folgende Ergebnisse:

Die mittels TS-TAVI versorgten Patienten wiesen präinterventionell im Durchschnitt schwerere Vorerkrankungen und ein höheres operatives Risiko auf als die mittels TF-TAVI versorgten.

Hämodynamisch schnitten die TS eingebrachten Klappenprothesen in der echokardiographischen Kontrolle vorteilhafter ab. Die Druckgradienten über der Klappe ließen sich signifikant niedriger ableiten als nach TF-Implantation.

Höhergradige PVL wurden in der Gesamtpopulation selten nachgewiesen und zeigten in der statistischen Auswertung keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Schlaganfallrate unterschied sich zwischen den Gruppen ebenfalls nicht. Es bestanden keine signifikanten Differenzen in der Häufigkeit einer postoperativ neu aufgetretenen Schrittmacherpflicht. Die TS versorgten Patienten benötigten im Mittel eine längere intensivmedizinische und stationäre Versorgung. In der geschlechtsspezifischen Auswertung fielen sowohl in den Baseline-Charakteristika als auch in den postprozeduralen Ergebnissen signifikante Differenzen auf. Frauen besaßen eine signifikant geringere KÖF, höhere EF und einen niedrigeren Pmean. Die Blutungsereignisse betreffenden Parameter zeigten deutlich vorteilhaftere Ergebnisse im männlichen Kollektiv. Es kam bei weiblichen Patientinnen häufiger zu schweren Blutungsereignissen und zur Transfusionspflichtigkeit von EKs, Hämoglobinabfälle waren bei insgesamt niedrigeren Hämoglobin-Werten ausgeprägter.

5.2 Interpretation

Im Folgenden werden die Ergebnisse im Kontext des wissenschaftlichen Standes diskutiert.

5.2.1 Mortalität

Im betrachteten Patientenkollektiv konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des primären Endpunktes Mortalität beobachtet werden, weder im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes noch im folgenden 30-Tage-Zeitraum. Die Gesamtmortalität stieg in dieser Zeit von 3,0 auf 3,7% an. Während keiner der TS behandelten Patienten im Krankenhaus verstarb, trat im Verlauf der ersten 30 Tage ein Todesfall auf. Somit ist anzunehmen, dass die beiden Verfahren im Hinblick auf ihre Mortalität gleichwertig sind. Dies ist ein wichtiger Faktor in der Bewertung der Sicherheit und zur Entscheidungsfindung bezüglich alternativer Zugangswege. In der Literatur kommen alle betrachteten Vergleichsstudien zu einem vergleichbaren Ergebnis. Eine Metaanalyse von Zhan et al. erbrachte keinen signifikanten Unterschied nach 30 Tagen. Nach einem Jahr war der Unterschied ebenfalls nicht signifikant, prozentual lag die Rate in der TF-Gruppe jedoch niedriger (52). In einer größer angelegten Metaanalyse von Abusnina et al. bestätigte sich dieser Trend mit einer statistisch signifikant niedrigeren Mortalitätsrate nach einem Jahr nach TF-TAVI und ohne Unterschied nach 30 Tagen (53).

Wie bei sämtlichen schweren TAVI-Komplikationen ließ sich bezüglich der Mortalität in den vergangenen Jahren eine bedeutende Reduktion erkennen. Mauri et al. verglichen die 30-Tage-Mortalität zusätzlich stratifiziert nach Alter und STS-Score. Signifikant reduzierte sich die Mortalität zwischen 2013 und 2020 in den Gruppen der über 80-jährigen Patienten und in den Gruppen mit einem niedrigen (STS <4%) und mittleren (STS 4-8%) perioperativen Risiko. Neben der Behandlung jüngerer und gesünderer Patienten ist hier, wie bereits mehrfach erwähnt, die Verbesserung der Klappensysteme und die gestiegene Anwendererfahrung ein wesentlicher Faktor. Diese Entwicklung ist jedoch nicht uneingeschränkt auf das Kollektiv der Hochrisikopatienten zu übertragen. Entsprechend blieb bei einem hohen perioperativen Risiko die Rate an Todesfällen im 30-Tage-Zeitraum unverändert hoch (6,9% in 2020) (54).

Nicht nur in unserem Patientenkollektiv wiesen TS behandelte Patienten ein bedeutend höheres operatives Risiko auf (31, 55). Erkrankungen wie eine pAVK, die einen alternativen Zugangsweg erforderlich machen, erhöhen per se das Risiko in der Berechnung des Scores. Ungeachtet vaskulärer Komplikationen wurde allein eine pAVK bereits als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei einer TAVI identifiziert. Die entsprechende Auswertung des deutschen TAVI-Registers von 2012 bezog sich auf ein Patientenkollektiv, das zu 86% mittels TF- und zu 3% mittels TS-TAVI behandelt wurde (56). Dass die Mortalität in diesem Kollektiv trotzdem die der TF-Gruppe nicht übersteigt, ist daher ein zusätzlicher Indikator für die Sicherheit des TS-Zugangsweges. Passend dazu konnte in einer Vergleichsstudie zwischen dem TF- und TS-Zugangsweges des Deutschen Herzzentrums München von Muensterer et al. 2013 der Zugangsweg nicht als Prädiktor für die 30-Tage-Mortalität identifiziert werden (57).

5.2.2 Blutungsereignisse

Die sich aus den vorliegenden Daten ergebende These ist, dass sich die TS- der TF-TAVI im Hinblick auf Blutungskomplikationen als unterlegen erweist.

Nicht nur war zu beobachten, dass höhergradige Blutungen signifikant häufiger nach TS-TAVI auftraten, auch die prä- und postinterventionellen Hämoglobinwerte waren niedriger und die Transfusionsraten höher. Am ehesten lässt sich dies durch die größere Invasivität und damit einhergehend die größerer Wundfläche nach TS-TAVI erklären. Der allgemeine Vergleich zu anderen Publikationen ist aufgrund einer fehlenden einheitlichen Bewertung nach VARC-3 nur eingeschränkt möglich.

2011 werteten Moynagh et al. retrospektiv 288 Fälle aus, die in verschiedenen Zentren in Großbritannien und Irland zu 11,8% über einen TS- und zu 88,2% über einen TF-Zugang behandelt worden waren. Vergleichbar mit den vorliegenden Daten bestand als einziger bezüglich Blutungsereignissen untersuchter Parameter eine deutlich erhöhte Transfusionspflichtigkeit nach TS-TAVI (37,1 vs. 18,6%) (55).

2011 zeigten frühe Registerdaten aus Frankreich mit einer Gesamtfallzahl von 244 Patienten, von denen nur zwölf mit einer TS-TAVI versorgt wurden, dass 83,3% (n=10/12) eine Transfusion von einem oder mehr EKs benötigten. Im Gegensatz dazu wurden nur knapp 11% aller TF behandelten Patienten transfusionspflichtig. In der gleichen Auswertung wurden die Ergebnisse der TA-TAVI, die zu diesem Zeitpunkt

noch fast 30% der Eingriffe ausmachte, betrachtet. Bei dieser betrug die Transfusionsrate nur 27,4% (58). Anzunehmende Gründe hierfür sind zum einen der erhöhte Blutverlust im Rahmen einer TS-Klappenimplantation mit Präparation im Vergleich zur deutlich häufigeren Direktpunktion bei der TF-Implantation. Zum anderen könnte die Schwere der Vorerkrankungen im TS-Patientenkollektiv eine Erklärung sein, was sich beispielsweise in den niedrigeren Ausgangshämoglobinwerten widerspiegelt.

Nicht alle publizierten Studien kommen diesbezüglich zum gleichen Ergebnis. 2012 veröffentlichten Petronio et al. eine Studie, die das Outcome der TS- und TF-TAVI über einen Zeitraum von zwei Jahren auf der Grundlage des italienischen CoreValve-Registers verglich. Abweichend von den vorgestellten Daten traten Blutungskomplikationen in der TS-Gruppe nicht häufiger auf. Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Rate schwerer Blutungen in der TF-Gruppe mit 30,5% nicht unerheblich war (59). Die Klappensysteme wurden seither für den TF-, nicht aber explizit den TS-Zugang adaptiert. Durch die seither gesunkenen TF-Blutungskomplikationen könnte die Diskrepanz zwischen beiden Gruppen ebenfalls zum Teil erklärt werden (54). Weiterhin wendeten Petronio et al. ein Propensity Score Matching an, sodass sich bezogen auf die Baseline-Parameter ein vergleichbares Kollektiv ergab. Der Einfluss von Faktoren, die für Blutungen prädisponieren, könnte durch diese Methode reduziert worden sein.

2018 veröffentlichten Gleason et al. eine Auswertung der CoreValve US Pivotal Trial and Continued Access Study, in die über 3600 Patienten mit einem hohen oder extrem hohen operativen Risiko eingeschlossen wurden. Hier wurden 202 TS-TAVI-Fälle entsprechenden TF-TAVI-Fällen nach Propensity Matching gegenübergestellt. Hinsichtlich der Blutungsereignisse bestanden keine signifikanten Unterschiede, weder bei lebensbedrohlichen oder Blutungen mit Folgeschäden (Disabling Bleedings) noch bei schweren Blutungen (Major Bleedings). Numerisch traten jeweils mehr Ereignisse in der TS-Gruppe auf (23 vs. 21 lebensbedrohliche Blutungen, 56 vs. 46 schwere Blutungen) (60).

In Daten aus dem Deutschen Herzzentrum München war zwischen 2007 und 2011 ebenfalls kein Unterschied in lebensbedrohlichen Blutungsereignissen nachweisbar. Hier lag die Rate in der TF-Gruppe bei 5% (n=15), in der TS-Gruppe bei 2,5% (n=1). Mehrere Metaanalysen bestätigten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich schwerer oder lebensbedrohlicher Blutungen zwischen der TS- und TF-TAVI (52, 61,

62). Zuletzt kamen 2022 Abusnina et al. zur gleichen Erkenntnis, nachdem sie 21 Studien mit einer Patientenzahl von insgesamt über 75.000 systematisch ausgewertet hatten (53).

Bei der Analyse der hier vorliegenden Daten fällt auf, dass bei der TS-TAVI insbesondere Blutungen vom Typ 2 häufiger auftraten, die Unterschiede bei Typ-3-Blutungen fielen mit 14,3% (TS) beim TS- zu 8,8% beim TF-Zugangsweg geringer aus. Zum Tod führende Blutungen (Typ 4) kamen in der TS-Gruppe nicht vor. Ebenfalls übersetzten sich die vermehrten Blutungsereignisse nicht in eine erhöhte Mortalität. Insofern kann diskutiert werden, ob die vermehrten Blutungsereignisse eine große klinische Relevanz besitzen. Ebenfalls sollte die Frage gestellt werden, ob die VARC-Kriterien bei Betrachtung dieses alternativen Zugangsweges bezüglich der Blutungsparameter nicht permissiver interpretiert werden könnten. Als höhergradige Blutungen wurden hier alle Ereignisse ab Typ 2 eingruppiert. Die VARC-Kriterien wurden im Laufe der Jahre angepasst, während die TF-Implantation mittels perkutaner Punktion sich zunehmend durchsetzte. In Anbetracht dessen kann diskutiert werden, ob man die Kriterien ebenso auf eine Methode, die eine gefäßchirurgische Präparation beinhaltet, anwenden kann.

Aufgrund des offenen Eingriffs ist allgemein davon auszugehen, dass ein unvermeidbarer, zumindest geringer Blutverlust entsteht. Tendenziell würden die Blutungskriterien so schneller erreicht. Hinzu kommt, dass in der eigenen Auswertung ein geringerer präoperativer Hämoglobinwert auffiel. Dies führt selbst bei geringen Blutverlusten dazu, dass die Transfusionsschwelle schneller überschritten wird und die Blutung damit als eine Typ-2-Blutung gewertet werden muss. In der Veröffentlichung der VARC-Kriterien werden Empfehlungen zur vergleichenden Betrachtung von Blutungskomplikationen ausgesprochen. So wird es dort als angemessen bezeichnet, in Studien, bei denen die Kontrollgruppe einer chirurgischen Therapie unterzogen wird, nur Blutungen vom Typ 3 oder Typ 4 zum Vergleich heranzuziehen. Es kann argumentiert werden, bereits verhältnismäßig kleine operative Eingriffe wie eine Gefäßpräparation unter diese Empfehlung zu fassen. Unterstützt wird diese Annahme beispielsweise durch Daten der TRANSAX-Studie von 2021. Hier wurden retrospektiv 75 Fälle untersucht, in denen Acurate-Prothesen von TAX bzw. TS eingebracht wurden. Hierbei wurde die Punktionsstelle in 90,6% aller Fälle perkutan mittels eines Verschlusssystems verschlossen. Verglichen wurde das Ergebnis unter anderem in Bezug darauf, ob die Arterie perkutan punktiert oder chirurgisch präpariert wurde.

Bezüglich Blutungsereignissen war hier kein signifikanter Unterschied sichtbar. Jedoch wurden insgesamt nur sieben der Patienten mittels chirurgischer Vorpräparation behandelt, sodass die Fallzahl hier gering ausfiel (63).

Im Rahmen der eigenen Regressionsanalyse fiel die TS-TAVI klar als Prädiktor für Blutungsereignisse auf. Die weiteren Prädiktoren im Sinne einer periinterventionellen DAPT sowie einer arteriellen Hypertonie lassen sich durch verlängerte Blutungszeiten sowie durch eine vermehrte Gewebepfusion plausibel erklären. Der Einflussfaktor des weiblichen Geschlechts wird in einem späteren Kapitel näher erläutert.

Es lässt sich zusammenfassen, dass unter Berücksichtigung obiger Argumente generell nicht von einer Unterlegenheit der TS-TAVI hinsichtlich Blutungsereignissen auszugehen ist. In den vorgestellten Daten traten zwar vermehrt Blutungen auf, diese besaßen jedoch keine Prognoserelevanz. Gegebenenfalls könnte eine vermehrte sonographisch gesteuerte Direktpunktion auch im Bereich der Arteria subclavia ein entscheidender Faktor sein, Blutungskomplikationen in Zukunft zu reduzieren (64).

5.2.3 Gefäßkomplikationen

Bezüglich des primären Endpunktes der vaskulären Komplikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man generell die Inzidenz von Gefäßkomplikationen bei TAVI-Prozeduren, ist ein klarer Abwärtstrend in den letzten Jahren zu erkennen. Eine multizentrische Studie zur Entwicklung der Patientencharakteristika, Risikoprofile und Ergebnisse mit 15344 eingeschlossenen Patienten zeigte eine deutliche Reduktion vaskulärer Komplikationen. Lag die Rate 2013 noch bei circa 20,7%, sank sie bis 2020 auf einen Anteil von 13,8% (54). Hierfür kann insbesondere die stetige Verkleinerung und Verbesserung der Implantations- und Verschlussysteme sowie die zunehmende Erfahrung der Interventionalisten und Interventionalisten verantwortlich gemacht werden.

Zunächst ist wichtig zu erwähnen, dass der TS-Zugang fast ausschließlich bei Patienten mit bekannten Stenosen oder schweren Kalzifizierungen im Bereich des TF-Zugangsweges gewählt wird. Entsprechend besteht bei allen vergleichenden Betrachtungen eine Vorselektion der Patienten und somit eine eingeschränkte Vergleichbarkeit. Ergebnisse anderer Autoren bestätigen die These, dass die TS- der TF-TAVI im Hinblick auf Gefäßkomplikationen nicht unterlegen ist. Weder im italienischen CoreValve-Register oder der oben erwähnten Studie des Herzzentrums

in München, noch in britischen und irischen Registerdaten oder der amerikanischen CoreValve-Studie von Gleason et al. bestanden Hinweise auf einen Vorteil einer Implantationsweise. Numerisch traten in den verschiedenen Zentren in Großbritannien und Irland sowie im UK-Register sogar weniger Gefäßkomplikationen in der TS-Gruppe auf (31, 57, 59, 65).

Anselmi et al. beschrieben mit 1,6% zu 8,8% signifikant weniger vaskuläre Komplikationen bei der TS-TAVI, ohne eine nähere Spezifizierung der Komplikationsschwere (66). 2020 fiel die Bewertung von schweren Gefäßkomplikationen in einer Metaanalyse von Al-Balah et al. ebenfalls signifikant zugunsten der TS-TAVI aus (61). Weitere Metaanalysen kamen zu dem Ergebnis, dass zwischen dem TF- und TS-Zugangsweg keine Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit vaskulärer Ereignisse bestehen (52, 53, 61).

Ob primär chirurgische Präparationen oder direkte Gefäßpunktionen gewählt wurden, wurde nicht immer transparent spezifiziert. Diese Unterscheidung wurde in der TRANSAX-Studie jedoch speziell untersucht, wenn auch nicht mit einem spezifischen TF-Ergebnis verglichen. Hier wurden 90,6% der TAVIs per Direktpunktion (n=68) und 9,4% mittels gefäßchirurgischer Präparation (n=7) implantiert. Nach chirurgischer Präparation lag die Rate schwerer Gefäßkomplikationen mit 42,9% gegenüber 11,9% bei perkutanem Verschluss deutlich höher. Dies war am jedoch ehesten bedingt durch die niedrige Fallzahl der Gruppe und ist somit nur eingeschränkt beurteilbar.

Bei sieben Patienten, die alle zuvor über einen perkutanen Zugang behandelt wurden, erfolgte eine notfallmäßige Versorgung mittels Gefäßstenting (10,3%). Im gesamten Kollektiv lag die Rate an schweren vaskulären Komplikationen bei 14,7% und somit vergleichbar hoch wie in den hier vorgestellten Ergebnissen (14,3% bei TS-TAVI trotz ausschließlich chirurgischer Präparation) (63). Auch 2017 zeigte eine Arbeit von Schäfer et al., dass bei perkutaner Punktion in über 10% der Fälle eine Stentimplantation erforderlich wurde (64). Diese nicht unerhebliche Rate sollte in der Bewertung einer optimalen Durchführung ebenfalls Beachtung finden. Die Annahme, dass die TS-Implantation nicht mit häufigeren vaskulären Komplikationen einhergeht als die TF-TAVI, wird ebenfalls gestützt durch die Ergebnisse der Regressionsanalyse. Auch hier besaß ein TS-Zugangsweg keinen prädiktiven Einfluss.

5.2.4 Einfluss des weiblichen Geschlechts auf Blutungs- und Gefäßkomplikationen

Bei der Bewertung der geschlechtsspezifischen Auswertung fallen signifikante Unterschiede zwischen dem männlichen und weiblichen Patientenkollektiv auf. In der Baseline-Analyse unterschieden sich die computertomographischen sowie echokardiographischen Kriterien zwischen den Geschlechtern deutlich. Insbesondere in Bezug auf Blutungsereignisse bestand ein klares Ungleichgewicht zulasten der weiblichen Patientinnen. In der Regressionsanalyse bestätigte sich, dass das weibliche Geschlecht sowohl für Blutungs- als auch für Gefäßkomplikationen als unabhängiger Prädiktor verstärkend wirkte, obwohl sich die Prozeduren in ihrer Planung und dem Ablauf nicht unterschieden.

Es zeichnet sich in vielen Fachbereichen der Medizin und Pharmakologie zunehmend ab, dass bedeutsame Geschlechterunterschiede bestehen. Dieser Umstand lässt sich auch in der Kardiologie beobachten.

Betrachtet man die AS, beginnen die Unterschiede bereits bei den Diagnosekriterien. Während es noch keine geschlechtsspezifischen Empfehlungen zur Grenze für eine hochgradige AS gibt, lassen sich deutliche hämodynamische und morphologische Differenzen sowie Unterschiede im Krankheitsverlauf beobachten. Frauen besitzen im Vergleich zu Männern signifikant kleinere Körperoberflächen, mittlere Gradienten, maximale Flussgeschwindigkeiten und Schlagvolumina. Bei ihnen werden anhand der regulären Diagnosekriterien P_{mean} , V_{max} und KÖF häufiger low-flow-low-gradient-AS diagnostiziert. Legt man jedoch indizierte Parameter wie die KÖF bezogen auf die Körperoberfläche als Cut-Off für eine hochgradige AS zugrunde, sinken die Unterschiede in der Höhe der Gradienten.

Schreitet die Erkrankung fort, zeigen Männer eine raschere Verschlechterung der Schlagvolumina und EF. Insgesamt kann von einer anderen Hämodynamik zwischen den Geschlechtern ausgegangen werden (67).

Morphologisch kalzifizieren die AK männlicher Patienten stärker als die weiblicher Patientinnen (68). Bei Frauen wird die Stenosierung häufiger durch eine Fibrosierung begünstigt (69).

In den hier vorgestellten Daten bestätigten sich größtenteils die eben genannten Unterschiede, mit Ausnahme der bei Frauen im Vergleich erhöhten P_{mean} -Werte. Der

Kalk-Score nach Agatston lag beispielsweise deutlich unterhalb dem Durchschnitt der männlichen Patienten.

Somit werden prinzipiell zwei verschiedene Populationen gemeinsam betrachtet. Bezüglich des Krankheitsverlaufes ließ sich zeigen, dass Frauen mit AS eine schlechtere Prognose als Männer besitzen, wenn sie jedoch behandelt werden, ein besseres Ergebnis (70, 71). In der Kurzzeitmortalität gab es in einer großen Metaanalyse von Parikh et al. keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, in der Langzeitmortalität schnitten Frauen besser ab (72).

Die in dieser Arbeit präsentierten Daten bezogen auf Blutungs- und Gefäßkomplikationen fügen sich insgesamt gut in den aktuellen Forschungsstand ein. In der 2023 vorgestellten Antiplatelet Therapy for Patients undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation Subanalysis (POPular TAVI) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie untersucht, ob eine Thrombozytenaggregationsinhibition oder OAK-Therapie einen Einfluss auf ischämische oder Blutungskomplikationen nach TAVI haben. Die Ergebnisse wurden nach Geschlecht stratifiziert. Hier konnte gezeigt werden, dass Blutungsereignisse zwischen Männern und Frauen insgesamt ähnlich häufig auftraten, Frauen jedoch häufiger von schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen betroffen waren. Dies traf insbesondere auf diejenigen Frauen zu, die mit ASS vorbehandelt waren. Auffällig war, im Gegensatz dazu, die bei Männern nicht erhöhte Blutungsrate unter ASS-Therapie. Die erhöhte Rate an schweren oder lebensbedrohlichen Blutungen wurde vordergründig durch Zugangswegblutungen verursacht (73).

Nicht nur bei der TAVI, sondern auch im Rahmen des akuten Koronarsyndroms werden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Schon 2003 konnte bei Frauen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Gefäßkomplikationen nach akutem Koronarsyndrom festgestellt werden. Das weibliche Geschlecht stellte sich ebenfalls in einer Studie zu mit Prasugrel behandelten Nicht-ST-Hebungsinfarkt-Patienten als starker Prädiktor für Blutungskomplikationen und Gefäßkomplikationen heraus (74, 75)

Für diese schlechteren Outcomes von Patientinnen in Bezug auf Blutungs- und Gefäßkomplikationen sind verschiedene Ursachen zu diskutieren. Einerseits ist der Ausgangshämoglobinwert im weiblichen Kollektiv niedriger als im männlichen (75). Andererseits könnte der bei Frauen geringere Gefäßdiameter für Gefäßverletzungen prädisponieren. Neben diesen anatomischen und physiologischen bestehen zudem Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung von Medikamenten zwischen den

Geschlechtern. Hier sind geringere Body Mass Indices, Muskelmasse und damit geringere GFR als Einflussfaktoren der Metabolisierung und Wirkung von Medikamenten bedeutsam (76).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass verschiedene Faktoren die Blutungs- und Gefäßkomplikationen bei Frauen erhöhen. Betrachtet man das längerfristige Outcome, wird hierdurch jedoch kein Überlebensnachteil generiert.

Amat-Santos et al. diskutierten in ihrer Metaanalyse von 2017 die TS-Implantation als möglicherweise speziell für Frauen vorteilhafte Methode. Hier war der Anteil weiblicher Patienten im TS-Kollektiv niedriger. Aufgrund der geringeren, häufig grenzwertig kleinen Femoralgefäßdiameter wurde jedoch die großlumigere und elastischer aufgebaute Arteria subclavia als potenziell günstiger Zugang beschrieben (62). Auch hier bedarf es in Zukunft genauerer geschlechtsspezifischer Forschung.

Da momentan vor allem deskriptive Daten zu Geschlechterunterschieden vorliegen, können generelle Empfehlungen zu einer geschlechtsspezifischen Behandlung oder adaptierten Diagnosekriterien trotz der teilweise gravierenden Differenzen aktuell nicht ausgesprochen werden. Eine Ausnahme stellt der Kalk-Score dar. Aufgrund des Umstandes, dass Frauen bereits bei geringerer Kalklast, die als treibende Kraft hinter der hämodynamischen Veränderung bei AS angesehen wird, hochgradige Stenosen entwickeln, wurden bereits geschlechtsspezifische Grenzwerte für den Kalk-Score etabliert (49). Es ist vorstellbar, dass eine differenzierte Bewertungsmöglichkeit wie diese in Zukunft auch für weitere Diagnosekriterien geschaffen werden kann.

Aktuell werden beispielsweise in der RHEIA-Studie (Randomized Research in Women All Comers with Aortic Stenosis) erstmalig TAVI-Ergebnisse eines rein weiblichen Patientenkollektivs in einer prospektiven, randomisierten Studie untersucht (77).

5.2.5 Prozedurales Vorgehen

In diesem Kapitel sollen die Rahmenbedingungen während der Eingriffe und deren Einflüsse auf das Prozedurergebnis diskutiert werden.

In allen hier beschriebenen Fällen erfolgte die TS-Implantation der Klappenprothesen unter Intubationsnarkose und nach chirurgischer Gefäßpräparation. So konnten die Operateure am Schluss unter Sicht einen Gefäßverschluss durchführen. TF-TAVIs hingegen wurden hier nur in Ausnahmefällen unter Intubationsnarkose durchgeführt.

Die Patienten wurden perioperativ mit großlumigen Venenzugängen sowie Sauerstoffgabe versorgt und notwendigenfalls leicht sediert.

2012 wurde erstmals die Möglichkeit einer direkten perkutanen Punktion der Arteria subclavia beschrieben. Die Autoren bewerteten das Verfahren als gut durchführbar und sicher mit guten Verschlussraten in Abhängigkeit des verwendeten Verschlusssystems (35).

Die bereits oben erwähnten Daten der TRANSAX-Studie deuten darauf hin, dass sich die perkutane Herangehensweise nicht nur in Bezug auf Gefäßkomplikationen, sondern auch prozedural als vorteilhaft erweisen könnte. Nur 4,8% der Eingriffe wurden in Intubationsnarkose vorgenommen, 95,2% in bewusstseinsershaltender Sedierung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass dieser minimal-invasive Eingriff gut durchführbar ist und mit 96% eine sehr hohe prozedurale Erfolgsquote aufweist (63).

In Zukunft von der Intubationsnarkose als Standardverfahren abzurücken und, sofern vertretbar, eine lokalanästhetisches Verfahren zu bevorzugen, wäre insbesondere für die insgesamt stärker vorerkrankten TS versorgten Patienten von Vorteil. Die Kreislaufbelastung sowie das Delirrisiko reduzieren sich, wenn auf eine Intubationsnarkose verzichtet werden kann (78). Die signifikant höhere Rate der COPD im TS-Patientenkollektiv ist ein weiteres Argument, eine perkutane Punktion unter Sedierung einer Freipräparation unter Intubationsnarkose vorzuziehen. Das Anästhesierisiko steigt bei Vorliegen einer COPD an, weshalb bei dieser Patientengruppe in der Regel die Vermeidung einer invasiven Beatmung angestrebt wird (79). Eine wahrscheinliche Erklärung für die erhöhten COPD-Raten im Patientenkollektiv ist ein erhöhter Nikotinabusus. Dieser führt sowohl zu pulmonalen als auch vaskulären Schädigungen, sodass ein Nikotinabusus für die COPD und die pAVK als gemeinsamer Risikofaktor prädisponiert. In der Auswertung der Registerdaten aus Großbritannien von Fröhlich et al. sowie im CoreValve United States Pivotal Trial von Gleason et al. wurden höhere Raten an Patienten mit einem Nikotinabusus beschrieben (31, 65).

Die statistische Auswertung zeigt eine deutlich längere Eingriffszeit bei der TS- als bei der TF-TAVI, was sich auch in Metaanalysen demonstrieren ließ (53, 61). Erklärt werden kann dieses Ergebnis zum einen durch die erforderliche Präparationszeit zur Freilegung der Arteria subclavia. Dem gegenüber steht in der Regel eine perkutane Punktion der Arteria femoralis. Die längere Implantationsdauer könnte möglicherweise

durch ungewohnte Position des Anwenders und die insgesamt geringere Erfahrung mit dem Verfahren erklärt werden. Die anatomischen Gegebenheiten führen dazu, dass das Einbringen der Katheter und die Klappenimplantation über kürzere Wege und einen anderen Winkel erfolgen müssen als bei der TF-TAVI.

Analog hierzu wurde ebenfalls eine durchschnittlich drei Minuten längere Durchleuchtungsdauer bei der TS-TAVI beobachtet. Somit sind zum einen die Patienten, aber auch die Implantateure der Röntgenstrahlung länger ausgesetzt. Aufgrund möglicher gesundheitlicher Schäden infolge einer vermehrten Exposition gegenüber Röntgenstrahlen stellt dies einen Nachteil der Methode dar. Verstärkend wirkt hier, dass positionsbedingt der Strahlenschutz der Mitarbeitenden bei der TS-TAVI nicht im gleichen Maße möglich ist wie bei der TF-TAVI. Da die Implantateure hierbei auf Höhe des Patientenoberkörpers stehen, besteht nur eine kurze räumliche Distanz zur Strahlenquelle, die sich unmittelbar oberhalb des Thorax befindet. Eine Abschirmung durch Bleischutzwände, die bei der TF-TAVI zusätzlich zur Röntgenschutzkleidung standardmäßig eingesetzt wird, ist nur eingeschränkt möglich. Insgesamt bestehen hinsichtlich der Durchführung und prozeduralen Umstände also mehrere Vorteile aufseiten der TF-TAVI, die sich jedoch nicht in ein primär schlechteres Ergebnis für den Patienten übersetzen.

5.2.6 Technischer Erfolg und Prothesenerfolg

Der technische Erfolg bemisst sich neben dem Überleben des Eingriffes an einer erfolgreichen Implantation der Klappe, keiner Notwendigkeit eines VinV-Vorgehens bei inkorrekt platzierter Klappe sowie keiner akuten operativen Intervention.

Ein Prothesenerfolg erfordert zusätzlich ein Nichteintreten von Tod in den ersten 30 Tagen, keine prothesen- oder zugangsbezogene Operation und eine regelrechte Klappenfunktion postinterventionell. Allgemein sollte erwähnt werden, dass in der bestehenden Literatur die Endpunkte eines technischen oder Prothesenerfolgs (nach VARC-3) nicht konsequent beschrieben oder getrennt ausgewertet wurden. Insofern ist eine einheitliche Beurteilung erschwert. Ein gelegentlich verwendeter Endpunkt war ein prozeduraler Erfolg (nach VARC-2), der im Wesentlichen im Sinne eines technischen Erfolgs zu verstehen ist.

Beide Endpunkte unterschieden sich in den vorgestellten Daten nicht signifikant, sodass eine Gleichwertigkeit der beiden Verfahren angenommen werden kann. Diese

Annahme wird durch die bestehende Literatur gestützt. In allen betrachteten Auswertungen waren die prozeduralen Ergebnisse ähnlich vorteilhaft wie in den hier ausgewerteten Daten. Schon 2011 lag der prozedurale Erfolg bei Moynagh et al. bei der TS-Implantation bei 100% und beim TF-Verfahren bei 97,2%. Die Klappenpositionierung gelang beim TS-Zugang signifikant häufiger als beim TF-Zugang (55).

Unter anderem bestätigte 2022 die Metaanalyse von Abusnina et al. mit 21 eingeschlossenen Studien eine ähnliche Erfolgsrate hinsichtlich des prozeduralen Gelingens. Lediglich eine Konversion zur Sternotomie war hier bei der TF-TAVI signifikant seltener erforderlich (53).

Beim Prothesenerfolg zeichnen die vorhandenen Analysen ein ähnliches Bild. Beispielsweise war bei Petronio et al. der Prothesenerfolg in beiden Gruppen mit über 95% sehr hoch (59). Ebenso konnte bei Analysen, die das Ergebnis zwischen TS- und TF-TAVI bei Verwendung von Sapien-3- oder Portico-Prothesen verglichen, kein Unterschied im Prothesenerfolg festgestellt werden (80, 81).

Diese Ergebnisse sind insofern bemerkenswert, als sie unter dem Umstand eines Ungleichgewichtes zwischen TS- und TF-TAVI zu bewerten sind. Es konnte klar gezeigt werden, dass es eine starke Korrelation zwischen der Durchführungshäufigkeit der TAVI und dem klinischen Outcome gibt (82). Dieser Effekt lässt sich am ehesten durch eine Lernkurve im Sinne einer zunehmenden Routine aller beteiligten Personen erklären.

Aufgrund der Vorherrschaft der TF-TAVI besteht hier mit Abstand die meiste Erfahrung, sodass die Komplikationsraten stetig gesunken sind (83).

Während die TF-TAVI mittlerweile hoch standardisiert ist, werden alternative Zugangswege deutlich seltener verwendet und damit zwangsläufig weniger routiniert durchgeführt. Im St.-Johannes-Hospital betrug der Anteil der TS-TAVIs im betrachteten Zeitraum nur ca. 2%. Die Prozedur unterscheidet sich nicht nur in den anatomischen Gegebenheiten, sondern auch in der operativen Durchführung deutlich vom TF-Zugangsweg. Daher wäre auch hier eine eigene Lernkurve zu erwarten.

Auffällig ist jedoch, dass laut einer Metaanalyse von Amat-Santos et al. kein klarer Lernkurveneffekt erkennbar war. So könnte die Handhabung größtenteils von der TF-Implantation übertragbar sein.

Im Gegenteil wurden sogar Vorteile der praktischen Durchführung bei der TS-Implantation beschrieben: die kurze Distanz von der Punktionsstelle bis zur

Implantationszone, eine geringere Torsion des Implantationskatheters, potenziell weniger Kinking als in den iliofemorale Gefäßen und damit einhergehend eine bessere Kontrolle des Systems (62). Dieser angenommene Vorteil einer präziseren Positionierung der Klappe konnte 2013 von Muensterer et al. untersucht, jedoch nicht bestätigt werden (57).

Es kann angenommen werden, dass der Lernkurveneffekt keinen signifikanten Nachteil für das Ergebnis bietet, sich jedoch in Parametern wie einer verlängerten Prozedurdauer äußert. Die guten Ergebnisse nach TS-TAVI trotz verhältnismäßig geringer Fallzahl sprechen gegen einen isolierten Effekt, der nur die TS-implantation betrifft (61).

Die geringeren Druckgradienten über der AK post TS-TAVI lassen sich durch die exklusive Verwendung von SE-Klappensystemen erklären. Diese sind im Vergleich zu BE-Klappenprothesen mit besseren hämodynamischen Ergebnissen verbunden (84, 85).

5.2.7 Früher Sicherheitsendpunkt

Neben den bereits behandelten Endpunkten Tod, Blutungsereignissen und Gefäßkomplikationen, werden im Rahmen des frühen Sicherheitsendpunktes zerebrale Ereignisse, Schrittmacherimplantationen, akute Nierenschädigungen, PVL und Re-Interventionen nach 30 Tagen beurteilt. Auch hier wird der Endpunkt nach VARC-3 in der Literatur nicht einheitlich verwendet und es werden fokussiert einzelne Ereignisse betrachtet. Als kombinierter Endpunkt umfasst der Parameter ein umfangreiches Spektrum an Komplikationen, ungeachtet ihrer klinischen Relevanz für den Patienten. Beispielsweise gilt der Endpunkt auch bei Typ-2-Blutungen als nicht erreicht, wodurch die in beiden Patientengruppen zunächst sehr niedrig wirkenden Erfolgsraten vordergründig erklärt werden können.

Bezüglich der Schlaganfallrate deuten bestehende Daten auf gleichwertige Ergebnisse beider Verfahren hin. Vereinzelt wurden auf Seiten der TS-TAVI signifikant mehr Schlaganfälle berichtet, jedoch konnten Metaanalysen keinen klaren Trend zugunsten des einen oder anderen Verfahrens aufzeigen (52, 53, 59, 61).

Ob postinterventionelle Schrittmacherimplantationen je nach Zugangsweg häufiger erforderlich sind, lässt sich aus der bisherigen Forschung nicht eindeutig beantworten. Im Einklang mit unseren Ergebnissen kamen viele Autoren zu dem Ergebnis, dass sich

die Raten für Schrittmacher nach Zugangsweg nicht signifikant unterscheiden (52, 61, 66). Gleason et al. zeigten in ihrem Vergleich von TS- und TF-TAVI bei ausschließlich SE-Klappenprothesen auf, dass die Schrittmacherrate nach TS-Implantation geringer ausfiel (65). Im UK-Register sowie in der Metaanalyse von Abusnina et al. hingegen kam es nach TS-TAVI signifikant häufiger zu einer Schrittmacherimplantation. In beiden Analysen wurden sowohl BE- als auch SE-Klappensysteme verwendet und berücksichtigt (31, 53).

Es ist anzunehmen, dass diese Ergebnisse am ehesten durch die verwendeten unterschiedlichen Klappenprothesentypen erklärbar sind, anstatt durch den Zugangsweg begünstigt zu werden. SE-Klappen gehen häufiger mit vermehrten AV-Blockierungen und Bradykardien einher als BE-Klappen, wie in der randomisierten, kontrollierten CHOICE-Studie demonstriert werden konnte (86). Insofern lässt sich in heterogenen Observationsstudien nur schwer beurteilen, inwiefern der Zugangsweg diesbezüglich Einfluss nimmt.

Hinsichtlich akuter Nierenschädigungen zeigten zwei Metaanalysen keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen (53, 62). Im Gegensatz dazu waren in der Metaanalyse von Zhan et al. im TS-Kollektiv weniger akute Nierenschädigungen postinterventionell zu verzeichnen. Letzteres wurde kritisch im Zusammenhang mit einer geringeren Kontrastmittelapplikation bei den TS behandelten Patienten diskutiert, blieb schlussendlich jedoch unklar (52). Relevante PVL korrelierten nach aktueller Datenlage nicht mit dem verwendeten Zugangsweg (52, 66).

Der vorliegende Datensatz ergab also, ebenso wie die bisherige Datenlage, bezogen auf den frühen Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen keine Hinweise auf eine Unterlegenheit der TS-TAVI gegenüber der TF-TAVI.

5.3 Evaluation weiterer alternativer Zugänge

Wie in der Einleitung dargelegt, stehen neben der TS-TAVI noch weitere alternative Zugangswege zur Verfügung, die je nach Expertise des jeweiligen Zentrums verwendet werden. Es stellt sich die Frage, welche der Alternativen letztendlich am geeignetsten und komplikationsärmsten ist. Bisherige Daten geben hierauf noch keine eindeutige Antwort, die Einzug in die Leitlinien gefunden hätte. Bei allen Zugangswegen besteht die Problematik, dass die breiteste Erfahrung im Umgang mit

dem TF-Zugangsweg besteht. Die im Vergleich geringen Fallzahlen anderer Zugangswege erschweren die wissenschaftliche Beantwortung der Frage.

Eine anfangs häufiger verwendete Methode war die TA-Implantation, die jedoch in den vergangenen Jahren zunehmend verlassen wurde. Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass die TA- der TF-TAVI in Bezug auf periprozedurale Ergebnisse unterlegen ist. Begründet liegt dies vornehmlich in der Notwendigkeit einer Myokardpunktion, welche mit einer deutlich höheren Invasivität einhergeht. Der entstehende Myokardschaden kann eine verminderte Erholung der linksventrikulären Funktion zur Folge haben. Korrelierend konnte nachgewiesen werden, dass TV-Zugänge mit weniger Troponin- und Kreatinkinase- Erhöhungen verbunden sind als der TA-Weg. Es besteht eine Assoziation stärkerer Myokardschäden zu einem schlechteren Überleben (87).

In der vergleichenden Betrachtung zwischen chirurgischem AKE, TV- und TA-TAVI von Makkar et al. wurden nach fünf Jahren in der Kohorte der TAVI-Patienten mit TA-Zugang signifikant höhere Mortalitäts- und Schlaganfallraten beobachtet als nach chirurgischem AKE. In der TV- Gruppe war dies nicht der Fall (17).

In einer Auswertung von Registerdaten aus Großbritannien wurde das Ergebnis verschiedener Zugangswege verglichen. Hier konnte kein signifikanter Unterschied der Mortalität zwischen TF- und TS-TAVI, dafür aber eine erhöhte Mortalität bei der direkt-aortalen und TA-TAVI festgestellt werden (31). Zu diesem Schluss kamen auch weitere Autoren. Eine Analyse mit Propensity Matching erbrachte 2019 ebenfalls eine geringere 30-Tage-Mortalität in der TS-Gruppe verglichen mit dem TAo- und TA-Kollektiv (33).

In der Praxis war zu beobachten, dass der Anteil der TS-TAVI bei alternativen Zugangswegen zwischen 2015 und 2017 von 20,2% auf 49,0% anstieg (33).

Insofern kann die TS-TAVI am ehesten als sicherste Alternative zur TF-Methode angenommen werden. Hier kommt dem Umstand eine besondere Bedeutung zu, dass ähnlich gute Ergebnisse wie bei der TF-TAVI erreicht werden konnten, obwohl die Patienten ein signifikant höheres perioperatives Risiko besaßen (62, 80). Als ergänzender Vorteil des TS-Zugangs kann die Anwendbarkeit verschiedener zugelassener Klappensysteme benannt werden. Im Gegensatz dazu ist für den TA-Zugang nur das BE SAPIEN-System verfügbar.

5.3.1 Distal- transaxilläre TAVI

Die in dieser Arbeit beschriebene distal-axilläre Zugangsweise wurde im Jahr 2020 im St.-Johannes-Hospital erstmals angewendet. Auch wenn sie nach wenigen Eingriffen wieder verlassen wurde, sollen hier die naheliegenden Vorteile und Nachteile im Vergleich zur klassischen TS-Herangehensweise diskutiert werden.

Eine grundlegende Überlegung zur Anwendung des distalen Zugangs ist, verglichen mit einer infraclaviculären Präparation, die größere Nähe der Arteria axillaris zur Haut. Dies bedeutet eine bessere Zugangsmöglichkeit für die gefäßchirurgischen Operateure und einfachere Präparation, was die Eingriffszeit etwas verkürzen könnte. Ein weiterer Vorteil kommt im Falle einer postoperativen Schrittmacherpflichtigkeit zum Tragen. Zur Schrittmacheranlage wird die Vena cephalica präpariert oder die Vena subclavia punktiert und das Schrittmacheraggregat häufig linkspektoral im Bereich der Fossa infraclavicularis implantiert. Bei infraclaviculärer Präparation ist die anatomische Nähe zum neuen Eingriffsgebiet sehr gering, wohingegen dies bei der axillären Präparation weniger relevant ist. Beispielsweise wurde 2017 ein Fallbericht über eine erfolgreiche schleusenlose Portico-Implantation über die distale Arteria axillaris veröffentlicht, nachdem die Nähe zum vorhandenen Schrittmacher eine TS-Implantation erschwerte (88).

Diesen möglichen Vorteilen standen jedoch die in der Praxis aufgetretenen Schwierigkeiten gegenüber. Trotz CT-angiographischer Berechnung des Gefäßkalibers erwies sich das Platzieren des Schleusensystems und Verschieben der Klappenprothese durch die geringen Diameter als problematisch. Dieser Umstand bedeutete ein höheres Risiko für Gefäßverletzungen, weshalb dieser Ansatz wieder verlassen wurde. Fortan erfolgte wieder die infraclaviculäre Präparation als Methode der Wahl. In der Literatur wurde dieser Zugangsweg nachfolgend 2022 beschrieben. An der Universitätsklinik Bonn wurden zwischen 2019 und 2021 13 Patienten über diesen Zugangsweg behandelt. Im Gegensatz zu der hier geschilderten Vorgehensweise wurde die Arteria axillaris allerdings nicht gefäßchirurgisch präpariert, sondern im unteren Drittel perkutan punktiert.

Als potenzieller Vorteil wurde hier die Möglichkeit einer externen Kompression im Sinne einer Druckverbandanlage hervorgehoben, die von infraclaviculär nicht anwendbar ist. Als Endpunkt wurde ein Prothesenerfolg gewählt, der in 10 der 13 Fälle erreicht werden konnte. Aufgrund von insuffizienten Gefäßverschlüssen durch das

eingebraachte Verschlussystem musste in 38,5%, also bei fünf der 13 Patienten, das punktierte Gefäß mittels Stenting nachbehandelt werden. Nachfolgend traten keine schweren vaskulären oder Blutungskomplikationen auf, ebenso keine Hämatome, thorakale oder nervale Schädigungen. Das Verfahren wurde trotz der aufgetretenen Komplikationen aufgrund der interventionell lösbaren Probleme von den Autoren als sicher und gut durchführbar eingestuft (89). Dennoch fehlen weitere, größer angelegte Studien zur genaueren Evaluation und Bewertung.

Eine perkutane Punktion anstelle der axillären gefäßchirurgischen Gefäßfreilegung könnte eine vorteilhafte Alternative zur herkömmlichen TS-TAVI darstellen. Entsprechende Daten fehlen jedoch zum aktuellen Zeitpunkt.

5.4 Limitationen

Die Studie weist einige Limitationen auf, die zunächst denen aller retrospektiv ausgewerteten Registerstudien entsprechen. Grundsätzlich ist in diesen Fällen ein randomisiertes, kontrolliertes Studiendesign nicht erreichbar. Aus diesem Grund besitzt die Bewertung der verschiedenen Verfahren nur eine eingeschränkte Aussagekraft, allgemeingültige Schlussfolgerungen können nicht gezogen werden.

Trotz sorgfältiger Anwendung der jeweils aktuellen VARC-Kriterien und Übertragung auf die aktualisierten VARC-3-Kriterien erfolgte keine zentrale Bewertung im Sinne eines „Core-Lab“. Ein Bias ist nicht auszuschließen. Die Fallzahl der TS-Gruppe ist insgesamt klein und im Vergleich zur TF-Gruppe deutlich geringer. Aufgrund der sich deutlich unterscheidenden Patientenkollektive im Hinblick auf Vorerkrankungen und das perioperative Risiko wurde sich hier gegen ein Propensity Score Matching entschieden. Die Heterogenität der Kollektive begrenzt jedoch zusätzlich die Aussagekraft der durchgeführten Studie. Zudem könnten diverse Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben, wie beispielsweise die Verwendung mehrerer Klappenprothesensysteme. Diese können sich zum Teil auf das periprozedurale Ergebnis auswirken.

Eine weitere Limitation besteht in der Durchführung der Follow-Up-Gespräche. Die rein telefonische Erfragung von Ereignissen und Ergebnissen der Nachkontrollen im Rahmen der Qualitätssicherung ist im Vergleich zu standardisierten Nachuntersuchungen mit größeren Unsicherheiten verbunden. Es ist anzunehmen, dass hierdurch tendenziell eine Untererfassung von Komplikationen stattfindet.

Aufgrund der anonymisierten Auswertung und der fehlenden Rückführbarkeit war eine weitere dezidierte Befragung nicht möglich.

6 Ausblick und Schlussfolgerung

Die vorgestellten Ergebnisse bestätigen den wissenschaftlichen Konsens, dass die TAVI ein sicheres Verfahren zur Behandlung der hochgradigen AS mit geringen Raten an schweren Komplikationen darstellt. Eine zunehmend breite klinische Anwendung kann auch für Niedrig-Risiko-Patienten erwartet werden. Wie in sämtlichen klinischen Studien sichtbar, bleibt die TF-Implantation die in der klar überwiegenden Mehrheit verwendete Methode mit konsistent vorteilhaften Ergebnissen.

Dass sich diese deutliche Vorherrschaft in näherer Zukunft zugunsten eines anderen Zugangsweges verschieben wird, ist daher unwahrscheinlich. Operateurinnen und Operateure haben im vergangenen Jahrzehnt umfangreiche Erfahrungen mit der TF-TAVI sammeln können, sodass diese Methode den alternativen Zugangswegen sowohl in Anzahl als auch im routinierten Umgang überlegen bleiben dürfte.

Dennoch wird im Bestreben, die Verfahren weiter zu optimieren und die Inzidenz typischer Komplikationen zu verringern, stetig an neuen Innovationen gearbeitet. Ein Beispiel für einen neuen, relativ weit vorangetriebenen und teilweise klinisch erprobten Zugangsweg ist die transcavale TAVI. Hier wird ein Zugang über die Vena cava verwendet, um ein caval-aortales Crossing durchzuführen und die Prothese transaortal einzubringen. Der anschließende Verschluss beider Gefäße stellt jedoch nach wie vor eine Schwachstelle des Verfahrens dar. Hier bedarf es weiterer Forschung mit höheren Fallzahlen, um die transcavale Methode als TF-Alternative zu bewerten (90). Neben der weiteren Erprobung alternativer Zugangswege spielt auch die Verbesserung vorhandener Einführschleusen und Kathetersysteme eine große Rolle. Expandierbare Katheter mit niedrigem Durchmesser haben in den letzten Jahren das Spektrum TF therapierbarer Patienten erweitert (91). Patienten, die dennoch für einen TF-Zugang ausscheiden, sind auf alternative Zugangswege angewiesen. Die TS-TAVI stellt insbesondere für geübte Operateurinnen und Operateure eine gute Therapieoption mit akzeptablen Komplikationsraten und geringer Mortalität dar. Auch im Vergleich zu anderen alternativen Zugangswegen kann die TS-Methode aufgrund ihrer guten Ergebnisse in diesen Fällen präferiert werden.

Die andauernden Bestrebungen der Hersteller, die Maße ihrer Schleusen und Prothesen weiter zu optimieren, werden vermutlich in Zukunft schwere vaskuläre oder Blutungskomplikationen weiter reduzieren und die Sicherheit des Verfahrens damit sowohl für TF als auch für alternative Zugangswege weiter verbessern. Dies könnte

die Anwendung auch bei alternativen TV-Methoden vereinfachen, sodass in zukünftigen Studien die Sicherheit unter Verwendung der neueren Prothesengenerationen weiter beobachtet werden muss. Bezüglich der vielfach beobachteten geschlechts-spezifischen Unterschiede im Bereich der AS und TAVI im Speziellen ist eine genauere Analyse und gegebenenfalls Anpassung der alltäglichen Praxis anhand der Erkenntnisse geboten.

7 Zusammenfassung

Die TAVI hat sich in den vergangenen Jahren als sichere Therapie der hochgradigen AS bei älteren und vorerkrankten Patienten etabliert. Als bevorzugter Zugangsweg dient eine Punktion der Arteria femoralis. Steht dieser Zugang, beispielsweise aufgrund einer pAVK oder eines aortalen Verschlusses nicht zur Verfügung, müssen alternative Zugangswege erwogen werden. Hier bietet die Implantation über die Arteria subclavia eine weitere Option.

In dieser monozentrischen retrospektiven Observationsstudie wurde das periprozedurale Ergebnis zwischen TF- oder TS-TAVI verglichen. Primäre Endpunkte waren periprozedurale Blutungsereignisse und Gefäßkomplikationen sowie die Mortalität jedweder Ursache. Sekundäre Endpunkte waren nach VARC-3 ein technischer Erfolg, ein Prothesenerfolg und der kombinierte frühe Sicherheitsendpunkt nach 30 Tagen.

In die Datenerhebung wurden insgesamt 2305 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2017 und 2022 im St.-Johannes-Hospital Dortmund eine TS- oder TF-TAVI erhalten hatten. Bezüglich der Mortalität und schweren Gefäßkomplikationen bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem TS- und TF-Zugangsweg. Schwere Blutungskomplikationen traten jedoch signifikant häufiger bei den TS versorgten Patienten auf. In den sekundären Endpunkten technischer Erfolg, Prothesenerfolg und frühe Sicherheit waren keine statistisch signifikanten Differenzen beider Gruppen nachweisbar. Für schwere Gefäßkomplikationen prädisponierten sowohl eine Dialysepflichtigkeit als auch das weibliche Geschlecht. Für schwere Blutungskomplikationen wurden als Prädiktoren der TS-Zugangsweg, das weibliche Geschlecht, die präinterventionelle Einnahme einer DAPT und eine arterielle Hypertonie identifiziert.

Das Ergebnis der TS-TAVI war bereits Gegenstand mehrerer Studien. Die Erkenntnisse dieser Arbeit fügen sich gut in die bestehende Literatur ein. So kann konkludiert werden, dass die TS-TAVI einen relevanten Stellenwert bei denjenigen Patienten besitzt, deren Femoralarterien eine TF-Implantation nicht ermöglichen. Trotz eines erhöhten perioperativen Risikos im Patientenkollektiv erreicht die TS-TAVI mit der TF-TAVI vergleichbar gute Ergebnisse. Daher sollte sie als alternatives Verfahren gegenüber einem transthorakalen Verfahren präferiert werden.

8 Summary

In recent years, transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has been established as the preferred therapy of severe aortic valve stenosis in elderly or multimorbid patients. It has shown excellent results, especially when performed via the femoral artery (TF). However, when femoral access is not achievable due to peripheral artery disease or aortal occlusion, there is a need for alternative access routes. The subclavian artery offers many advantages compared to the more invasive transapical approach. Data evaluating periprocedural outcome of transsubclavian (TS) TAVR is limited.

In this retrospective, monocentric observational study we aimed to compare periprocedural outcomes of TS- versus TF-TAVR. Primary endpoints were defined as all-cause-mortality, major vascular complications and major bleedings. Secondary endpoints were technical and device success as well as early safety as a composite endpoint. All endpoints were defined according to the VARC-3-criteria.

We included 2305 patients treated with TF (n=2256) or TS (n=49) TAVR between 2017 and 2022 at St.-Johannes-Hospital in Dortmund, Germany. There was no statistically significant difference between both groups in 30-day-mortality and major vascular complications. Patients treated via the subclavian artery suffered from major bleedings significantly more frequently than those treated via the femoral artery. All secondary endpoints showed no statistical significance.

Preexisting dialysis therapy and female sex were independent predictors of major vascular complications. TS access, female sex, dual antiplatelet therapy and hypertension proved as predictors for major bleeding events.

These findings were consistent with results from previous studies, showing the TS approach to be a feasible and similarly safe alternative when TF-TAVR is not possible. Notably, there were no relevant differences in mortality despite a significantly higher perioperative risk in the TS patient group. Therefore, TS-TAVR should be considered the preferred alternative access route.

9 Literaturverzeichnis

1. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24(13):1231-43.
2. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9540):1005-11.
3. Akat K, Borggrefe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart.* 2009;95(8):616-23.
4. Pohle K, Otte M, Mäffert R, Ropers D, Schmid M, Daniel WG, et al. Association of cardiovascular risk factors to aortic valve calcification as quantified by electron beam computed tomography. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(10):1242-6.
5. Carapetis JR, McDonald M, Wilson NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet.* 2005;366(9480):155-68.
6. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290-5.
7. Ross J, Jr., Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38(1 Suppl):61-7.
8. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):2111-5.
9. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(36):2739-91.
10. Wang A, Harrison JK, Bashore TM. Balloon aortic valvuloplasty. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;40(1):27-36.
11. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
12. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2485-91.
13. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
14. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9986):2477-84.
15. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2187-98.
16. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1609-20.
17. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med.* 2020;382(9):799-809.

18. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
19. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Der Kardiologe*. 2020;14(3):182-204.
20. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim WK, Nef H, et al. Transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2017. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):303-14.
21. Walther T, Möllmann H, van Linden A, Kempfert J. Transcatheter aortic valve implantation transapical: step by step. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(1):55-61.
22. Beckmann A, Meyer R, Lewandowski J, Markewitz A, Gummert J. German Heart Surgery Report 2019: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(4):263-76.
23. Blumenstein J, Kempfert J, Van Linden A, Arsalan M, Schmidt SK, Mollmann H, et al. First-in-man evaluation of the transapical APICA ASC™ access and closure device: the initial 10 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(6):1057-62; discussion 62.
24. Caskey M, Pan H, Kirshner M, Byrne T, Verma DR, Flaherty J, et al. Transcatheter aortic valve replacement using the transaortic approach. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017;6(5):561-4.
25. Bapat V, Frank D, Cocchieri R, Jagielak D, Bonaros N, Aiello M, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Transaortic Access: Experience From the Multicenter, Multinational, Prospective ROUTE Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9(17):1815-22.
26. Thourani VH, Jensen HA, Babaliaros V, Suri R, Vemulapalli S, Dai D, et al. Transapical and Transaortic Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2015;100(5):1718-26; discussion 26-7.
27. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheilière R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(3):293-300.
28. Kim WK, Praz F, Blumenstein J, Liebetrau C, Gaede L, Van Linden A, et al. Transfemoral aortic valve implantation of Edwards SAPIEN 3 without predilatation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;89(1):E38-e43.
29. Wendler O, Schymik G, Treede H, Baumgartner H, Dumonteil N, Ihlberg L, et al. SOURCE 3 Registry: Design and 30-Day Results of the European Postapproval Registry of the Latest Generation of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve. *Circulation*. 2017;135(12):1123-32.
30. Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, Babaliaros V, Douglas PS, Fearon WF, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*. 2015;131(22):1989-2000.
31. Fröhlich GM, Baxter PD, Malkin CJ, Scott DJ, Moat NE, Hildick-Smith D, et al. Comparative survival after transapical, direct aortic, and subclavian transcatheter aortic valve implantation (data from the UK TAVI registry). *Am J Cardiol*. 2015;116(10):1555-9.

32. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):183-92.
33. Dahle TG, Kaneko T, McCabe JM. Outcomes Following Subclavian and Axillary Artery Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Society of the Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry Report. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(7):662-9.
34. Dahle TG, Castro NJ, Stegman BM, Dutcher JR, Teskey JM, Schmidt WT, et al. Supraclavicular Subclavian access for Sapien Transcatheter aortic valve replacement- a novel approach. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13(1):16.
35. Schäfer U, Ho Y, Frerker C, Schewel D, Sanchez-Quintana D, Schofer J, et al. Direct percutaneous access technique for transaxillary transcatheter aortic valve implantation: "the Hamburg Sankt Georg approach". *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5(5):477-86.
36. Kaneko H, Hoelschermann F, Tambor G, Yoon SH, Neuss M, Butter C. Predictors of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis Using New-Generation Balloon-Expandable SAPIEN 3. *Am J Cardiol*. 2017;119(4):618-22.
37. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013;6(8):767-76.
38. Masson JB, Kovac J, Schuler G, Ye J, Cheung A, Kapadia S, et al. Transcatheter aortic valve implantation: review of the nature, management, and avoidance of procedural complications. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(9):811-20.
39. Sammour Y, Krishnaswamy A, Kumar A, Puri R, Tarakji KG, Bazarbashi N, et al. Incidence, Predictors, and Implications of Permanent Pacemaker Requirement After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021;14(2):115-34.
40. Franzone A, Pilgrim T, Haynes AG, Lanz J, Asami M, Praz F, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, clinical presentation and long-term outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):398-404.
41. Eggebrecht H, Vaquerizo B, Moris C, Bossone E, Lämmer J, Czerny M, et al. Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI). *Eur Heart J*. 2018;39(8):676-84.
42. Kim WK, Liebetau C, van Linden A, Blumenstein J, Gaede L, Hamm CW, et al. Myocardial injury associated with transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Clin Res Cardiol*. 2016;105(5):379-87.
43. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(2):91-5.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser 2015 [Available from: <https://www.g-ba.de/richtlinien/84/>, zuletzt abgerufen am 13.01.2024.
45. Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-Analysis Comparing Established Risk Prediction Models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for Perioperative Mortality During Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2016;118(10):1574-82.
46. Makkar RR, Cheng W, Waksman R, Satler LF, Chakravarty T, Groh M, et al. Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart

- valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396(10252):669-83.
47. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(3):253-69.
 48. Généreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(21):2717-46.
 49. Pawade T, Clavel MA, Tribouilloy C, Dreyfus J, Mathieu T, Tastet L, et al. Computed Tomography Aortic Valve Calcium Scoring in Patients With Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(3):e007146.
 50. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J*. 2014;35(24):1588-98.
 51. McAlister FA, Khan NA, Straus SE, Papaioakim M, Fisher BW, Majumdar SR, et al. Accuracy of the preoperative assessment in predicting pulmonary risk after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):741-4.
 52. Zhan Y, Saadat S, Soain A, Kawabori M, Chen FY. A meta-analysis comparing transaxillary and transfemoral transcatheter aortic valve replacement. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):5140-51.
 53. Abusnina W, Machanahalli Balakrishna A, Ismayl M, Latif A, Reda Mostafa M, Al-Abdouh A, et al. Comparison of Transfemoral versus Transsubclavian/Transaxillary access for transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022;43:101156.
 54. Mauri V, Abdel-Wahab M, Bleiziffer S, Veulemans V, Sedaghat A, Adam M, et al. Temporal trends of TAVI treatment characteristics in high volume centers in Germany 2013-2020. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(8):881-8.
 55. Moynagh AM, Scott DJ, Baumbach A, Khavandi A, Brecker SJ, Laborde JC, et al. CoreValve transcatheter aortic valve implantation via the subclavian artery: comparison with the transfemoral approach. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):634-5.
 56. Sinning JM, Horack M, Grube E, Gerckens U, Erbel R, Eggebrecht H, et al. The impact of peripheral arterial disease on early outcome after transcatheter aortic valve implantation: results from the German Transcatheter Aortic Valve Interventions Registry. *Am Heart J*. 2012;164(1):102-10.e1.
 57. Muensterer A, Mazzitelli D, Ruge H, Wagner A, Hettich I, Piazza N, et al. Safety and efficacy of the subclavian access route for TAVI in cases of missing transfemoral access. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(9):627-36.
 58. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. 2011;32(2):191-7.
 59. Petronio AS, De Carlo M, Bedogni F, Maisano F, Etti F, Klugmann S, et al. 2-year results of CoreValve implantation through the subclavian access: a propensity-matched comparison with the femoral access. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(6):502-7.
 60. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(22):2687-96.
 61. Al-Balah A, Naqvi D, Houbby N, Chien L, Sen S, Athanasiou T, et al. Comparison of outcomes following transfemoral versus trans-subclavian approach

for transcatheter aortic valve Implantation: A meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;31:100668.

62. Amat-Santos IJ, Rojas P, Gutiérrez H, Vera S, Castrodeza J, Tobar J, et al. Transsubclavian approach: A competitive access for transcatheter aortic valve implantation as compared to transfemoral. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(5):935-44.

63. Amat-Santos IJ, Santos-Martínez S, Conradi L, Taramasso M, Poli A, Romaguera R, et al. Transaxillary transcatheter ACURATE neo aortic valve implantation - The TRANSAX multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;98(2):E291-e8.

64. Schäfer U, Deuschl F, Schofer N, Frerker C, Schmidt T, Kuck KH, et al. Safety and efficacy of the percutaneous transaxillary access for transcatheter aortic valve implantation using various transcatheter heart valves in 100 consecutive patients. *Int J Cardiol.* 2017;232:247-54.

65. Gleason TG, Schindler JT, Hagberg RC, Deeb GM, Adams DH, Conte JV, et al. Subclavian/Axillary Access for Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement Renders Equivalent Outcomes as Transfemoral. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(2):477-83.

66. Anselmi A, Dachille A, Auffret V, Harmouche M, Roisne A, Bedossa M, et al. Evolution of Length of Stay After Surgical and Transcatheter Aortic Valve Implantation Over 8 Years in 1,849 Patients >75 Years of Age and Comparison Between Transfemoral and Transsubclavian Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2018;122(8):1387-93.

67. Ito S, Miranda WR, Nkomo VT, Lewis BR, Oh JK. Sex Differences in LV Remodeling and Hemodynamics in Aortic Stenosis: Sex-Specific Criteria for Severe Stenosis? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1175-89.

68. Hokken TW, Veulemans V, Adrichem R, Ooms JF, Kardys I, Nuis RJ, et al. Sex-specific aortic valve calcifications in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(6):768-75.

69. Myasoedova VA, Massaiu I, Moschetta D, Chiesa M, Songia P, Valerio V, et al. Sex-Specific Cell Types and Molecular Pathways Indicate Fibro-Calcific Aortic Valve Stenosis. *Front Immunol.* 2022;13:747714.

70. Bienjonetti-Boudreau D, Fleury MA, Voisine M, Paquin A, Chouinard I, Tailleux M, et al. Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients. *Eur Heart J.* 2021;42(27):2683-91.

71. Zelis JM, van 't Veer M, Houterman S, Pijls NHJ, Tonino PAL. Survival and quality of life after transcatheter aortic valve implantation relative to the general population. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;28:100536.

72. Parikh PB, Wang TY, Sharma N, Kort S, Skopicki HA, Gruberg L, et al. Sex-Related Differences in Early- and Long-Term Mortality After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invasive Cardiol.* 2020;32(8):295-301.

73. van Bergeijk KH, van Ginkel DJ, Brouwer J, Nijenhuis VJ, van der Werf HW, van den Heuvel AFM, et al. Sex Differences in Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement: A POPular TAVI Subanalysis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16(9):1095-102.

74. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, López-Sendón J, Montalescot G, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2003;24(20):1815-23.

75. Widimsky P, Motovska Z, Bolognese L, Dudek D, Hamm C, Tanguay JF, et al. Predictors of bleeding in patients with acute coronary syndromes treated with prasugrel. *Heart*. 2015;101(15):1219-24.
76. Ahmed B, Dauerman HL. Women, bleeding, and coronary intervention. *Circulation*. 2013;127(5):641-9.
77. Eltchaninoff H, Bonaros N, Prendergast B, Nietlispach F, Vasa-Nicotera M, Chieffo A, et al. Rationale and design of a prospective, randomized, controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of transcatheter heart valve replacement in female patients with severe symptomatic aortic stenosis requiring aortic valve intervention (Randomized researchH in womEn all comers wlth Aortic stenosis [RHEIA] trial). *Am Heart J*. 2020;228:27-35.
78. Husser O, Fujita B, Hengstenberg C, Frerker C, Beckmann A, Möllmann H, et al. Conscious Sedation Versus General Anesthesia in Transcatheter Aortic Valve Replacement: The German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(6):567-78.
79. Licker M, Schweizer A, Ellenberger C, Tschopp JM, Diaper J, Clergue F. Perioperative medical management of patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(4):493-515.
80. van Wely MH, van der Wulp K, Verkroost MWA, Gehlmann H, Kievit PC, van Garsse L, et al. Procedural Success and Clinical Outcome of the Portico Transcatheter Aortic Valve Using the Left Subclavian Artery as Primary Access. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(13):1311-2.
81. Zhan Y, Toomey N, Ortoleva J, Kawabori M, Weintraub A, Chen FY. Safety and efficacy of transaxillary transcatheter aortic valve replacement using a current-generation balloon-expandable valve. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):244.
82. Vemulapalli S, Carroll JD, Mack MJ, Li Z, Dai D, Kosinski AS, et al. Procedural Volume and Outcomes for Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2541-50.
83. Gaede L, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim WK, Nef H, et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J*. 2018;39(8):667-75.
84. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(7):791-800.
85. Kim WK, Blumenstein J, Liebetrau C, Rolf A, Gaede L, Van Linden A, et al. Comparison of outcomes using balloon-expandable versus self-expanding transcatheter prostheses according to the extent of aortic valve calcification. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(12):995-1004.
86. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(15):1503-14.
87. Ribeiro HB, Dahou A, Urena M, Carrasco JL, Mohammadi S, Doyle D, et al. Myocardial Injury After Transaortic Versus Transapical Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(6):2001-9.
88. Bruschi G, Colombo P, Botta L, Nava S, Merlanti B, Belli O, et al. Portico Sheathless Transcatheter Aortic Valve Implantation via Distal Axillary Artery. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(2):e175-e7.

89. Sugiura A, Sudo M, Al-Kassou B, Shamekhi J, Silaschi M, Wilde N, et al. Percutaneous trans-axilla transcatheter aortic valve replacement. *Heart Vessels*. 2022;37(10):1801-7.
90. Lederman RJ, Babaliaros VC, Rogers T, Stine AM, Chen MY, Muhammad KI, et al. The Fate of Transcaval Access Tracts: 12-Month Results of the Prospective NHLBI Transcaval Transcatheter Aortic Valve Replacement Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(5):448-56.
91. Sedaghat A, von Dobbeler C, Sontag B, Sinning JM, Fimmers R, Mellert F, et al. Use of a balloon-expandable transfemoral sheath in a TAVI cohort with complex access site - a propensity score matched analysis. *EuroIntervention*. 2015;11(6):698-704.

10 Anhang

10.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Stadien.....	22
Tabelle 2: Erfasste prozedurale Daten	24
Tabelle 3: Stadien der akuten Nierenschädigung gemäß den adaptierten AKIN-Kriterien (48).....	25
Tabelle 4: Blutungsereignisse nach VARC-3 (54)	26
Tabelle 5: Gefäßkomplikationen nach VARC-3 (54).....	27
Tabelle 6: Baseline-Charakteristika	31
Tabelle 7: Verwendete Klappenprothesentypen	33
Tabelle 8: Prozedurale Daten und Komplikationen.....	34
Tabelle 9: Echokardiographische Daten	35
Tabelle 10: Intrahospitale Ereignisse.....	36
Tabelle 11: Blutungskomplikationen	36
Tabelle 12: Gefäßkomplikationen	38
Tabelle 13: Geschlechtsspezifische Baseline-Bildgebungscharakteristika	39
Tabelle 14: Geschlechtsspezifische prozedurale Daten	39
Tabelle 15: Geschlechtsspezifische postprozedurale Daten	40
Tabelle 16: 30-Tage-Ergebnis	42

10.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Spontane Prognose der hochgradigen AS (7)	2
Abbildung 2: Anzahl in Deutschland durchgeführter TAVIs und AKEs 2011-2017 (20)	7
Abbildung 3: Anatomie der Arterien der oberen Extremität (eigene Darstellung)	10
Abbildung 4: SAPIEN 3 (a+b) und Neo2 (c+d)	12
Abbildung 5: Freipräparation der linken Arteria subclavia (eigene Aufnahme)	18
Abbildung 6: Evolut PRO	20
Abbildung 7: Navitor	21
Abbildung 8: Patientenauswahlverfahren	29
Abbildung 9: Blutungsereignisse nach VARC-3.....	37
Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse bis 30 Tage ¹	43

10.3 Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, diese Arbeit eigenständig verfasst und ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben. Sämtliche sinngemäß oder wörtlich übernommenen Ausführungen aus anderen Schriften habe ich an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

Oldenburg, 18.09.2024

Ort, Datum

Judith Schlüter

Judith Schlüter

10.4 Ergänzende Erklärung

Hiermit erkläre ich, den Inhalt dieser Dissertation nicht bereits für eine eigene Bachelor-, Master-, Diplomarbeit oder eine ähnliche Prüfungsleistung verwendet zu haben.

Oldenburg, 18.09.2024

Ort, Datum

Judith Schlüter

Judith Schlüter

10.5 Danksagung

Diese Arbeit hätte nicht entstehen können, wenn nicht auch glückliche Zufälle und andere Menschen eine besondere Rolle gespielt hätten.

Nach meinem Zweiten Staatsexamen entschloss ich mich zu einer einjährigen Pausierung meines Studiums, um mir einerseits Klarheit über meine weiteren medizinischen Interessen zu verschaffen und mich andererseits auf die Themenfindung und den Beginn einer geplanten Doktorarbeit konzentrieren zu können. Auf die freundliche Empfehlung von Herrn Dr. Christian Siehoff wandte ich mich an Herrn Chefarzt Prof. Dr. Helge Möllmann bezüglich möglicher Forschungsaktivitäten in der Kardiologie des St.-Johannes-Hospitals in Dortmund. Aus dieser Anfrage resultierte eine erste Anstellung zur Betreuung der dort geführten TAVI-Datenbank und sorgte schließlich für die Grundlage dieses Forschungsvorhabens. So führten mich auch meine nächsten Schritte im Studium und Beruf ins St.-Johannes-Hospital. Die persönliche Unterstützung und alle Chancen, die sich mir bislang eröffnet haben, weiß ich sehr zu schätzen.

Im Laufe des Schreibprozesses dieser Arbeit wurde mir immer wieder bewusst, wie sehr das Gelingen einer Promotion von einer guten Betreuung abhängt. Daher gilt mein größter Dank meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Johannes Blumenstein, der mich im Laufe der letzten Jahre fortwährend motiviert und aufs Neue inspiriert hat. Sein Engagement und seine konstruktive Begleitung haben mir diese Forschungsarbeit erst möglich gemacht. Gleiches gilt für Herrn Dr. Clemens Eckel, ohne dessen Bemühungen und geduldige Instruktionen dieses Projekt ganz sicher anders ausgesehen hätte.

Eine große Konstante in meinem Leben ist eine liebevolle Familie und ein unterstützendes und verständnisvolles Umfeld aus tollen Frauen: Großmütter, Tanten, Cousinen, Patentanten, Freundinnen, Kolleginnen und nicht zuletzt meine Mutter und Schwester. Sie alle haben auf unterschiedlichste Weise zu dieser Arbeit und meinem Leben in dieser Zeit beigetragen. Dafür werde ich immer sehr dankbar sein.

10.6 Lebenslauf

Wissenschaftliche Erfahrungen

September 2024	Co-Autorenschaft “Impact of Accidental High or Low Implantation Depth on Peri-Procedural Outcomes after Implantation with the Self-Expanding ACURATE neo2“ J Clin Med. 2024 Sep 9;13(17):5342. doi: 10.3390/jcm13175342.
Oktober 2023	Ergänzungskurs Medizinproduktegesetz (MPG)
September 2023	Good-Clinical-Practice-Kurs (ICH-GCP)
Juni 2023	Co-Autorenschaft “Comparison of the New-Generation Self-Expanding NAVITOR Transcatheter Heart Valve with Its Predecessor, the PORTICO, in Severe Native Aortic Valve Stenosis“ J Clin Med. 2023 Jun 12;12(12):3999. doi: 10.3390/jcm12123999.
April 2023	Co-Autorenschaft “Prognostic Impact of the Get-with-the-Guidelines Heart-Failure Risk Score (GWTG-HF) after Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Low-Flow-Low-Gradient Aortic Valve Stenosis“ Diagnostics (Basel). 2023 Apr 6;13(7):1357. doi: 10.3390/diagnostics13071357.
Juli 2018	ICH-GCP-Kurs

Berufliche Erfahrungen

Seit Februar 2023	Assistenzärztin in der Abteilung für Kardiologie und Nephrologie (Medizinische Klinik I) im St. Johannes Hospital in Dortmund
Oktober 2020 – November 2022	Beschäftigung als studentische Hilfskraft für die Instandhaltung der TAVI- Datenbank in der Abteilung für Kardiologie am St.-Johannes-Hospital in Dortmund
Juli - Oktober 2020	Beschäftigung als studentische Hilfskraft im mobilen Corona-Test-Team des Instituts für Laboratoriumsmedizin am Johannes-Wesling-Klinikum in Minden
Dezember 2019 - Oktober 2020	Beschäftigung als studentische Hilfskraft im Blutentnahmedienst in der Abteilung für Innere Medizin am Johannes-Wesling-Klinikum in Minden

Ausbildungsverlauf

April 2023-April 2024	Immatrikulation im Promotionsstudiengang an der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
November 2022	Abschluss des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Oktober 2020	Abschluss des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
2018-2020	Fortführung des Studiums am Standort Ostwestfalen-Lippe der Ruhr-Universität Bochum
September 2017	Abschluss des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
2015-2022	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
Juni 2015	Erwerb des Abiturs
2007-2015	Besuch des Immanuel-Kant-Gymnasiums in Dortmund
2004-2007	Besuch der Hellweg-Grundschule in Dortmund