

Aus der Abteilung für Kardiologie des Immanuel Klinikums Bernau Herz-
zentrum Brandenburg

DISSERTATION

Herzschrittmacher nach transfemoraler
Aortenklappenimplantation (TAVI):

Analyse des Langzeitstimulationsbedarfs, seiner Auswirkung
auf die neurohumorale Aktivität und das Überleben

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Corinne Marzahn

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Vorwort

Im Nachgang der Promotionsarbeit wurden die entstandenen Ergebnisse erfolgreich im Rahmen einer wissenschaftlichen Publikation veröffentlicht:

Marzahn C, Koban C, Seifert M, Isotani A, Neuß M, Hölschermann F, Butter C. *Conduction recovery and avoidance of permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation*. J Cardiol 2018;71(1):101-108.

Die in der genannten Publikation verwerteten Erkenntnisse wurden aus der vorliegenden Arbeit entnommen. Ein Autoplagiat ist daher mit dieser Dissertation nicht gegeben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Abkürzungsverzeichnis	XI
Abstrakt	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1 Aortenklappenstenose	5
1.1.1 Einteilung der Aortenklappenstenose	5
1.2 Therapie der Aortenklappenstenose	6
1.2.1 Kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz	6
1.3 Komplikationen nach TAVI	7
1.3.1 VARC- und VARC-2-Kriterien	7
1.3.2 Herzschrittmacherimplantation	8
1.3.2.1 Pathophysiologie intrakardialer Reizleitungsstörungen	8
1.3.2.2 Häufigkeit von Herzschrittmacherimplantationen	8
1.4 Fragestellung	10
2. Methodik	11
2.1 Patientenrekrutierung	11
2.1.1 Evaluation des operativen Risikos	11
2.2 Präinterventionelle Diagnostik	12
2.2.1 Klinische Basisdiagnostik	12
2.2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	12
2.2.1.2 Labor	13
2.2.2 Nicht-invasive Diagnostik	13
2.2.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)	13
2.2.2.2 Low Flow/Low Gradient Aortenklappenstenose mit reduzierter LV-EF	13
2.2.2.3 Transösophageale Echokardiographie (TEE)	14

2.2.2.4	Duplex-Sonographie	14
2.2.3	Invasive Diagnostik	14
2.2.3.1	Koronarangiographie	14
2.2.3.2	Rotationsangiographie und kardiale Computertomographie (CT)	14
2.2.3.3	Angiographie der Bein- und Beckenstrombahn	15
2.3	Transfemorale Aortenklappenimplantation	15
2.3.1	Vorbereitung	15
2.3.2	Durchführung	15
2.3.3	Verschiedene Prothesentypen	16
2.3.4	Valve-in-Valve Verfahren	18
2.3.5	Implantation der Prothesen	19
2.3.6	Abschluss der Implantation	19
2.4	Periprozedurale Komplikationen	20
2.4.1	Aortenklappeninsuffizienz	20
2.4.2	Gefäßkomplikationen und Blutungen	20
2.4.3	AV Block III° und Herzschrittmacherpflichtigkeit	21
2.4.3.1	Herzschrittmacherimplantation	22
2.5	Nachuntersuchung	22
2.5.1	Ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	22
2.5.2	Mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	23
2.5.2.1	Klinische Basisuntersuchungen im Rahmen der Nachuntersuchung für die Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	24
2.5.2.2	Herzschrittmacherkontrolle	24
2.5.2.3	Transthorakale Echokardiographie	25
2.6	Statistische Analyse	25
3.	Ergebnisse	26
3.1	Basischarakteristika	26
3.2	Verwendete Prothesentypen und ihre Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten	26
3.2.1	Implantationshäufigkeit der verwendeten Prothesentypen	26
3.2.2	Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten für das Gesamtkollektiv	28
3.2.3	Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten der Prothesentypen vor und nach TAVI	29
3.2.4	Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten der Prothesentypen im Gesamtbetrachtungszeitraum	32
3.2.5	Basischarakteristika der verwendeten Prothesentypen	35

3.2.6	Abhängigkeit vom Diameter	37
3.3	Ergebnisse der Nachuntersuchung	39
3.3.1	Patienteneinschluss	39
3.3.2	Herzschrittmacherstimulationsanteil und Eigenrhythmus zu den Zeitpunkten der Krankenhausentlassung für die TAVI und der Nachuntersuchung	40
3.3.3	Indikation und Zeitpunkt der Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	43
3.3.4	Ergebnisse der Herzschrittmacheranteile in der Nachuntersuchung	44
3.3.5	Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung	47
3.3.6	Basischarakteristika der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit und ohne Eigenrhythmus >30/min	49
3.4	Überlebenszeitanalyse	52
3.4.1	Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte	52
3.4.2	Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI für verschiedene Prothesentypen	54
3.4.3	Subgruppenanalyse für Begleiterkrankungen	59
3.4.4	Risikofaktorenanalyse nach dem Cox-Modell	62
3.5	Klinische Verläufe der Herzinsuffizienz anhand von NT-proBNP-Werten	63
3.5.1	NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektivs, sortiert nach Prothesentypen	63
3.5.2	NT-proBNP-Werte der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, sortiert nach Prothesentypen	66
3.5.3	Verlauf der NT-proBNP-Werte für Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach der Nachuntersuchung	71
4.	Diskussion	73
4.1	Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten nach TAVI	73
4.1.1	Vergleich mit aktueller Literatur mit Untersuchung verschiedener Prothesentypen	73
4.1.2	Untersuchung einzelner Prothesentypen	75
4.1.2.1	Medtronic CoreValve Prothese	75
4.1.2.2	Edwards Sapien XT Prothese	77
4.1.2.3	Edwards Sapien 3 Prothese	78
4.1.2.4	Direct Flow Medical Prothese	80
4.1.2.5	St. Jude Medical Portico Prothese	81
4.1.2.6	Boston Scientific Lotus Prothese	81
4.1.2.7	Medtronic Evolut R Prothese	82
4.1.3	Prophylaktische Herzschrittmacherimplantation vor TAVI	83
4.1.4	Abnehmende Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten für verschiedene Prothesentypen bei zunehmender Implantationserfahrung (Lernkurve)	84

4.2	Erholung der AV Knoten Funktion	84
4.3	Gesamtüberleben der Patienten nach TAVI für verschiedene Prothesentypen	87
4.3.1	Gesamtkollektiv	87
4.3.2	Mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	88
4.3.2.1	Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne Herzschrittmacher nach Implantation einer Edwards Sapien 3 Prothese	89
4.4	Rückbildung der neurohumoralen Aktivierung nach TAVI für verschiedene Prothesentypen	90
4.4.1	Gesamtkollektiv	90
4.4.2	Mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	90
5.	Limitationen	93
6.	Fazit	94
7.	Literaturverzeichnis	95
7.1	Literatur	95
7.2	Internetquellen	106
	Eidesstattliche Erklärung	108
	Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen	109
	Publikationen	110
	Lebenslauf	111
	Danksagung	112

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach ACC/AHA	6
Tab. 2	Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach ESC	6
Tab. 3	Einteilung der Herzinsuffizienz in NYHA Stadien nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2013	12
Tab. 4	Übersicht über die Prothesentypen und ihre Besonderheiten, die im Herzzentrum Bernau verwendet wurden	18
Tab. 5	Basischarakteristika der Patienten vor TAVI, aufgeteilt in die Kohorten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	27
Tab. 6	Relativer Herzschrittmacheranteil je Prothesentyp im Untersuchungszeitraum	34
Tab. 7	Basischarakteristika der Patienten vor TAVI aufgeteilt nach den verwendeten Prothesentypen und sortiert nach Häufigkeiten	36
Tab. 8	Abhängigkeit der Herzschrittmacherimplantation von der Größe des Prothesendurchmessers	38
Tab. 9	Basischarakteristika der TAVI Patienten, aufgeteilt in die Kohorten ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI (n=711), sowie Patienten mit Herzschrittmacher bei Teilnahme an der Nachuntersuchung (n=97) mit und ohne Eigenrhythmus >30/min	50
Tab. 10	Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit und ohne Eigenrhythmus >30/min, die an der Nachuntersuchung teilnahmen (n=97)	51
Tab. 11	Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, die an der Nachuntersuchung teilgenommen haben (n=97), aufgeteilt nach ausgewählten Prothesentypen	52
Tab. 12	Überlebensdaten der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	53
Tab. 13	Basischarakteristika der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit einer Edwards Sapien 3 Prothese	57

Tab. 14	Übersicht über die Todesursachen der Patienten mit Edwards Sapien 3 Prothese und Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	58
Tab. 15	Berechnung nach dem Cox-Modell	63
Tab. 16	Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten nach TAVI	64
Tab. 17	Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	67
Tab. 18	Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI	68
Tab. 19	Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit intrinsischer AV Überleitung bzw. Stimulation zum Zeitpunkt vor TAVI und bei Eintritt in die Nachuntersuchung	71
Tab. 20	NT-proBNP-Werte (in pg/ml) zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2 der Patienten, die mit intrinsischer Überleitung oder stimuliert in das Follow-Up 2 kamen	72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Medtronic CoreValve Prothese Quelle: http://www.dicardiology.com/sitesdefault/files/imagecache/node_image/photo_article/Screen%20Shot%22020110-30%20at%2010.51.13%20AM.png Stand: 15.06.2015	18
Abb. 2	Edwards Sapien XT Prothese Quelle: http://edwlifes.vo.llnwd.net/o10/newheartvalve/images/original/1395942062EdwardsSAPIENValve.png Stand: 15.06.2015	18
Abb. 3	Edwards Sapien 3 Prothese Quelle: http://d3hjf51r9j54j7.cloudfront.net/wp-content/uploads/sites/5/2014/06/SAP3.jpg Stand: 15.06.2015	18
Abb. 4	Direct Flow Medical Prothese Quelle: http://www.pcronline.com/var/pcr/storage/images/media/pcr/images/img-dfm/6272366-1-eng-GB/img-DFM.jpg Stand: 15.06.2015	18
Abb. 5	St. Jude Medical Portico Prothese Quelle: http://cxcontent.affino.com/AcuCustom/Sitename/Icon/Icons/Portico-Featured.jpg Stand: 15.06.2015	18
Abb. 6	Boston Scientific Lotus Prothese Quelle: http://cxcontent.affino.com/AcuCustom/Sitename/DAM/031/Lotus-Valve-1-MAIN_Main.jpg Stand: 15.06.2015	18
Abb. 7	Medtronic Evolut R Prothese Quelle: http://cdn.medgadget.com/wp-content/uploads/2012/10/CoreValve-Evolut.jpg Stand: 15.06.2015	18
Abb. 8	Entwicklung der Prothesenimplantationen von Juli 2008 bis Mai 2015	28
Abb. 9	Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015 für das Gesamtkollektiv (n=856)	29
Abb. 10	Übersicht über die Patienten mit einem Herzschrittmacher vor TAVI aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015	30

Abb. 11	Übersicht über die durchgeführten Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015	31
Abb. 12	Übersicht über alle Patienten mit einem Herzschrittmacher (vor und nach TAVI) aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015	32
Abb. 13	Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI differenziert nach den jeweils verwendeten Prothesentypen in der Zeit von Juli 2008 bis Mai 2015	33
Abb. 14	Entwicklung der Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten einzelner Prothesentypen nach TAVI im Verlauf der Jahre seit Verwendungsbeginn	35
Abb. 15	Verteilung der Herzschrittmacherimplantationsanteile der Patienten nach TAVI (n=856) in Abhängigkeit von der Prothesengröße im Untersuchungszeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015	37
Abb. 16	Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen aufgeteilt auf die überwiegend verwendeten Prothesentypen und bezogen auf ihre Größe für den Zeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015	39
Abb. 17	Flow-Chart zum Patienteneinschluss in die Nachuntersuchung	40
Abb. 18	Gesamtübersicht nach TAVI für Patienten mit Herzschrittmacherimplantation während oder nach dem Krankenhausaufenthalt für die TAVI	42
Abb. 19	Übersicht über die relativen Anteile der Indikationen der Herzschrittmacherimplantation nach TAVI (n=145) von Juli 2008 bis Mai 2015	43
Abb. 20	Übersicht über die relativen Anteile der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation für die Zeiträume ≤ 30 Tage und > 30 Tage nach TAVI	43
Abb. 21	Übersicht über die Verteilung der relativen Stimulationsanteile der Patienten (n=97) mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI in der Nachuntersuchung	44
Abb. 22	Ergebnisse der Nachuntersuchung	45

Abb. 23	Übersicht über die Patienten mit Herzschrittmacherimplantation während des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI, die an der Nachuntersuchung teilnahmen	46
Abb. 24	Nachuntersuchung der Herzschrittmacherpatienten (n=97) nach der NYHA Klassifizierung	47
Abb. 25	Echokardiographische Nachuntersuchung der Herzschrittmacherpatienten (n=97)	48
Abb. 26	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI dargestellt nach den verschiedenen implantierten Prothesentypen	54
Abb. 27	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Medtronic CoreValve Prothese	55
Abb. 28	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Edwards Sapien XT Prothese	55
Abb. 29	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Edwards Sapien 3 Prothese	56
Abb. 30	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Direct Flow Medical Prothese	59
Abb. 31	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit LV-EF $\leq 35\%$ und $>35\%$ vor TAVI	60
Abb. 32	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit GFR ≤ 30 ml/min und >30 ml/min vor TAVI	60
Abb. 33	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit logistischem EuroSCORE $\leq 20\%$ und $>20\%$ vor TAVI	61
Abb. 34	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor TAVI	61
Abb. 35	Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz $<2^\circ$ und $\geq 2^\circ$ nach TAVI, gemessen in der Herzkatheteruntersuchung nach Prothesenimplantation	62
Abb. 36	Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der gesamten Kohorte nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015	65

Abb. 37	Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015	66
Abb. 38 A	Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015	70
Abb. 38 B	Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015	70
Abb. 39	Darstellung der Grundrhythmen der Patienten zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2	72

Abkürzungsverzeichnis

ACC	–	American College of Cardiology
AHA	–	American Heart Association
AI	–	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	–	Aortenklappenersatz
AS	–	Aortenklappenstenose
AV	–	Atrioventrikulär
BAA	–	Bradyarrhythmia absoluta
BMI	–	Body Mass Index
bzw.	–	Beziehungsweise
ca.	–	Circa
CABG	–	Coronary Artery Bypass Graft/Koronararterien-Bypass
CKI	–	Chronic Kidney Insufficiency/Chronische Niereninsuffizienz
CT	–	Computertomographie
EKG	–	Elektrokardiogramm
ER	–	Eigenrhythmus
ESC	–	European Society of Cardiology
EuroSCORE	–	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation/Europäisches System zur Einschätzung des operativen Risikos
GFR	–	Glomeruläre Filtrationsrate
Herzzentrum Bernau	–	Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg
HF	–	Herzfrequenz
HR	–	Hazard Ratio
IQR	–	Interquartilrange/Interquartilsabstand
KH	–	Krankenhaus
KHK	–	Koronare Herzkrankheit
KM	–	Kontrastmittel
LSB	–	Linksschenkelblock
LV	–	Linksventrikulär
LV-EF	–	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
n.s.	–	Nicht signifikant

NYHA	–	New York Heart Association
PCI	–	Percutaneous Coronary Intervention/Perkutane Koronarintervention
RSB	–	Rechtsschenkelblock
RV	–	Rechtsventrikulär
SM	–	Herzschrittmacher
TAVI	–	Transfemoral Aortic Valve Implantation/Transfemorale Aortenklappenimplantation
TEE	–	Transesophageal echocardiography/Transösophageale Echokardiographie
TTE	–	Transthoracic echocardiogram/Transthorakale Echokardiographie
VARC	–	Valve Academic Research Consortium
VHF	–	Vorhofflimmern
VP	–	Ventricular Pacing/Ventrikuläre Stimulation
z.B.	–	Zum Beispiel

Abstrakt

Einleitung

Die transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich als Therapieverfahren bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und hohem OP-Risiko etabliert. Für diese Intervention stehen derzeit verschiedene Prothesentypen zur Verfügung. Atrioventrikuläre (AV) Blockierungen mit Notwendigkeit der Implantation eines Herzschrittmachers (SM) sind eine typische Komplikation nach TAVI. Die SM Implantationshäufigkeiten für verschiedene Prothesentypen sowie deren Einfluss auf das Outcome und die neurohumorale Aktivität (analysiert anhand des NT-proBNP-Wertes) von Patienten mit bzw. ohne SM nach TAVI sind in dieser Arbeit untersucht worden.

Methodik

Zwischen Juli 2008 und Mai 2015 wurden im Herzzentrum Bernau insgesamt 856 TAVIs durchgeführt, bei der die Prothesentypen Medtronic CoreValve (n=272), Edwards Sapien XT (n=262), Edwards Sapien 3 (n=234), Direct Flow Medical (n=41), St. Jude Medical Portico (n=26), Boston Scientific Lotus (n=14) und Medtronic Evolut R (n=7) implantiert wurden. Die Patienten wurden überwiegend im Rahmen von regelmäßigen Follow-Ups in unserer Ambulanz, in geringem Maß telefonisch nachuntersucht. Eine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse wurde durchgeführt. In einer Nachuntersuchung wurde das Vorliegen eines intrinsischen Eigenrhythmus sowie der Stimulationsanteil überprüft.

Ergebnisse

Bei 16,9% der Patienten (n=145) war eine SM Implantation aufgrund intrakardialer Reizleitungsstörungen erforderlich. Die SM Implantationshäufigkeit ist für verschiedene Prothesentypen unterschiedlich (Medtronic CoreValve: 22,8%, Edwards Sapien XT: 13,0%, Edwards Sapien 3: 16,2%, Direct Flow Medical: 7,3%, St. Jude Medical Portico: 15,4%, Boston Scientific Lotus: 21,4% und Medtronic Evolut R: 14,3%). In der Nachuntersuchung lag bereits bei 25,8% der SM Patienten eine intrinsische AV Überleitung und ein Stimulationsanteil $\leq 50\%$ vor. Durch SM Umprogrammierung konnte bei weiteren 19,6% der Patienten eine rechtsventrikuläre (RV) Stimulation vermieden werden. Somit besaßen insgesamt 45,4% der Patienten mit SM nach TAVI in der Nachuntersuchung

eine suffiziente AV Knoten Überleitung. 35% der SM Patienten wiesen einen klinisch insuffizienten Eigenrhythmus auf, 19,6% der Patienten waren weiterhin SM abhängig.

Das Gesamtüberleben war für die verschiedenen Prothesentypen einschließlich der SM Implantation nach TAVI identisch. Der NT-proBNP-Wert als Stellvertreter der neurohormonalen Aktivierung verbesserte sich für alle Patienten nach TAVI in einem vergleichbaren Bereich, unabhängig vom Prothesentyp. Die Verbesserung war jedoch bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI und einem hohen RV Stimulationsanteil geringer.

Schlussfolgerung

Das Gesamtüberleben der Patienten nach TAVI scheint unabhängig vom Prothesentyp als auch der postprozeduralen SM Implantation zu sein. Die Erholung der AV Knoten Funktion mit klinisch suffizientem Eigenrhythmus nach dem Auftreten höhergradiger AV Blockierungen trat in beinahe der Hälfte der SM Patienten ein. Daher sind regelmäßige Nachuntersuchungen auf das Vorliegen einer intrinsischen AV Überleitung anhand einer SM Kontrolle zu empfehlen, um eine unnötige RV Stimulation zu vermeiden.

Abstract

Introduction

The transfemoral aortic valve implantation (TAVI) has established itself as a common therapy in patients with severe aortic stenosis and high surgical risk. Currently, various prosthesis types are available. Atrioventricular (AV) block with need for pacemaker (PM) implantation is a typical complication after TAVI. Our aim was to investigate the recovery of the AV node conduction and the patient long-term outcome as well as neurohumoral activation (analysis based on NT-proBNP-levels) in patients with or without PM according to the prosthesis type.

Methods

From July 2008 to May 2015, 856 TAVIs have been implanted at the Heart Center Bernau, using the Medtronic CoreValve (n=272), Edwards Sapien XT (n=262), Edwards Sapien 3 (n=234), Direct Flow Medical (n=41), St. Jude Medical Portico (n=26), Boston Scientific Lotus (n=14) and Medtronic Evolut R (n=7) prosthesis types. The patients were regularly followed-up in our out-patient clinic. A Kaplan-Meier survival-analysis was performed. Additionally, intrinsic AV conduction and portion of ventricular pacing were checked in patients with PM implantation after TAVI.

Results

Overall, PM implantation was performed in 16.9% of the patients due to severe conduction disturbances, predominantly AV block III°. The need for PM implantation differs between the various prostheses (Medtronic CoreValve: 22.8%, Edwards Sapien XT: 13.0%, Edwards Sapien 3: 16.2%, Direct Flow Medical: 7.3%, St. Jude Medical Portico: 15.4%, Boston Scientific Lotus: 21.4% and Medtronic Evolut R: 14.3%). Already 25.8% of the patients had an intrinsic rhythm and a pacing percentage $\leq 50\%$ when attending follow-up visit. Furthermore right ventricular (RV) stimulation was avoided in 19.6% of the patients according to PM reprogramming. Altogether, 45.4% of the PM patients showed a sufficient AV node conduction at follow-up whereas 35% had a clinically insufficient intrinsic rhythm and 19.6% were completely PM dependent.

The overall survival did not show any significant differences for the various prosthesis types and was similar for patients with or without PM implantation after TAVI. The NT-proBNP-value as a sign of neurohumoral activation improved in all patients after TAVI for all prosthesis types in a comparable range. Though this improvement was lower in patients with PM implantation after TAVI and a high pacing percentage (>50%).

Conclusion

The long-term all-cause survival after TAVI seems to be independent of prosthesis type and presence of PM. Intrinsic AV node conduction due to periinterventional AV block applies to a significant portion of patients. Therefore, regular PM interrogations including reprogramming are required to avoid unnecessary permanent RV stimulation.

1. Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt die häufigste Klappenerkrankung im höheren Alter und nach koronarer Herzkrankheit (KHK) und arteriellem Hypertonus die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar. Pathophysiologisch liegt dabei eine verkleinerte Aortenklappenöffnungsfläche vor. Diese kann degenerativ entstanden, rheumatisch erworben oder angeboren sein [1]. Die degenerativ-kalzifizierende AS ist dabei die am häufigsten auftretende Form [2]. Infolge des erhöhten Druckgradienten über der verkleinerten Aortenklappenöffnungsfläche kommt es kompensatorisch zur konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Damit gelingt die Aufrechterhaltung der Auswurfleistung [3]. Die AS kann jahrelang asymptomatisch bleiben. Symptome treten meist erst im Rahmen einer hochgradigen AS auf. Diese können rasche Progredienz zeigen, wobei insbesondere eine Linksherzinsuffizienz und Synkopen mit einer schlechten Prognose einhergehen [1, 3].

1.1.1 Einteilung der Aortenklappenstenose

Die Schweregradeinteilung der AS erfolgt anhand der Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC). Sie sind jeweils in Tabelle 1 und 2 dargestellt. Eine hochgradige AS liegt in beiden Klassifizierungen vor, wenn die Klappenöffnungsfläche auf $<1,0 \text{ cm}^2$ reduziert ist und der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe $\geq 40 \text{ mmHg}$ beträgt [4, 5, 6, 7, 8]. Zur Diagnostik wird hierbei primär die Dopplerechokardiographie eingesetzt [1]. Zusätzlich ist es möglich, bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und gleichzeitig gut erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF) eine Ergometrie durchzuführen. In dieser lässt sich feststellen, ob diese Patienten tatsächlich beschwerdefrei sind oder sich ihr Aktivitätsniveau über die Jahre eingeschränkt hat, um beschwerdefrei leben zu können [1, 2].

Tab. 1 Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach ACC/AHA [4, 5, 6]

	Leicht (Grad 1)	Mittel (Grad 2)	Schwer (Grad 3)
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	≤1,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	<20	20-39	≥40
Maximale Jet-Geschwindigkeit (m/s)	2,0-2,9	3,0-3,9	≥4,0

Tab. 2 Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach ESC [7, 8]

	Leicht (Grad 1)	Mittel (Grad 2)	Schwer (Grad 3)
Klappenöffnungsfläche (cm ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Mittlerer Druckgradient (mmHg)	<20	20-40	≥40
Maximale Jet-Geschwindigkeit (m/s)	2,6-2,9	3,0-4,0	≥4,0

1.2 Therapie der Aortenklappenstenose

Eine hochgradige symptomatische AS bedarf eines Klappenersatzes aufgrund ihrer schlechten Prognose [9]. Die durchschnittliche Lebenserwartung nach dem Auftreten von Symptomen beträgt 2-3 Jahre mit hohem Risiko eines plötzlichen Herztodes [3]. Auch Patienten mit einer hochgradigen asymptomatischen AS mit reduzierter LV-EF (<50%) sollten dringlich einen Klappenersatz erhalten [2]. Traditionell erfolgt dieser in einer herzchirurgischen Operation mit Thorakotomie an der Herz-Lungen-Maschine [1].

1.2.1 Kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz

Aufgrund ihres hohen Alters gepaart mit gleichzeitiger Multimorbidität liegt bei vielen Patienten mit hochgradiger AS ein hohes Operationsrisiko vor, weshalb sie nicht mehr mit einem konventionellen Aortenklappenersatz (AKE) in einer herzchirurgischen Operation versorgt werden können [10]. Bis zu 61% der Patienten mit einer hochgradigen AS mit schwerwiegender Symptomatik erhielten in den Vorjahren keinen herzchirurgischen Klappenersatz [9]. Diese Patienten kommen für eine perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation in Betracht, da sie unter diesen Bedingungen von der weniger invasiven Methode mit niedrigerer Mortalität profitieren [10, 11]. Diese erfolgt primär über einen transfemorale oder über einen transapikalen Zugangsweg [12].

Die transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein etabliertes Verfahren im Immanuel Klinikum Bernau Herzzentrum Brandenburg (Herzzentrum Bernau) und wird seit Juli 2008 zur Behandlung der symptomatischen hochgradigen AS bei Patienten mit

stark erhöhtem perioperativen Mortalitätsrisiko für einen konventionell herzchirurgischen Klappenersatz angewandt.

1.3 Komplikationen nach TAVI

Die TAVI stellt seit ihrer erstmaligen Anwendung vor ca. 10 Jahren ein sich weiterentwickelndes Verfahren mit abnehmenden Komplikationen dar. Trotzdem birgt auch diese Prozedur Risiken, die das Outcome beeinflussen können [13]. Im GARY Register betrug die Hospitalitätsmortalität nach Intervention 5,1% [14]. Im Vordergrund der potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen nach TAVI stehen dabei Prothesendislokationen, Perforationen und Aortendissektionen. Weitere schwerwiegende Komplikationen sind eine verbleibende Aortenklappeninsuffizienz (AI), Gefäßkomplikationen mit Blutungen, der Apoplex und die Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen insbesondere eines höhergradigen AV Blocks mit Notwendigkeit der Implantation eines Herzschrittmachers (SM) [13, 15]. Die Komplikationen der TAVI sind in den Kriterien des Valve Academic Research Consortium (VARC) definiert worden [16].

1.3.1 VARC- und VARC-2-Kriterien

Die VARC-Kriterien sind im Jahr 2011 veröffentlicht worden und legen die einheitliche Definition wichtiger klinischer Endpunkte im Rahmen der TAVI fest. Hiermit dienen sie dem Qualitätsmanagement sowie dem Vergleich von Studien zum kathetergestützten perkutanen AKE. Die in diesem Zusammenhang aufgeführten Endpunkte beinhalten sowohl die Gesamtmortalität, als auch spezifische Komplikationen wie den Myokardinfarkt (innerhalb 72 Stunden nach Intervention), den Apoplex, Blutungs- und Gefäßkomplikationen, die akute Niereninsuffizienz (bis 48 Stunden nach Intervention), Dysfunktion der Prothesen (Restenose, Insuffizienz, Endokarditis, Thrombose, Missverhältnis zwischen Patient und Prothesengröße), die SM Implantation und die Koronararterienobstruktion [16].

Die VARC-2-Kriterien aus dem Jahr 2013 stellen eine Erweiterung der VARC-Kriterien dar. Sie umfassen zusätzlich Arrhythmien und Reizleitungsstörungen sowie relevante Komplikationen nach TAVI, die zuvor noch nicht ausreichend bestimmt worden waren. Darüber hinaus werden sowohl Empfehlungen zur Diagnostik einer Prothesenstenose oder -insuffizienz als auch zur Einschätzung der Lebensqualität gegeben [17].

1.3.2 Herzschrittmacherimplantation

1.3.2.1 Pathophysiologie intrakardialer Reizleitungsstörungen

Nach TAVI können bei bis zu 65% der Patienten neue atrioventrikuläre (AV) Überleitungsstörungen auftreten [18]. Hierbei ist der Linksschenkelblock (LSB), der zum AV Block III° mit Notwendigkeit der SM Implantation führen kann, die häufigste Reizleitungsstörung nach TAVI [19]. Elektrokardiographisch liegt beim AV Block III° eine komplette Dissoziation von Vorhof und Ventrikel vor. Infolgedessen bildet sich ein bradykarder Ersatzrhythmus distal des beschädigten AV Knotens aus. Die Herzfrequenz (HF) beträgt hierbei meist <50/min, bei einer infrahisären Störung <30/min. Der erworbene AV Block III° stellt deshalb eine absolute Indikation für eine SM Implantation dar [20].

Pathophysiologisch scheint die Nähe der Aortenklappe zum Reizleitungssystem eine Rolle bei der Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen im Rahmen der TAVI zu spielen. Aufgrund mechanischer Kompression des Gewebes durch die Prothese am Ort ihrer Implantation kann es zur Verletzung des AV Knotens kommen. Anatomische Lagevarianten wie z.B. oberflächlich gelegene Verzweigungen des AV Bündels in der linken Hälfte des Ventrikelseptums werden hierbei als begünstigende Faktoren für einen vollständigen AV Block III° in Betracht gezogen [21]. Als weitere Einflussgrößen für die Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen werden längere Prothesenrahmen, selbstexpandierende Prothesen, Vor- und Nachdilatation als auch die Prothesengröße und Implantationstiefe vermutet [13]. Möglicherweise hat dabei auch der Grad der Kalzifizierung auf der Prothesenhöhe einen Einfluss auf die Notwendigkeit einer SM Implantation [22]. Insbesondere Patienten mit bereits vor TAVI bestehenden Reizleitungsveränderungen entwickeln die Indikation für eine SM Implantation nach TAVI. Hier scheint vor allem ein vorbestehender Rechtsschenkelblock (RSB) ein relevanter prädiktiver Faktor zu sein [23]. Darüber hinaus gelten ein neu aufgetretener LSB, aus dem ein AV Block III° hervorgehen kann [19], sowie eine Porzellanaorta, eine Septumhypertrophie und das Fehlen einer herzchirurgischen Operation in der Vergangenheit als prädiktive Faktoren für die Notwendigkeit einer SM Implantation nach TAVI [13].

1.3.2.2 Häufigkeit von Herzschrittmacherimplantationen

In der Literatur ist eine Herzschrittmacherimplantationshäufigkeit nach TAVI von durchschnittlich ca. 15% bekannt [11]. Hierbei variiert er von 8,8% im PARTNER Trial, in dem

die Patienten ausschließlich Prothesentypen der Firma Edwards über einen transapikalen oder transfemorale Zugang erhielten [24], bis hin zu 23,7% im deutschen GARY Register, in dem die Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien, Symetis und JenaValve transfemorale untersucht wurden [14]. Initial sind in der Literatur vorwiegend die Medtronic CoreValve Prothese und die Edwards Sapien Prothese untersucht worden z.B. bei Urena M et al. [11]. Dabei stellte sich ein höherer SM Implantationsanteil nach Verwendung der Medtronic CoreValve Prothese gegenüber der Edwards Sapien XT Prothese dar [13, 23]. Aktuelle Erkenntnisse weisen auf unterschiedliche SM Implantationshäufigkeiten für verschiedene Prothesentypen hin [19, 23]. Den SM Implantationsanteil neuerer Prothesentypen untersucht diese Studie.

Es ist bekannt, dass die rechtsventrikuläre (RV) Stimulation durch einen SM das Risiko für eine Herzinsuffizienz erhöhen und damit das Outcome verschlechtern kann [11]. Diesbezüglich beobachteten Urena M et al. in ihrer Studie, dass einige Patienten mit SM Implantation nach TAVI in einem 6- bis 12-Monats Follow-Up nicht mehr RV stimuliert wurden [11]. Auch im PARTNER Trial wurden ein Jahr nach Intervention nur noch 50,5% der Patienten stimuliert [24]. In der aktuellen Literatur gibt es jedoch bisher keine einheitlichen Untersuchungen dazu, ob Patienten mit SM Implantation nach TAVI dauerhaft stimuliert bleiben oder sich ein Eigenrhythmus (ER) ausbildet [13]. Darüber hinaus ist nicht untersucht worden, ob durch Umprogrammierung des SM eine unnötige Stimulation bei Regeneration einer intrinsischen AV Überleitung vermieden werden kann.

Es finden sich Hinweise darauf, dass sich das Outcome für Patienten mit SM nach TAVI auch über ein 3-Jahres Follow-Up nicht verschlechtert [11]. Hierbei existiert jedoch derzeit ein Mangel an Informationen, ob das Gesamtüberleben einerseits durch einzelne Prothesentypen beeinflusst wird und andererseits ein Unterschied für verschiedene Prothesentypen mit und ohne SM Implantation nach TAVI besteht.

In der Studie von Ribeiro HB et al. konnte ein abnehmender NT-proBNP-Wert für Patienten nach TAVI nachgewiesen werden [25]. Spezielle Analysen über den Verlauf des NT-proBNP als Marker der neurohumoralen Aktivierung für Patienten mit und ohne SM nach TAVI für verschiedene Prothesentypen sind nach unserer Kenntnis bisher nicht publiziert worden.

1.4 Fragestellung

Aufgrund defizitärer Erkenntnisse einerseits über den weiteren Verlauf der TAVI Patienten hinsichtlich der einzelnen Prothesentypen und ihrer Auswirkungen auf die SM Implantationshäufigkeiten, das Gesamtüberleben und die NT-proBNP-Werte nach TAVI sowie andererseits über die Erholung der AV Knoten Funktion bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI widmet sich die vorliegende Studie folgenden Fragestellungen:

- Gibt es Unterschiede in den Basischarakteristika der Patienten mit und ohne SM Implantation nach TAVI?
- Wie stellt sich die Häufigkeit von SM Implantationen nach TAVI für verschiedene Prothesentypen dar?
- Ist die AV Knoten Funktion bei Patienten mit postprozeduralen intrakardialen Reizleitungsstörungen und Notwendigkeit der SM Implantation zur Regeneration fähig?
- Gibt es Unterschiede in den Basischarakteristika bei Patienten mit anhaltender SM Abhängigkeit nach TAVI (Patienten ohne ER >30/min)?
- Wie stellt sich das Langzeitüberleben nach TAVI für verschiedene Prothesentypen in der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse dar? Verschlechtert sich dabei die Prognose von Patienten durch die SM Implantation nach TAVI?
- Verschlechtert sich die Lebensqualität gemessen an der neurohumoralen Aktivierung anhand des klinischen Parameters NT-proBNP für verschiedene Prothesentypen sowie Patienten mit und ohne SM Implantation nach TAVI?

2. Methodik

2.1 Patientenrekrutierung

Im Zeitraum vom 16.07.2008 bis zum 07.05.2015 sind im Herzzentrum Bernau 856 Patienten mit einer TAVI versorgt worden. Diese Patienten sind entweder über Einweisung durch den Hausarzt, niedergelassenen Kardiologen oder als Notfall bei akuter Dekompensation zur TAVI in das Herzzentrum Bernau aufgenommen worden. Die Entscheidung zur TAVI wurde individuell im „Heart Team“ getroffen, welches sich sowohl aus interventionellen Kardiologen als auch Herzchirurgen zusammensetzte. In gemeinsamer Abstimmung unter Auswertung der individuellen Risikofaktoren wurden nach Zusammenschau der Befunde die Patienten entweder der TAVI oder dem chirurgischen AKE zugeführt. Es erhielten diejenigen eine TAVI, deren operatives Risiko zu hoch war oder bei denen eine Kontraindikation für einen kardiochirurgischen Eingriff vorlag.

2.1.1 Evaluation des operativen Risikos

Um einzuschätzen, ob ein zu hohes Risiko für eine kardiochirurgische Operation vorliegt und der Patient damit für eine TAVI infrage kommt, wird das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) angewandt [26]. Der EuroSCORE berücksichtigt 17 Risikofaktoren, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-tägige Mortalitätsrate nach konventionellem herzchirurgischem AKE haben [27]. Im Herzzentrum Bernau ist für die Erfassung der Hochrisikopatienten der logistische EuroSCORE berechnet worden. Ein hohes Risiko, bei der kardiochirurgischen Operation zu versterben, liegt bei einem logistischen EuroSCORE von über 20% vor [12], eine TAVI kann nach neuer Leitlinie aber bereits ab $\geq 10\%$ angezeigt sein [7]. Als Risikofaktoren, die hierbei in die Berechnung eingehen, gelten unter anderem das Alter, Geschlecht, instabile Angina pectoris, linksventrikuläre (LV) Dysfunktion und pulmonale Hypertonie [27]. Aber auch bei einem niedrigeren EuroSCORE und gleichzeitig vorliegenden schwerwiegenden Erkrankungen, die nicht in die Berechnung des logistischen EuroSCOREs einfließen, besteht bei Durchführung einer kardiochirurgischen Operation dennoch ein hohes Mortalitätsrisiko. Zu diesen Kontraindikationen für eine herzchirurgische Operation zählen Vorbestrahlungen, Voroperationen und das Vorliegen einer Porzellanaorta, eines Diabetes mellitus oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Neben dem logistischen EuroSCORE existieren weitere Risikostratifikationssysteme wie der EuroSCORE

II und der Society of Thoracic Surgeons Risikoscore [28], die in die Analyse jedoch nicht einbezogen wurden, da sie im Herzzentrum Bernau keine Anwendung finden.

2.2 Präinterventionelle Diagnostik

Vor TAVI erhielten die Patienten neben klinischer Basisdiagnostik sowohl nicht-invasive als auch invasive Untersuchungen, um einerseits die Indikation der Patienten zur TAVI zu überprüfen und andererseits den Eingriff z.B. hinsichtlich der Auswahl des Prothesentyps und -größe zu planen. Die Auflistung und Darstellung der präinterventionellen Diagnostik bezieht sich hierbei vorwiegend auf die in der vorliegenden retrospektiven Nachuntersuchung verwendeten Parameter.

2.2.1 Klinische Basisdiagnostik

Die klinische Basisdiagnostik umfasste die Anamnese, die körperliche Untersuchung und die Bestimmung aktueller Parameter im klinischen Labor.

2.2.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der routinemäßigen Aufnahmeuntersuchungen wurde anamnestisch das Vorliegen eines Diabetes mellitus oder einer KHK eruiert und geklärt, ob vor TAVI bereits Eingriffe in Form einer perkutanen Koronarintervention (PCI) oder eines Koronararterien-Bypasses (CABG) vorgenommen wurden. Neben einer orientierenden körperlichen Untersuchung wurde der Body-Mass-Index (BMI) in kg/m² der Patienten bestimmt. Anschließend wurde die Einschätzung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung vorgenommen. Diese teilt die vom Patienten subjektiv empfundene Dyspnoe in 4 Stadien ein, wie in Tabelle 3 dargestellt [1, 29].

Tab. 3: Einteilung der Herzinsuffizienz in NYHA Stadien nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahr 2013 [1, 29].

Stadium	Symptome
NYHA 1	Keine körperlichen Einschränkungen. Körperliche Aktivität ruft keine Dyspnoe, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen hervor.
NYHA 2	Leichte körperliche Einschränkungen. Beschwerdefreiheit in Ruhe, aber körperliche Aktivität führt zu Dyspnoe, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen.
NYHA 3	Deutliche körperliche Einschränkungen. Beschwerdefreiheit in Ruhe, aber leichte körperliche Aktivität führt zu Dyspnoe, Müdigkeit oder Herzrhythmusstörungen.
NYHA 4	Jede körperliche Aktivität führt zu Beschwerden. Beschwerden in Ruhe können auftreten und zu Bettlägerigkeit führen.

2.2.1.2 Labor

Neben kleinem Blutbild und Elektrolyten sind im Labor insbesondere die Kreatinin-Werte (in $\mu\text{mol/l}$), die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (in ml/min) und der NT-proBNP-Wert (in pg/ml) vor TAVI bestimmt worden.

NT-proBNP ist ein natriuretisches Peptid und wird als Herzinsuffizienzparameter bewertet [30]. Er wird als kardialer Stressparameter [31] bei Dehnung des Ventrikels z.B. bei Herzinsuffizienz, aber auch bei erhöhtem Plasmavolumen infolge einer Lungenembolie oder Niereninsuffizienz in hohen Konzentrationen aus den Kardiomyozyten freigesetzt [30]. Im klinischen Alltag wird er als Marker für die neurohumorale Aktivität [13, 32] und als Indiz für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz herangezogen [30]. Der NT-proBNP-Wert korreliert dabei direkt mit dem NYHA Stadium [33] und wird sowohl in der Primärdiagnostik als auch zur Verlaufskontrolle bestimmt [1].

Aus der GFR ist die chronische Niereninsuffizienz (CKI) abgeleitet worden. Diese wurde in die Gruppen CKI $<60 \text{ ml/min}$, entsprechend dem Niereninsuffizienzstadium 3, sowie CKI $<30 \text{ ml/min}$, entsprechend dem Niereninsuffizienzstadium 4, differenziert [34].

2.2.2 Nicht-invasive Diagnostik

2.2.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Im TTE wurde für jeden Patienten die LV-EF (in %) sowie der Druckgradient (in mmHg) über der Aortenklappe bestimmt. Zusätzlich ist die LV-EF einer von 3 Klassifikationsgruppen zugeordnet worden: Normale systolische Funktion (LV-EF $\geq 50\%$), mittelmäßig eingeschränkte Funktion (LV-EF 36-49%) und hochgradig eingeschränkte Funktion (LV-EF $\leq 35\%$). Darüber hinaus war mittels TTE der Ausschluss einer Low Gradient AS zu prüfen. Sofern der Verdacht auf das Vorliegen einer Low Gradient AS bestand, war dies weiter zu untersuchen.

2.2.2.2 Low Flow/Low Gradient Aortenklappenstenose mit reduzierter LV-EF

Die Low Gradient AS stellt eine Sonderform der AS dar. Hierbei ist die LV-EF durch eine LV Dysfunktion deutlich eingeschränkt, was dazu führt, dass aufgrund des reduzierten Flusses der Druckgradient über der Aortenklappe nicht als erhöht gemessen wird. Anhand der Dobutamin-Stressechokardiographie kann eine hochgradige Low Gradient

AS durch den Anstieg der Druckgradienten unter pharmakologischer Belastung diagnostiziert werden. Ein Anstieg der LV-EF weist auf eine Kontraktilitätsreserve hin und damit auf das Ausmaß der zu erwartenden Verbesserung der LV Funktion nach AKE [1, 35]. Bei Vorliegen einer sogenannten Pseudoaortenklappenstenose steigen zwar sowohl die LV-EF als auch der Fluss über der Aortenklappe an, nicht aber der Druckgradient aufgrund einer Zunahme der Klappenöffnungsfläche [36]. Patienten mit Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Low Gradient AS profitieren von einem Klappenersatz [35]. Patienten mit einer Pseudoaortenklappenstenose wurden im Herzzentrum Bernau mittels Stressechokardiographie selektiert und erhielten keine TAVI. Patienten mit eingeschränkter LV-EF sind als Subgruppe bezüglich ihres Überlebens analysiert worden.

2.2.2.3 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Mittels TEE wurde die Klappenmorphologie beurteilt und darüber hinaus auch die Aortenklappenöffnungsfläche und die Weite des Aortenannulus zur Einschätzung der Prothesengröße gemessen.

2.2.2.4 Duplex-Sonographie

In der Duplex-Sonographie sind einerseits die Bein- und Beckengefäße andererseits die A. carotis interna auf Stenosen und Anomalien untersucht worden, um die Gefäßzustände für den Implantationsweg der TAVI zu beurteilen.

2.2.3 Invasive Diagnostik

2.2.3.1 Koronarangiographie

Invasiv erfolgte eine Koronarangiographie zum Ausschluss einer KHK oder gegebenenfalls sofortiger Therapie behandlungsbedürftiger Stenosen.

2.2.3.2 Rotationsangiographie und kardiale Computertomographie (CT)

In der Rotationsangiographie wurden Aufnahmen der gesamten Aorta einschließlich Aortenwurzel, Anulus und Abgang der Koronargefäße zur Erfassung der Form, Lage- und Wandveränderungen durchgeführt. Seit 2013 mit Einführung der Implantation der Direct Flow Medical Prothese wurde stattdessen das kardiale CT zur bildlichen Darstellung der Anatomie, insbesondere der Aortenwurzel und des Anulus, verwendet, um den Eingriff zu planen.

2.2.3.3 Angiographie der Bein- und Beckenstrombahn

Die Angiographie der Bein- und Beckenstrombahn diente der Messung der Gefäßdurchmesser und auch der Detektion von Stenosen und Anomalien der Gefäße.

2.3 Transfemorale Aortenklappenimplantation

2.3.1 Vorbereitung

Nach Abschluss der präinterventionellen Diagnostik und Planung des Eingriffs fand die TAVI im Herzkatheterlabor des Herzzentrums Bernau statt. Diese Eingriffe sind von einem festen Team bestehend aus Kardiologen und Anästhesisten durchgeführt worden. Zu jedem Zeitpunkt der TAVI stand als Backup vor Ort im Interventionsbereich ein herzchirurgisches Team bereit, falls sich Komplikationen mit der Notwendigkeit zur Konversion in einen konventionellen AKE ergeben sollten. Der Eingriff erfolgte in Intubationsnarkose. Das Monitoring wurde von der Anästhesie durchgeführt.

2.3.2 Durchführung

Im Allgemeinen wird zunächst transfemoral ein arterieller Zugang gelegt. Hierfür erfolgt zuerst auf der kontralateralen Seite eine arterielle und venöse Punktion mit Einführung einer 6F Schleuse. Über den venösen Zugang wird ein passagerer SM in den rechtsventrikulären Apex und über den arteriellen Zugang ein Pigtail-Katheter in die Aorta ascendens gelegt. Die Zugangsseite wird hierbei bereits vor dem Eingriff anhand der präinterventionellen Diagnostik ausgewählt [12].

Um Gefäßverletzungen und Blutungen durch die großvolumigen Kathetersysteme zu verhindern, wird die A. femoralis communis oberhalb ihrer Bifurkation auf der Zugangsseite punktiert. Dies wird anhand bildlicher Darstellung durch Applikation des Kontrastmittels (KM) aus dem Pigtail-Katheter der Gegenseite gewährleistet. Über eine Schleuse wird nun bei korrekter Lage das ProGlide-System vorgelegt [12].

Nach Passage der Aortenklappe mittels Führungskatheter erfolgt eine hämodynamische Druckmessung, um den mittleren Druckgradienten über der AS zu bestimmen. Anschließend wird die Aortenklappenimplantation mittels Ballonvalvuloplastie der AS unter „rapid pacing“ durch den passageren SM vorbereitet [12]. „Rapid pacing“ bezeichnet die Dauerstimulation durch den passageren SM. Diese bewirkt einen funktionellen

Kreislaufstillstand, um eine sichere Durchführung der Valvuloplastie gewährleisten zu können. Dafür werden Stimulationsfrequenzen von 180-230/min verwendet [37].

Zur Platzierung der Einführungsschleuse der Prothesen muss die Femoralarterie vor-dilatiert werden. Anschließend wird das Kathetersystem zur Prothesenimplantation ein-geführt [12]. An diesem Punkt unterscheiden sich die verschiedenen Prothesentypen voneinander. Man grenzt dabei die selbstexpandierenden von den ballonexpandierenden Prothesentypen ab [37].

2.3.3 Verschiedene Prothesentypen

Das Portfolio der Prothesentypen hat sich über die Jahre erweitert und das Sortiment sich durch neu auf den Markt gelangte Prothesen verändert. Zu den selbstexpandierenden Prothesentypen, die im Herzzentrum Bernau verwendet worden sind, gehören die Medtronic CoreValve Prothese, die Direct Flow Medical Prothese, die St. Jude Medical Portico Prothese, die Boston Scientific Lotus Prothese und die Medtronic Evolut R Prothese. Als ballonexpandierende Prothesentypen sind die Edwards Sapien XT Prothese und die Edwards Sapien 3 Prothese zum Einsatz gekommen. Der verwendete Prothesentyp für die Patienten des Herzzentrums Bernau ist aus dem Sortiment der sich auf dem aktuellen Markt befindlichen Prothesen sowie nach dem individuell benötigten Diameterwert der Patienten ausgewählt worden.

Im Juli 2008 zum Zeitpunkt der Einführung der TAVI im Herzzentrum Bernau standen zunächst ausschließlich Medtronic CoreValve Prothesen zur Verfügung. Bei ihrer Freisetzung aus dem zugehörigen Kathetersystem expandiert diese selbständig. Während ihrer Implantation besteht ein kontinuierlicher Blutfluss, lediglich bei Freisetzung der Perikardklappen kommt es kurzfristig zu einer okklusiven Phase, die durch zügige Freisetzung der Prothese verkürzt werden kann. Sie ist bis zur vollständigen Freisetzung repositionierbar. Bei unzureichender Positionierung kann das gesamte System entfernt werden, um die Prothese erneut einzuführen. Zum Implantationsabschluss muss der Katheter von der Prothese gelöst werden [12].

Seit dem Jahr 2009 ist der Prothesentyp Sapien XT der Firma Edwards im Herzzentrum Bernau implantiert worden. Diese Prothese wird mittels Ballonexpansion über der nativen Klappe implantiert. Während voller Aufdehnung des Ballons ist kein Blutfluss mög-

lich, weshalb diese Phase schnellstmöglich beendet werden sollte. Nach ihrer Freisetzung kann die Edwards Sapien XT Prothese nicht repositioniert werden [12]. Sie besitzt eine spezielle Oberfläche zur Vermeidung einer Rekalzifizierung [Iq2].


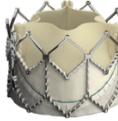
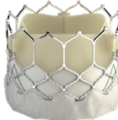




Seit 2013 erweiterten darüber hinaus die Direct Flow Medical Prothese der Firma Direct Flow Medical und die Portico Prothese der Firma St. Jude Medical das Sortiment. Die Direct Flow Medical Prothese ist metallfrei und wird über einen Führungsmechanismus aus Drähten an den Implantationsort gebracht. Zur optimalen Positionierung beinhaltet das Ringsystem der Prothese zunächst eine Lösung aus salzhaltigem Wasser und KM. Zum Abschluss der Implantation wird diese gegen ein Polymer ausgetauscht, was der Prothese eine permanente Form verleiht. Bis zu diesem Zeitpunkt ist die Direct Flow Medical Prothese vollständig repositionierbar [Iq4]. Die St. Jude Medical Portico Prothese expandiert selbstständig und ist ebenfalls bis zu ihrer vollständigen Entfaltung repositionierbar [Iq5].

2014 folgte die Edwards Sapien 3 sowie die Boston Scientific Lotus Prothese. Die Edwards Sapien 3 Prothese ist wie ihr Vorgänger, die Edwards Sapien XT Prothese, ballonexpandierend und kann nach Implantation nicht repositioniert werden. Sie besitzt neben der speziellen Oberfläche der Firma Edwards zur Vermeidung einer Rekalzifizierung eine äußere Fassung aus PET zur Reduktion paravalvulärer Lecks. Die Boston Scientific Lotus Prothese hingegen ist selbstexpandierend und vollständig repositionierbar. Sie besitzt ein sogenanntes „Adaptive Seal“ zur Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten, um paravalvuläre Lecks zu vermeiden. Darüber hinaus verfügt sie über einen Röntgenmarker, um eine präzise Positionierung zu gewährleisten [38, Iq6].

Die jüngste unter den im Herzzentrum Bernau verwendeten Prothesentypen ist die Medtronic Evolut R Prothese, die seit dem Jahr 2015 verwendet wird. Sie ist wie die Medtronic CoreValve Prothese selbstexpandierend und vollständig repositionierbar. Im Gegensatz zu ihrer Vorgängerin ist die Medtronic Evolut R Prothese in ihrer Länge etwas kürzer, in ihrer Einfassung jedoch etwas breiter, wodurch eine bessere Abdichtung zur Vermeidung paravalvulärer Lecks erreicht werden kann [Iq7].

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Prothesentypen sind in Tabelle 4 dargestellt. Sie enthält ebenfalls die Abbildungen 1-7 der verschiedenen Prothesentypen.

Tab. 4: Übersicht über die Prothesentypen und ihre Besonderheiten, die im Herzzentrum Bernau verwendet wurden [12, 38, Iq1-Iq7]. Darüber hinaus sind die Abbildungen 1-7 der verschiedenen Prothesentypen dargestellt.

Prothesentyp	Firma	Expansion	Rahmenmaterial	Klappenmaterial	Verfügbare Größen	Besonderheiten	Abbildung
CoreValve	Medtronic	Selbstexpandierend	Nitinol	porcin	23, 26, 29, 31 mm	Vollständig repositionierbar	
Sapien XT	Edwards	Ballonexpandierend	Kobalt-Chrom	bovin	20, 23, 26, 29 mm	Carpentier-Edwards-ThermaFix-Verfahren zur Vermeidung der Rekalzifizierung	
Sapien 3	Edwards	Ballonexpandierend	Kobalt-Chrom	bovin	23, 26, 29 mm	Äußere Fassung aus PET (Polyethylenterephthalat) zur Reduktion paravalvulärer Lecks Carpentier-Edwards-ThermaFix-Verfahren zur Vermeidung der Rekalzifizierung	
Direct Flow	Direct Flow Medical®, Inc	Selbstexpandierend	Polyester	bovin	23, 25, 27, 29 mm	Vollständig repositionierbar Metallfrei Spezieller Füllmechanismus des Klappenrings	
Portico	St. Jude Medical	Selbstexpandierend	Nitinol	bovin	23, 25, 27, 29 mm	Vollständig repositionierbar	
Lotus	Boston Scientific	Selbstexpandierend	Nitinol	bovin	23, 25, 27 mm	Vollständig repositionierbar Adaptive Seal mit Anpassung an anatomische Oberflächen zur Vermeidung paravalvulärer Lecks Röntgenmarker für präzise Positionierung	
Evolut R	Medtronic	Selbstexpandierend	Nitinol	porcin	26, 29 mm	Vollständig repositionierbar Breitere Einfassung zur Vermeidung paravalvulärer Lecks	

2.3.4 Valve-in-Valve Verfahren

Eine Sonderform der TAVI ist das sogenannte Valve-in-Valve Verfahren. Hierbei wird eine neue Prothese im Rahmen der TAVI in einen bereits vorhandenen AKE eingesetzt. Dieses kann entweder einen degenerierten biologischen AKE oder eine TAVI Prothese betreffen. Das Verfahren kann insbesondere bei bereits voroperierten Patienten, die z.B. an einer hochgradigen AI leiden, angewandt werden. Aber auch während der Im-

plantationsprozedur bietet sie bei Patienten mit einer Prothese in zu hoher oder zu tiefer Position eine akute Behandlungsmethode, um eine hochgradige paraprothetische AI zu beheben [39, 40].

2.3.5 Implantation der Prothesen

Der Führungskatheter wird mit der Prothese zur Aortenklappe vorgebracht und unter Kontrolle durch KM Applikation im Röntgen und gleichzeitiger Darstellung im TEE positioniert [12, 37].

Selbstexpandierende Prothesen werden nun kontinuierlich unter Zug freigesetzt. Ein „rapid pacing“ ist bei diesem Prothesentyp nicht zwingend notwendig. Sobald es zum Druckabfall kommt, wird die Prothese schnell freigesetzt, um den transvalvulären Blutfluss schnellstmöglich wieder herzustellen. Nach angiographischer Lagekontrolle wird diese durch Zug auf die Prothese endgültig freigesetzt und die zugehörigen Halteösen abgelöst [12].

Ballonexpandierende Prothesentypen werden mittels Dilatationsballon über den Katheter an den Implantationsort gebracht und dort unter „rapid pacing“ und angiographischer Lagekontrolle implantiert. Dabei wird der Ballon vollständig aufgedehnt, um die Prothese freizusetzen und anschließend der Ballon durch Desufflation entfernt. Das „rapid pacing“ wird durchgängig angewandt und dient hierbei einer ruhigen Arbeitssituation, um eine Dislokation zu vermeiden [12].

2.3.6 Abschluss der Implantation

Nach erfolgreicher Implantation wird das Ergebnis im Herzzentrum Bernau via Aortographie, TEE und hämodynamischer Parameter beurteilt. Hierbei werden der Sitz der Prothese, der Grad der AI, der Druck über der Herzklappe und die Vitalparameter der Patienten betrachtet. Insofern kein weiterer Handlungsbedarf z.B. Nachdilatation, Repositionierung oder Einbringen einer zweiten Prothese gegeben ist, werden bis auf den passageren SM alle Zugänge entfernt und verschlossen. Der passagere SM wird zur Überwachung für 48 Stunden belassen. Die Patienten werden anschließend auf die Intermediate Care Station oder bei hämodynamischer Instabilität auf die Intensivstation des Herzzentrums Bernau verlegt.

2.4 Periprozedurale Komplikationen

Trotz des minimalinvasiven Eingriffes verbleibt bei der Durchführung einer TAVI ein Restrisiko für Komplikationen. Schwerwiegende und zugleich lebensbedrohliche Komplikationen stellten im Herzzentrum Bernau hierbei die Perikardtamponade, die Aortendissektion, eine Ruptur des Aortenanulus, sowie die hämodynamische Instabilität mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine dar. Weitere Komplikationen waren Prothesendislokationen, eine verbleibende AI, Gefäßverletzungen, Apoplex und die Entwicklung eines höhergradigen AV Blocks mit der Konsequenz einer SM Implantation. Dabei handelte es sich um typische Komplikationen im Rahmen der TAVI [13, 15].

2.4.1 Aortenklappeninsuffizienz

Die AI stellt einen prognostischen Faktor für das Outcome der Patienten nach TAVI dar. Man unterscheidet trans- von paravalvulären Lecks. Die transvalvulären AI's sind selten und haben ihren Ursprung meist in der Dysfunktion der Klappenblätter. Paravalvuläre Lecks kommen dabei im Vergleich häufiger vor. Gründe können zu klein ausgewählte Prothesen, eine unvollständige Prothesenexpansion oder Unebenheiten durch einen stark verkalkten Aortenanulus sein [13]. Während kleine paravalvuläre Lecks in der Regel klinisch nicht relevant sind, bedürfen höhergradige paravalvuläre Lecks oder AI's einer gründlichen Prüfung, ob eine Therapie eingeleitet werden sollte [12]. Im Herzzentrum Bernau wurde der Grad der AI intraprozedural nach Freisetzung der Prothese gemessen. Lag dabei eine höhergradige AI vor, wurde eine Behandlung durch Nachdilatation durchgeführt. Führt auch die mehrfache Nachdilatation nicht zum Erfolg, war gegebenenfalls der Einsatz einer weiteren Prothese nach dem Valve-in-Valve Verfahren das Mittel der Wahl.

2.4.2 Gefäßkomplikationen und Blutungen

Die bei der TAVI angewandten Kathetersysteme sind sehr groß (14-26F), weshalb die A. femoralis vor deren Einsatz vordilatiert werden muss. Diesbezüglich kann es im Rahmen oder im Anschluss an die Prozedur zu Gefäßverletzungen wie Dissektionen, akuten Verschlüssen oder Blutungen kommen. Viele dieser Komplikationen können bereits bei Auftreten durch eine perkutane Intervention behandelt werden. Gelingt dies nicht, sollte ohne Verzögerung eine chirurgische Versorgung gewährleistet werden [13].

2.4.3 AV Block III° und Herzschrittmacherpflichtigkeit

Die Implantation eines Herzschrittmachers aufgrund intrakardialer Reizleitungsstörungen infolge der TAVI stellte auch im Herzzentrum Bernau eine typische Komplikation dar. Indikationen waren hierbei der AV Block III°, AV Block II°, AV Block I° in Kombination mit neu aufgetretenem LSB, relevante Pausen in Kombination mit neu aufgetretenem LSB, Bradyarrhythmia absoluta (BAA), neu aufgetretenes Vorhofflimmern (VHF) mit Pausen und das Sinusknotensyndrom.

Hinsichtlich des Zeitpunktes der SM Implantation wird grundsätzlich empfohlen, bei Vorliegen postoperativer Bradykardien ca. eine Woche abzuwarten, da diese reversibel sein können. Der höhergradige AV Block stellt hierbei jedoch eine Ausnahme dar. Er zeigt wenig Rückbildungstendenzen, wenn er innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auftritt und anschließend mehr als 48 Stunden verbleibt [20].

Im Herzzentrum Bernau wurden die Patienten neben intraprozeduraler Messung der Reizleitung nach Prothesenimplantation anhand eines passageren SM während des Aufenthaltes im Krankenhaus (KH) für 48 Stunden nachbeobachtet.

Eine schwerwiegende Komplikation eines passageren SM ist jedoch die Dislokation der Sonden, die einen akut auftretenden AV Block und die damit einhergehende Bradykardie nicht mehr detektieren können. Darüber hinaus stellen die erhöhte Infektionsgefahr, Thrombosierung des Gefäßzuganges entlang der Sonden sowie die Immobilität der Patienten, um Dislokationen zu verhindern, weitere Risiken dar [41, 42]. Im Einzelfall kann daher eine frühzeitige Implantation eines SM beim ersten Auftreten höhergradiger Reizleitungsstörungen einen Vorteil bieten [42, 43]. In einer Studie stellte die Implantation eines SM innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI einen protektiven Faktor für das Auftreten des unerwarteten Todes dar [11]. Bei dauerhaft bestehendem Vorliegen einer der oben genannten Indikationen ist im Herzzentrum Bernau ein SM implantiert worden.

Generell sind hierbei Zweikammersysteme zur Gewährleistung einer AV sequenziellen Überleitung implantiert worden. Bei Vorliegen eines Vorhofflimmerns wurden Einkammersysteme implantiert. Dabei wurden die SM Aggregate aus dem Sortiment aller gängiger SM Hersteller ausgewählt.

2.4.3.1 Herzschrittmacherimplantation

Bei Auftreten einer der oben genannten SM Indikationen ist entweder intra- oder post-prozedural noch während des Krankenhausaufenthaltes der SM implantiert worden. Einige der TAVI Patienten entwickelten ihre Indikation für eine SM Implantation erst nach dem Krankenhausaufenthalt. Diese sind deshalb nicht nur im Herzzentrum Bernau, sondern auch in anderen Kliniken implantiert worden.

Im Herzzentrum Bernau wird aus Sterilitätsgründen der permanente kontralateral zum passageren SM gelegt. Nach Desinfektion und Lokalanästhesie des Operationsfeldes wird der Hautschnitt parallel zum Sulcus deltoideopectoralis gesetzt. Er wird so gering wie möglich, aber so groß wie das einzusetzende SM Aggregat gehalten. Anschließend wird die V. subclavia punktiert. Nach Vorschub der Sonden wird zunächst die Ventrikelsonde in den Apexbereich des rechten Ventrikels platziert, um bei Bradykardie die externe Stimulation gewährleisten zu können. Als Ankersonde befestigt sie sich selbstständig vor Ort. Darauffolgend wird bei einem Zweikammerschrittmachersystem die Vorhofsonde z. B. im rechten Herzohr platziert. Die Vorhofsonde wird über eine Schraubsonde in ihrer Position fixiert. Intraoperativ werden die Reizschwellen, Impedanzen, Amplituden als auch die AV Überleitung gemessen. Sobald zufriedenstellende Werte vorliegen, wird unter Durchleuchtung der aktuelle Sondenverlauf überprüft. Anschließend werden die Sonden mit einem nicht resorbierbaren Faden im Bereich der punktierten Vene fixiert, um eine Dislokation zu vermeiden. Zuletzt wird die SM Tasche präpariert und nach Anschluss der Sonden an das Aggregat in der Tasche platziert. Postoperativ erfolgt der Ausschluss eines Pneumothorax und einer Sondendislokation via Röntgenthorax. Eine erneute Abfrage des SM mit Umprogrammierung findet vor der Entlassung im Herzzentrum Bernau statt, um die Sondenfunktion zu überprüfen und die Endprogrammierung des SM durchzuführen.

2.5 Nachuntersuchung

2.5.1 Ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

Die Patienten nach TAVI sind ca. halbjährlich ambulant im Herzzentrum Bernau nachuntersucht worden. Hierzu zählten vorwiegend echokardiographische Untersuchungen, Laborparameterbestimmungen und die Durchführung eines 6-Minuten-Gehtests.

Die Patienten, die nicht an der ambulanten Nachuntersuchung teilnahmen oder zu keinem anderen Zeitpunkt im Herzzentrum Bernau stationär aufgenommen waren, sind telefonisch kontaktiert worden. Hierbei wurden sie nach ihrem derzeitigen gesundheitlichen Befinden befragt. Darüber hinaus wurde ermittelt, ob seit der TAVI eine SM Implantation erforderlich war. Für die Überlebensanalyse wurde die Gesamtmortalität für den letzten Kontakt bzw. Todestag und Todesursache basierend auf den Telefonanrufen und den Daten der Nachuntersuchung bestimmt.

2.5.2 Mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

Auch die Patienten mit SM Implantation nach TAVI nahmen regelmäßig an den ambulanten Untersuchungen im Herzzentrum Bernau teil. Diese Patienten wurden im Rahmen der Nachsorge einbestellt, um den Stimulationsmodus zu untersuchen. Die Einschlusskriterien waren hierfür einerseits ein einzuhaltender Zeitraum zwischen SM Implantation und Nachuntersuchungszeitpunkt von mindestens einem Monat, andererseits musste es sich bei der SM Implantation um eine Erstimplantation handeln mit der Indikation intrakardialer Reizleitungsstörungen, die auf die TAVI zurückzuführen ist. Patienten, die nicht regelmäßig im Herzzentrum Bernau erschienen, sind ebenfalls im Rahmen der Gesamtmortalitätsstatistik telefonisch kontaktiert und zur Nachuntersuchung eingeladen worden. Patienten, die nicht gesondert zu einem Visitertermin erscheinen wollten, sind retrospektiv anhand der ambulanten Kontrollen erfasst worden. Diejenigen Patienten, die aufgrund ihres zu weit entfernt gelegenen Wohnortes oder eingeschränkter Wegefähigkeit nicht zur ambulanten Nachsorge im Herzzentrum Bernau erscheinen konnten, sind über den Hausarzt eingeschlossen worden. Hierbei wurden telefonisch die Stammdaten sowie über den Hausarzt oder niedergelassenen Kardiologen die aktuellen Untersuchungsergebnisse inklusive Laborparameter, echokardiographischer Untersuchung, Ruhe-EKG sowie SM Kontrolle erfasst. Patienten, die weder an der Nachuntersuchung noch an dem Einschluss über den Hausarzt teilnehmen wollten, fielen dem Loss-to-Follow-Up zu. Die ambulanten Nachuntersuchungen im Herzzentrum Bernau konzentrierten sich auf die Basisuntersuchungen sowie die SM Kontrolle und das TTE.

2.5.2.1 Klinische Basisuntersuchungen im Rahmen der Nachuntersuchung für die Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung wurde die Einschätzung der Herzinsuffizienz anhand des NYHA Status vorgenommen. Im Anschluss daran wurde den Patienten zur Bestimmung des aktuellen NT-proBNP-Wertes (in pg/ml) Blut abgenommen.

Abschließend haben die Patienten einen 6-Minuten-Gehtest absolviert. Hierbei handelt es sich um einen Ausdauerstest, welcher der Beurteilung der aktuellen Gehstrecke dient, die vom Patienten innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt wird. Das Ergebnis kann anschließend mit dem Krankheitsbild sowie -verlauf in Relation gesetzt werden. Voraussetzung ist, dass die Patienten freihändig laufen können. Mit einem Wegmesser wird innerhalb von 6 Minuten mit individueller Geschwindigkeit unter Aufsicht eine möglichst weite Gehstrecke zurückgelegt. Dabei sind sowohl Tempowechsel als auch Pausen erlaubt. Anschließend wird der Dyspnoeindex nach Borg dokumentiert. Die Gehstrecke kann von vielen Faktoren beeinflusst werden. Hierzu zählen Körpergröße, -gewicht, Geschlecht und Alter. Gesunde trainierte Patienten sollten insgesamt eine Strecke von über 1000 m zurücklegen können, gesunde untrainierte Patienten ca. 700-800 m [44].

2.5.2.2 Herzschrittmacherkontrolle

Im Rahmen der SM Kontrolle wurde zunächst ein 12-Kanal-EKG geschrieben. Anschließend erfolgte eine SM Abfrage, bei der die Parameter Stimulationsmodus, HF/min und ventrikulärer Stimulationsanteil (VP) erhoben wurden. Die Patienten wurden bei RV Stimulation im Modus VVI 30/min bezüglich des Vorliegens eines Eigenrhythmus untersucht. Dabei wurde geprüft, ob eine Regeneration der AV Knoten Funktion in Form einer intrinsischen AV Überleitung vorlag. Insofern der Eigenrhythmus der Patienten eine HF ≥ 50 /min aufwies, wurde versucht, die SM Einstellung umzuprogrammieren. Ziel war hierbei, eine RV Stimulation bei Patienten mit einer intrinsischen AV Überleitung zu vermeiden. Darüber hinaus wurden die RV Stimulationsanteile evaluiert. Die Grenze zur Einstufung der intrinsischen Aktivität wurde bei einem Stimulationsanteil von $\leq 50\%$ angesetzt, weil sich bei Steinberg JS et al. ein Stimulationsanteil von 0-50% mit einem signifikant niedrigeren Risiko für das Auftreten oder die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz zeigte [45]. Zuletzt wurde ein Abschluss-EKG mit letzter Umprogrammierung

geschrieben. Zur Untersuchung standen die Programmiergeräte Medtronic Carelink Modell 2090 für Geräte von Medtronic und Vitatron, der Biotronik ICS 3000, das Boston Scientific ZOOM LATITUDE Modell 3120 und das St. Jude Medical Merlin™ Patient Care System zur Verfügung.

Bei einigen Patienten sind bei einer weiteren Folgeuntersuchung die Ergebnisse der durchgeführten SM Kontrolle und der NT-proBNP-Wert evaluiert worden.

2.5.2.3 Transthorakale Echokardiographie

Im Rahmen des TTE wurden folgende Werte erhoben: LV-EF, Vitien, insbesondere Grad der AI, und mittlerer Druckgradient. Als Ultraschallgeräte kamen die Modelle Vivid 7 und Vivid E9 der Firma GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norwegen zum Einsatz.

2.6 Statistische Analyse

Für die statistischen Erhebungen sind die Basischarakteristika des stationären Aufenthaltes für die TAVI retrospektiv aus den Krankenhausakten sowie den elektronischen Datenbanken des Herzzentrums Bernau erhoben worden. Für die statistische Datenanalyse wurde die Software SPSS Version 22.0 von IBM verwendet. Für die Überlebensanalysen wurde das Programm „R“ Version 2.15.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) verwendet. Studienendpunkt war die Gesamtsterblichkeit, d.h. ohne Berücksichtigung der Todesursache. Die Ereignisse wurden durch die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse beschrieben. In Subgruppen-Analysen wurden Unterschiede zwischen den Überlebenskurven mittels Log-Rank-Test geprüft.

Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurde die Normalverteilung der Variablen überprüft. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung bei normaler Verteilung oder als Median mit Interquartilsabstand (IQR) bei nicht normaler Verteilung dargestellt. Kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen oder als Prozente angegeben.

Die Analyse wurde bei Normalverteilung mit dem T-Test oder dem X^2 -Test berechnet. Bei nicht vorliegender Normalverteilung wurden die Berechnungen mit dem Mann-Whitney-U-Test, Friedmann-Test oder dem Wilcoxon-Test durchgeführt. $p < 0.05$ galt hierbei jeweils als signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika

In Tabelle 5 sind die Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=856) vor TAVI dargestellt. Die 856 Patienten hatten vor TAVI einen EuroSCORE von 15,4% (IQR 9,0-23,0%) im Median. Sie waren durchschnittlich $80,5 \pm 6,1$ Jahre alt. 145 der 856 Patienten (16,9%) erhielten einen SM nach TAVI. Zwischen den beiden Kollektiven mit und ohne SM nach TAVI zeigen sich signifikante Unterschiede in den Parametern Alter, logistischer EuroSCORE, Prothesentyp sowie Prothesendurchmesser. Hierbei waren die Patienten mit SM Implantation nach TAVI mit durchschnittlich 81,5 Jahren etwas älter und besaßen einen höheren logistischen EuroSCORE mit 17,5% im Median. Bei allen anderen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven mit und ohne SM Implantation nach TAVI.

3.2 Verwendete Prothesentypen und ihre Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten

3.2.1 Implantationshäufigkeit der verwendeten Prothesentypen

In Abbildung 8 ist die Entwicklung der Implantationen nach Prothesentyp von Juli 2008 bis Mai 2015 dargestellt. Im Herzzentrum Bernau zeigt sich eine insgesamt stetig ansteigende Anzahl der behandelten Fälle. Begonnen wurden die transfemorale Aortenklappenimplantationen im Jahr 2008 mit der Medtronic CoreValve Prothese als ersten Prothesentyp, die ihr Maximum im Jahr 2010 mit 73 verwendeten Prothesen fand. Im Jahr 2010 wurde erstmalig die Edwards Sapien XT Prothese verwendet, die ihr Maximum mit 110 verwendeten Exemplaren im Jahr 2013 hatte. Seit 2013 wurden auch weitere Fabrikate wie die St. Jude Medical Portico Prothese und die Direct Flow Medical Prothese implantiert. Darauf folgten 2014 die Boston Scientific Lotus Prothese und die Edwards Sapien 3 Prothese. Primär wird seit 2014 die Edwards Sapien 3 Prothese eingesetzt in bisher 234 Fällen. Als neuester Prothesentyp wird seit 2015 die Medtronic Evolut R Prothese implantiert, die seither bei 7 Patienten verwendet worden ist. Im Diagramm findet sich nur die Anzahl an Prothesen, die auch tatsächlich final zum Einsatz kamen.

Tab. 5: Basischarakteristika der Patienten vor TAVI, aufgeteilt in die Kohorten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI.

Parameter	TAVI ohne SM	TAVI mit SM	p
n (%)	711 (83,1%)	145 (16,9%)	
Alter (Jahre)	80,3 ± 6,2	81,5 ± 5,0	0,012 ^T
Geschlecht (m (%)/w (%))	318 (44,7%)/393 (55,3%)	61 (42,1%)/84 (57,9%)	0,557 ^C
BMI (kg/m ²)	27,9 ± 9,3	27,2 ± 5,6	0,423 ^T
Diabetes mellitus n (%)	273 (38,4%)	53 (36,6%)	0,677 ^C
PCI n (%)	259 (36,4%)	50 (34,5%)	0,657 ^C
CABG n (%)	93 (13,1%)	14 (9,7%)	0,256 ^C
KHK n (%)	310 (43,6%)	58 (40,0%)	0,425 ^C
EuroSCORE (%)	15,0 (IQR 8,9-22,4)	17,5 (IQR 10,8-26,6)	0,007 ^M
NT-proBNP vor TAVI (pg/ml)	2277,5 (IQR 994,0-5666,5)	2561,0 (IQR 1006,5-8228,5)	0,198 ^M
Kreatinin (µmol/l)	94,0 (IQR 76,0-118,0)	98,0 (IQR 79,5-125,0)	0,270 ^M
GFR (ml/min)	60,0 (IQR 47,0-60,0)	57,0 (IQR 42,0-60,0)	0,378 ^M
CKI <60 ml/min n (%)	342 (48,1%)	79 (54,5%)	0,161 ^C
CKI <30 ml/min n (%)	49 (6,9%)	10 (6,9%)	0,998 ^C
LV-EF (%)	55,0 (IQR 45,0-60,0)	60,0 (IQR 47,8-60,0)	0,295 ^M
LV-EF <35% n (%)	77 (10,8%)	11 (7,6%)	0,250 ^C
Prothesentyp n (%)			0,050 ^C
1. CoreValve (n=272)	210 (77,2%)	62 (22,8%)	
2. Sapien XT (n=262)	228 (87,0%)	34 (13,0%)	
3. Sapien 3 (n=234)	196 (83,8%)	38 (16,2%)	
4. Direct Flow (n=41)	38 (92,7%)	3 (7,3%)	
5. Portico (n=26)	22 (84,6%)	4 (15,4%)	
6. Lotus (n=14)	11 (78,6%)	3 (21,4%)	
7. Evolut R (n=7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
Prothesendurchmesser n (%)			0,007 ^C
1. 20mm (n=7)	6 (85,7%)	1 (14,3%)	
2. 21mm (n=1)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
3. 23mm (n=177)	163 (92,1%)	14 (7,9%)	
4. 25mm (n=34)	29 (85,3%)	5 (14,7%)	
5. 26mm (n=335)	265 (79,1%)	70 (20,9%)	
6. 27mm (n=28)	27 (96,4%)	1 (3,6%)	
7. 29mm (n=256)	206 (80,5%)	50 (19,5%)	
8. 31mm (n=18)	14 (77,8%)	4 (22,2%)	
Mittlerer Druckgradient im Echo (mmHg)	42,0 (IQR 31,3-54,0)	43,0 (IQR 35,0-55,0)	0,149 ^M
Low Gradient AS n (%)	122 (17,1%)	23 (15,9%)	0,704 ^C

Berechnungen: ^C X²-Test. ^T T-Test. ^M Mann-Whitney-U-Test.

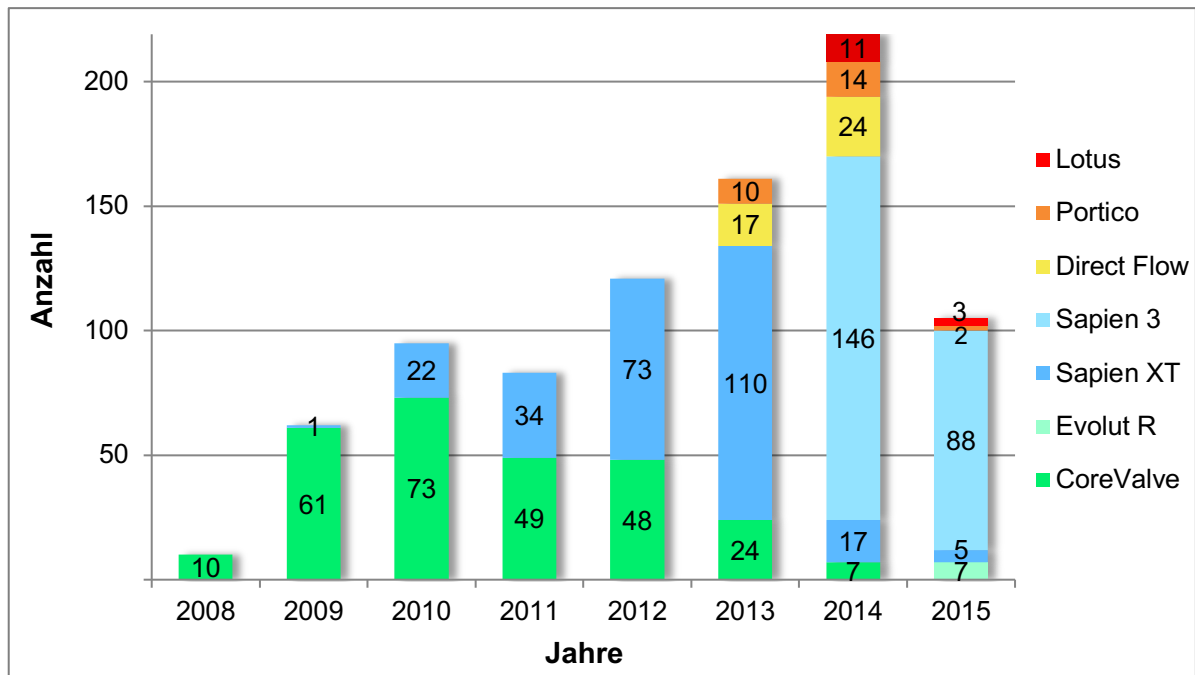


Abb. 8: Entwicklung der Prothesenimplantationen von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt ist die Verteilung der implantierten Prothesentypen (n=856) im jeweiligen Kalenderjahr.

3.2.2 Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten für das Gesamtkollektiv

In Abbildung 9 sind die relativen Anteile der Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI über den Zeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015 für das Gesamtkollektiv (n=856) dargestellt. Im Jahr 2008, dem ersten Jahr der Durchführung von TAVIs, betrug der SM Implantationsanteil 10,0%. Hierbei ist zu beachten, dass insgesamt nur 10 TAVIs durchgeführt worden sind. In den darauffolgenden Jahren fiel der relative Anteil der SM Implantationen nach TAVI von 2009 mit 32,3% bis 2015 mit 9,5% deutlich ab.

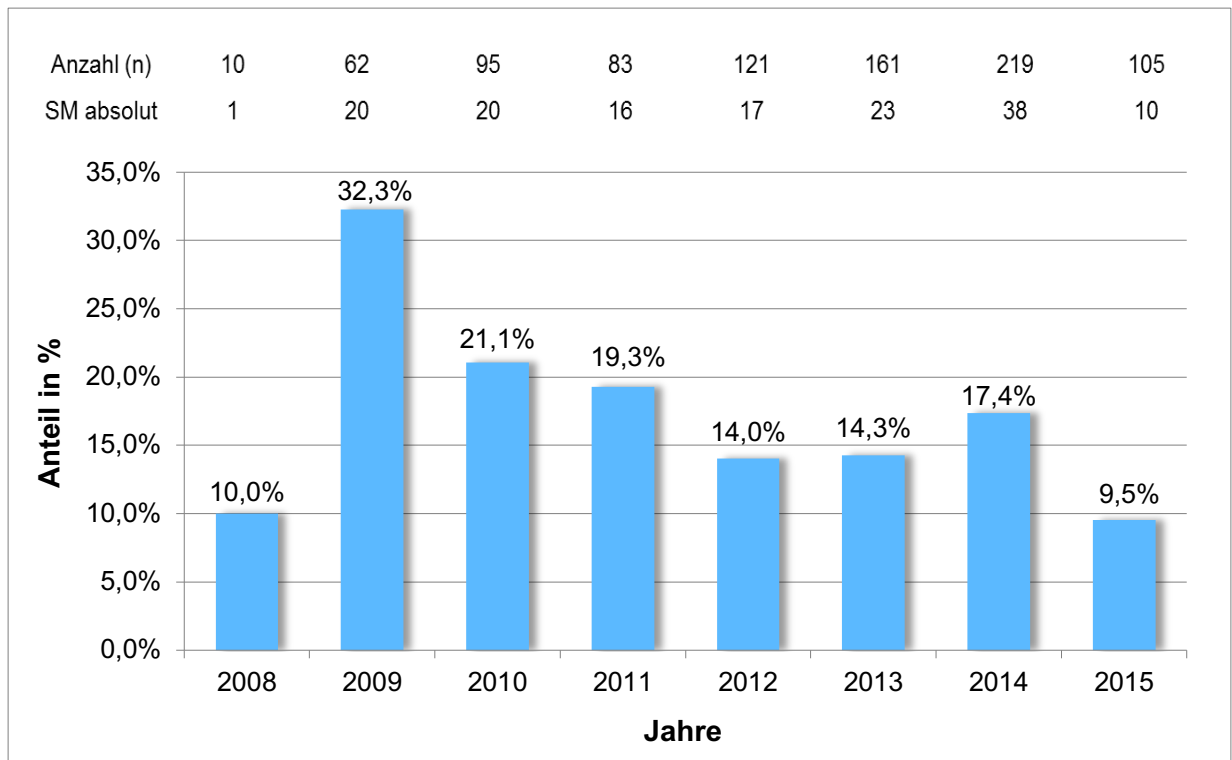


Abb. 9: Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015 für das Gesamtkollektiv (n=856).

3.2.3 Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten der Prothesentypen vor und nach TAVI

Abbildung 10 zeigt eine Übersicht der relativen Anteile der Patienten je Prothesentyp mit Herzschrittmacherimplantation bereits vor TAVI. Den größten Anteil hat hierbei die Direct Flow Medical Prothese, bei der bereits 17,1% der 41 Patienten einen SM vor TAVI besaßen. Darauf folgen absteigend die Medtronic CoreValve Prothese mit 15,8% von 272, die Boston Scientific Lotus Prothese mit 14,3% von 14, die Medtronic Evolut R Prothese mit 14,3% von 7, die Edwards Sapien 3 Prothese mit 14,1% von 234, die Edwards Sapien XT Prothese mit 8,8% von 262 und die St. Jude Medical Portico Prothese mit 3,8% von 26 Patienten. Insgesamt besaßen 12,9% der Patienten einen SM vor TAVI.

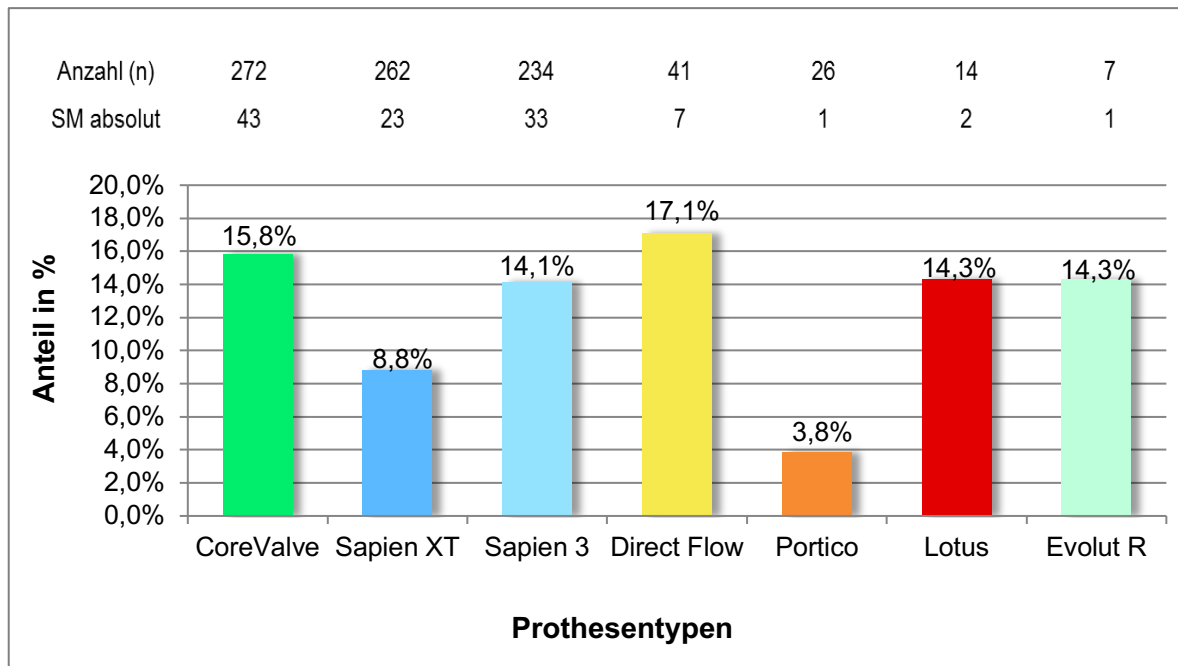


Abb. 10: Übersicht über die Patienten mit einem Herzschrittmacher vor TAVI aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind für jeden Prothesentyp die absolute Anzahl der implantierten Prothesen, sowie die absolute Anzahl und der relative Anteil der SM Implantationen vor TAVI, sortiert nach Häufigkeiten der verwendeten Prothesentypen.

In Abbildung 11 sind die durchgeführten Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015 dargestellt. Die SM Implantationsanteile sind nach absoluter Häufigkeit der verwendeten Prothesentypen sortiert. Zusätzlich sind die absolute Anzahl der verwendeten Prothesentypen und jeweils die absolute SM Implantationsanzahl aufgeführt. Die Medtronic CoreValve Prothese hat mit 22,8% von 272 Patienten, die diesen Prothesentyp erhielten, den höchsten Anteil der SM Implantation nach TAVI. Darauf folgen absteigend die Boston Scientific Lotus Prothese mit 21,4% von 14, die Edwards Sapien 3 Prothese mit 16,2% von 234, die St. Jude Medical Portico Prothese mit 15,4% von 26, die Medtronic Evolut R Prothese mit 14,3% von 7 und die Edwards Sapien XT Prothese mit 13,0% von 262 Patienten. Die Direct Flow Medical Prothese hat mit 7,3% von 41 Patienten den geringsten relativen Anteil an SM Implantationen nach TAVI. Zu berücksichtigen ist bei den Ergebnissen, dass die Implantationszahlen für einzelne Prothesentypen niedrig sind und deshalb die statistischen Werte zu den SM Häufigkeiten mit Unsicherheiten behaftet sind, d.h. bei größeren Fallzahlen anders ausfallen könnten.

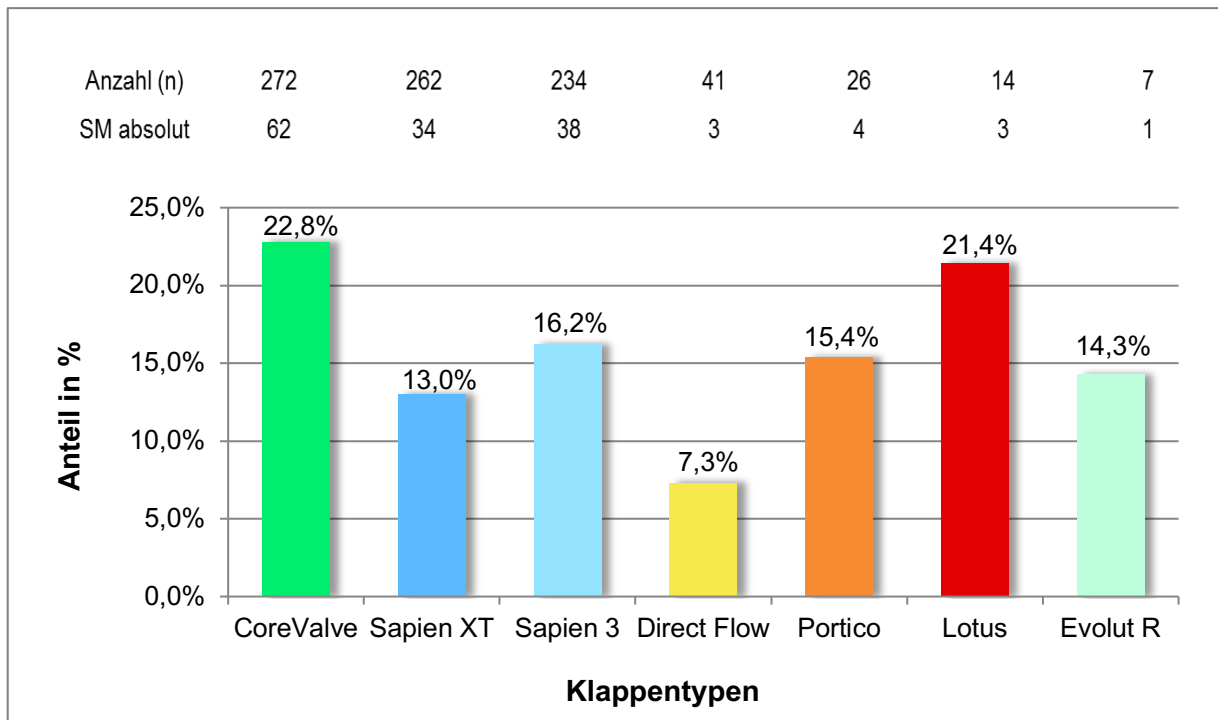


Abb. 11: Übersicht über die durchgeführten Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind für jeden Prothesentyp die absolute Anzahl der implantierten Prothesen, sowie die absolute Anzahl und der relative Anteil der SM Implantationen je Prothesentyp, sortiert nach Häufigkeiten der verwendeten Prothesentypen.

In Abbildung 12 sind die Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten aller Patienten zusammengefasst. Dies betrifft diejenigen Patienten, die entweder bereits vor TAVI mit einem SM versorgt waren oder eine SM Implantation nach TAVI erhielten. Nach TAVI waren damit insgesamt 38,6% der 272 Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese mit einem SM versorgt. Die Medtronic CoreValve Prothese weist damit den höchsten relativen SM Anteil auf. Es folgen absteigend die Boston Scientific Lotus Prothese mit 35,7% von 14, die Edwards Sapien 3 Prothese mit 30,3% von 234, die Medtronic Evolut R Prothese mit 28,6% von 7, die Direct Flow Medical Prothese mit 24,4% von 41, die Edwards Sapien XT Prothese mit 21,8% von 262 und die St. Jude Medical Portico Prothese mit 19,2% von 26 Patienten.

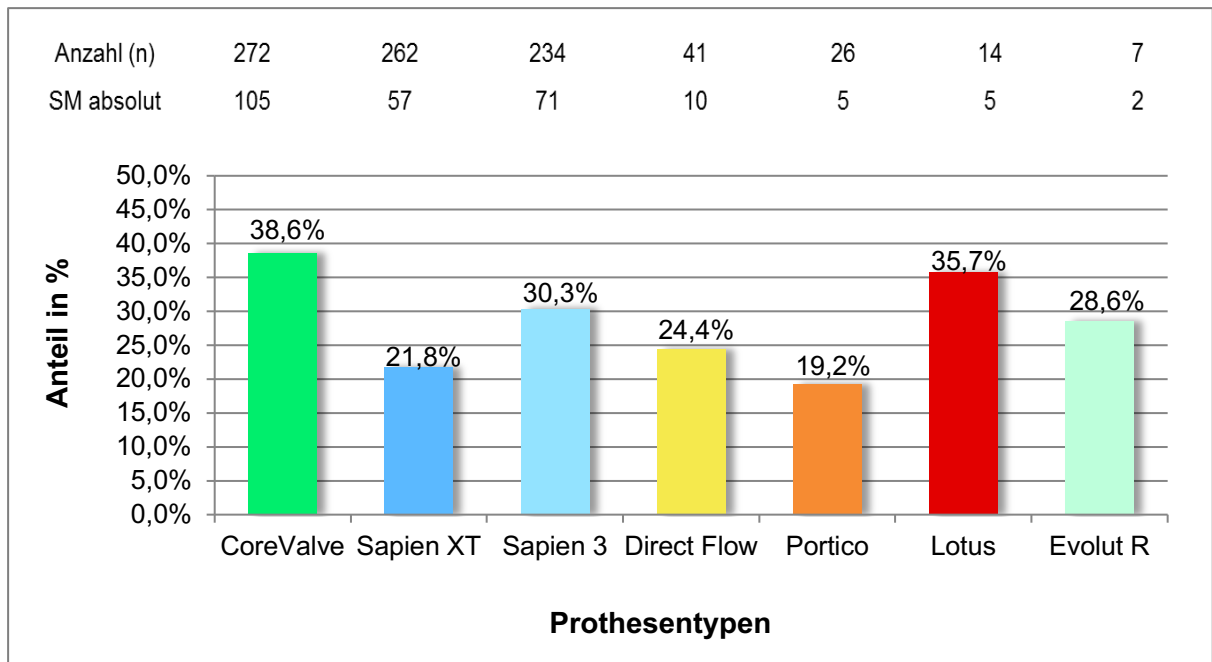


Abb. 12: Übersicht über alle Patienten mit einem Herzschrittmacher (vor und nach TAVI) aufgeteilt auf die verwendeten Prothesentypen von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind für jeden Prothesentyp getrennt die absolute Anzahl der implantierten Prothesen, sowie die absolute Anzahl und der relative Anteil der SM Implantationen je Prothesentyp, sortiert nach Häufigkeiten der verwendeten Prothesentypen.

3.2.4 Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten der Prothesentypen im Gesamtbetrachtungszeitraum

In Abbildung 13 ist der relative Anteil der SM Implantationen im jeweiligen Kalenderjahr nach TAVI für den Zeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015 dargestellt. Die relativen Anteile werden nach Prothesentyp getrennt dargestellt. In Tabelle 6 findet sich zusätzlich eine Übersicht über die relativen und absoluten SM Anteile der verschiedenen Prothesentypen für den gesamten Untersuchungszeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015. Die Medtronic CoreValve Prothese hatte nach einem SM Implantationsanteil von 10,0% im Jahr 2008, was mit der niedrigen Fallzahl (n=10) erklärbar sein könnte, ihr SM Implantationsmaximum im Jahr 2009. Dieses betrug 32,8% und weist damit zugleich den prothesenübergreifend höchsten SM Implantationsanteil auf. Insgesamt stellt sich ein Abwärtstrend der SM Implantationshäufigkeit in den nachfolgenden Jahren dar. Die Edwards Sapien XT Prothese beschreibt ihr Maximum im Jahr 2015, wobei zu beachten ist, dass dieses Jahr zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht beendet war und die Prothese nur in 5 Fällen verwendet worden ist. Abgesehen vom Implantationsanteil im Jahr

2015 zeigt sich bei diesem Prothesentyp eine schwankende SM Implantationshäufigkeit nach TAVI, die im Gesamtverlauf auch eine insgesamt abnehmende Tendenz aufweist. Die Edwards Sapien 3 Prothese erreichte ihr Maximum im Jahr 2014, dem ersten Jahr ihrer Implantation. 2015 ist ihr SM Implantationsanteil bereits deutlich gesunken, sodass sich auch hier ein Abwärtstrend abzeichnet. Die Direct Flow Medical Prothese mit den insgesamt sehr niedrigen SM Implantationsanteilen beschrieb ihr Maximum in 2014 mit 8,3%. Die St. Jude Medical Portico Prothese mit 20,0% SM Implantationsanteil im Jahr 2013 wies bereits 2014 einen deutlich geringeren SM Implantationsanteil von 14,3% auf. Im Jahr 2015 sank ihr Anteil auf 0,0% ab, kam allerdings nur bei 2 Patienten zum Einsatz. Die Boston Scientific Lotus Prothese hatte einen hohen SM Implantationsanteil im Jahr 2014 mit 27,3%, während sie im Jahr 2015 mit 3 Prothesenempfängern einen SM Implantationsanteil von 0,0% aufwies. Die erstmalig im Jahr 2014 verwendete Medtronic Evolut R Prothese wies einen SM Implantationsanteil von 14,3% auf.

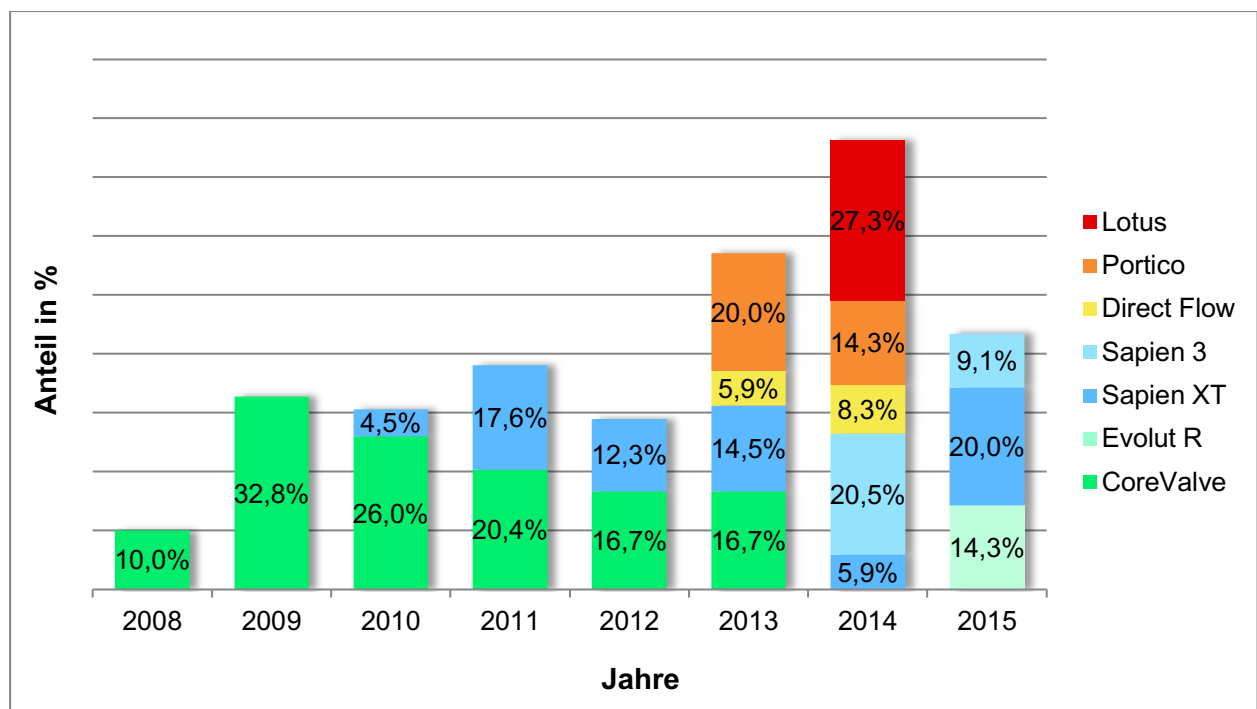


Abb. 13: Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen nach TAVI differenziert nach den jeweils verwendeten Prothesentypen in der Zeit von Juli 2008 bis Mai 2015.

Insgesamt zeigt sich eine unterschiedliche relative SM Implantationshäufigkeit bei den verschiedenen Prothesentypen. Aufgrund unterschiedlich häufigen Einsatzes ergeben sich Unterschiede bei der Anzahl der verwendeten Prothesen je Prothesentyp. Die einzelnen Prothesentypen haben mitunter in den ersten Jahren ihrer Einführung einen ho-

hen relativen SM Anteil im Vergleich zur weiteren Entwicklung in den darauffolgenden Implantationsjahren, in denen der relative SM Anteil nach TAVI sinkt, was dem Bild einer Lernkurve entspricht. Hintergrund für die über die Jahre zu beobachtenden abnehmenden SM Implantationsanteile für jede einzelne Prothese könnte deshalb ein Lerneffekt des Interventionsteams sein. Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle, dass die Implantationszahlen einzelner Prothesentypen niedrig sind und deshalb berechnete Werte relativer SM Anteile in ihrer Validität fraglich sind.

Tab. 6: Relativer Herzschrittmacheranteil je Prothesentyp im Untersuchungszeitraum. Dargestellt sind die SM Anteile der einzelnen Prothesentypen im Kalenderjahr von Juli 2008 bis Mai 2015, sowie der absolute und der relative SM Anteil der Patienten nach TAVI.

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TAVI (n)	Relativer SM Anteil
CoreValve	(n=1/10) 10,0%	(n=20/61) 32,8%	(n=19/73) 26,0%	(n=10/49) 20,4%	(n=8/48) 16,7%	(n=4/24) 16,7%	(n=0/7) 0,0%	-	62/272	22,8%
Sapien XT	-	(n=0/1) 0,0%	(n=1/22) 4,5%	(n=6/34) 17,6%	(n=9/73) 12,3%	(n=16/110) 14,5%	(n=1/17) 5,9%	(n=1/5) 20,0%	34/262	13,0%
Sapien 3	-	-	-	-	-	-	(n=30/146) 20,5%	(n=8/88) 9,1%	38/234	16,2%
Direct Flow	-	-	-	-	-	(n=1/17) 5,9%	(n=2/24) 8,3%	-	3/41	7,3%
Portico	-	-	-	-	-	(n=2/10) 20,0%	(n=2/14) 14,3%	(n=0/2) 0,0%	4/26	15,4%
Lotus	-	-	-	-	-	-	(n=3/11) 27,3%	(n=0/3) 0,0%	3/14	21,4%
Evolut R	-	-	-	-	-	-	-	(n=1/7) 14,3%	1/7	14,3%

Abbildung 14 zeigt die Entwicklung des relativen Anteils der SM Implantationen nach TAVI im Verlauf ihres Einsatzes in Jahresabschnitten für die am häufigsten verwendeten Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3. Betrachtet wurden jeweils maximal 5 Jahre, in denen die Fallzahl des jeweiligen Prothesentyps >15/Jahr liegen musste, um ein repräsentatives Ergebnis abzubilden. Alle Prothesentypen zeigen hierbei eine absteigende SM Implantationshäufigkeit über die Erfahrungsjahre, was auf einen Lerneffekt beim Behandlungsteam als Ursache schlie-

ßen lässt. Die Medtronic CoreValve Prothese mit einem SM Implantationsanteil von zunächst 32,8% fiel im Laufe von 5 Jahren auf 16,7% ab. Die Edwards Sapien XT Prothese hingegen lag zunächst bei einem SM Anteil von 4,6%, stieg bei höheren Fallzahlen auf 17,6% an und wies nach 5 Jahren einen SM Implantationsanteil von 5,9% auf. Die Edwards Sapien 3 Prothese kam erstmalig 2014 zum Einsatz und imponierte nach einem Verwendungszeitraum von einem Jahr durch eine Reduktion der SM Implantationshäufigkeit von 20,5% auf 9,1%.

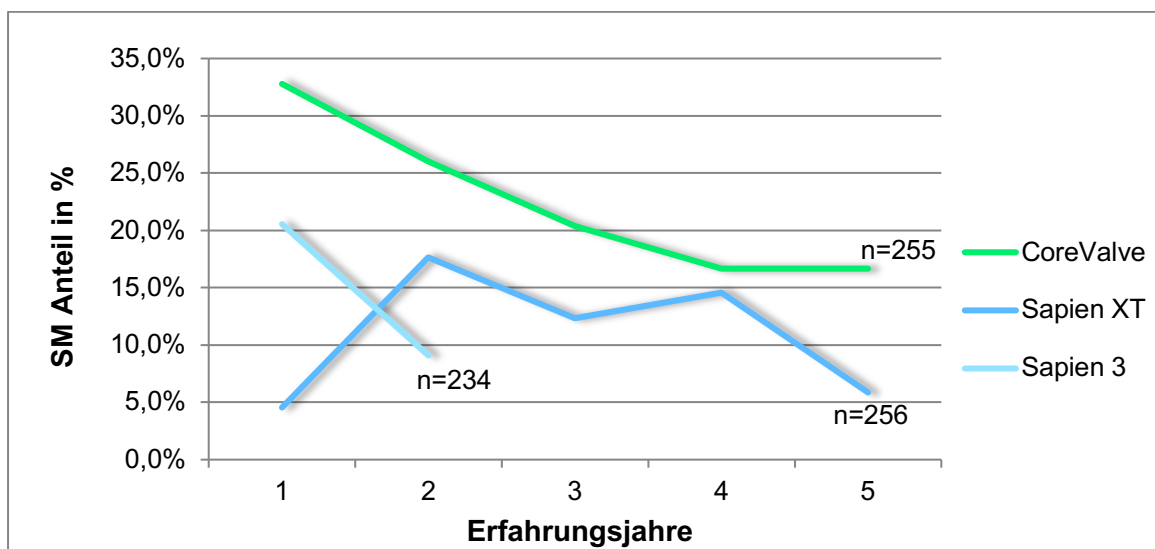


Abb. 14: Entwicklung der Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten einzelner Prothesentypen nach TAVI im Verlauf der Jahre seit Verwendungsbeginn.

3.2.5 Basischarakteristika der verwendeten Prothesentypen

In Tabelle 7 sind die Basischarakteristika der Gesamtkohorte (n=856) nach Prothesentypen aufgelistet. Sie wurden nach Häufigkeiten der verwendeten Prothesentypen sortiert. Deskriptiv gibt es keine relevanten Unterschiede in den Standardparametern zwischen den verschiedenen Kohorten. Tendenziell waren die Patienten mit Implantation einer Medtronic Evolut R Prothese etwas jünger und besaßen einen niedrigeren BMI, logistischen EuroSCORE, mittleren Druckgradienten und ein niedrigeres NT-proBNP vor TAVI bei insgesamt geringer Fallzahl. Ebenso besaß keiner der Patienten mit einer Medtronic Evolut R Prothese eine hochgradig eingeschränkte LV-EF vor TAVI. Bis auf Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothesenimplantation erhielten insgesamt mehr Frauen als Männer eine TAVI.

Tab. 7: Basischarakteristika der Patienten vor TAVI aufgeteilt nach den verwendeten Prothesentypen und sortiert nach Häufigkeiten.

Parameter	CoreValve	Sapien XT	Sapien 3	Direct Flow	Portico	Lotus	Evolut R
n (%)	272 (31,8%)	262 (30,6%)	234 (27,3%)	41 (4,8%)	26 (3,0%)	14 (1,6%)	7 (0,8%)
Alter (Jahre)	80,8 ± 5,9	80,5 ± 6,7	80,3 ± 5,9	81,7 ± 5,4	81,9 ± 3,6	80,8 ± 5,9	77,1 ± 7,4
Geschlecht (m (%)/w (%))	144(52,9%)/ 128(47,1%)	97(37,0%)/ 165(63,0%)	113(48,3%)/ 121(51,7%)	19(46,3%)/ 22(53,7%)	3(11,5%)/ 23(88,5%)	2(14,3%)/ 12(85,7%)	1(14,3%)/ 6(85,7%)
BMI (kg/m ²)	27,4 ± 5,0	27,5 ± 6,0	29,4 ± 15,1	27,8 ± 5,1	26,8 ± 5,1	29,3 ± 7,8	24,5 ± 2,3
Diabetes melli- tus n (%)	93 (34,2%)	105 (40,1%)	99 (42,3%)	16 (39,0%)	8 (30,8%)	3 (21,4%)	2 (28,6%)
PCI n (%)	88 (32,4%)	93 (35,5%)	101 (43,2%)	13 (31,7%)	7 (26,9%)	6 (42,9%)	1 (14,3%)
CABG n (%)	32 (11,8%)	37 (14,1%)	31 (13,2%)	5 (12,2%)	0 (0,0%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)
KHK n (%)	108 (39,7%)	113 (43,1%)	115 (49,1%)	17 (41,5%)	7 (26,9%)	7 (50,0%)	1 (14,3%)
EuroSCORE (%)	16,8 (10,1-25,2)	16,0 (8,4-23,8)	13,2 (8,8-20,4)	16,0 (10,3-21,3)	13,0 (9,9-24,3)	19,9 (7,3-28,0)	10,8 (9,0-16,2)
NT-proBNP vor TAVI (pg/ml)	2362,0 (1070,0- 5783,0)	2493,0 (887,3- 7149,8)	2246,0 (1002,0- 5262,5)	2041,0 (985,0- 4755,5)	2846,0 (1221,0- 14398,5)	2011,0 (726,8- 7439,0)	1124,0 (430,0- 3168,0)
Kreatinin (µmol/l)	99,0 (80,3-125,8)	91,0 (73,0-116,5)	94,5 (78,0-118,0)	94,0 (75,5-111,0)	88,5 (68,0-103,8)	85,0 (63,3-104,0)	83,0 (63,0-101,0)
GFR (ml/min)	58,0 (45,0-68,0)	60,0 (47,8-60,0)	60,0 (44,0-60,0)	60,0 (52,0-60,0)	58,0 (47,5-60,0)	60,0 (47,8-60,0)	60,0 (49,0-60,0)
CKI <60 ml/min n (%)	144 (52,9%)	129 (49,2%)	109 (46,6%)	18 (43,9%)	13 (50,0%)	5 (35,7%)	3 (42,9%)
CKI <30 ml/min n (%)	20 (7,4%)	21 (8,0%)	15 (6,4%)	0 (0,0%)	2 (7,7%)	1 (7,1%)	0 (0,0%)
LV-EF (%)	58,5 (45,0-60,0)	60,0 (50,0-60,0)	55,0 (45,0-60,0)	55,0 (47,5-60,0)	60,0 (50,0-61,0)	55,0 (43,8-60,0)	60,0 (50,0-60,0)
LV-EF <35% n (%)	32 (11,8%)	22 (8,4%)	24 (10,3%)	4 (9,8%)	4 (15,4%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)
Prothesen- durchmesser n (%)							
20mm (n=7)	0 (0,0%)	7 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
21mm (n=1)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
23mm (n=177)	1 (0,6%)	70 (39,5%)	89 (50,3%)	1 (0,6%)	12 (6,8%)	3 (1,7%)	1 (0,6%)
25mm (n=34)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	21 (61,8%)	8 (23,5%)	5 (14,7%)	0 (0,0%)
26mm (n=335)	100 (29,9%)	140 (41,8%)	91 (27,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (1,2%)
27mm (n=28)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	19 (67,9%)	3 (10,7%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)
29mm (n=256)	153 (59,8%)	45 (17,6%)	54 (21,1%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (0,8%)
31mm (n=18)	18 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Mittlerer Druck- gradient im Echo (mmHg)	44,0 (35,0-55,0)	42,0 (34,0-54,0)	41,0 (30,0-53,3)	38,0 (27,0-54,0)	45,5 (29,0-53,0)	35,5 (27,0-48,3)	32,0 (25,0-35,0)
Low Gradient AS n (%)	50 (18,4%)	38 (14,5%)	44 (18,8%)	6 (14,6%)	4 (15,4%)	3 (21,4%)	0 (0,0%)
Herzschritt- macher nach TAVI n (%)	62 (22,8%)	34 (13,0%)	38 (16,2%)	3 (7,3%)	4 (15,4%)	3 (21,4%)	1 (14,3%)

3.2.6 Abhängigkeit vom Diameter

In Abbildung 15 ist der relative Anteil der SM Implantation nach TAVI der Gesamtkohorte (n=856) sortiert nach Prothesendurchmesser dargestellt. Die Prothesendurchmesser wurden in 3 Gruppen (20-23mm, 25-26mm, 27-31mm) eingeteilt. Den höchsten Anteil mit 20,3% von 369 Patienten zeigt die Gruppe mit einem Diameter von 25-26mm. Darauf folgt die Gruppe 27-31mm mit 18,2% von 302 und schließlich die Gruppe von 20-23mm mit 8,1% von 185 Patienten.

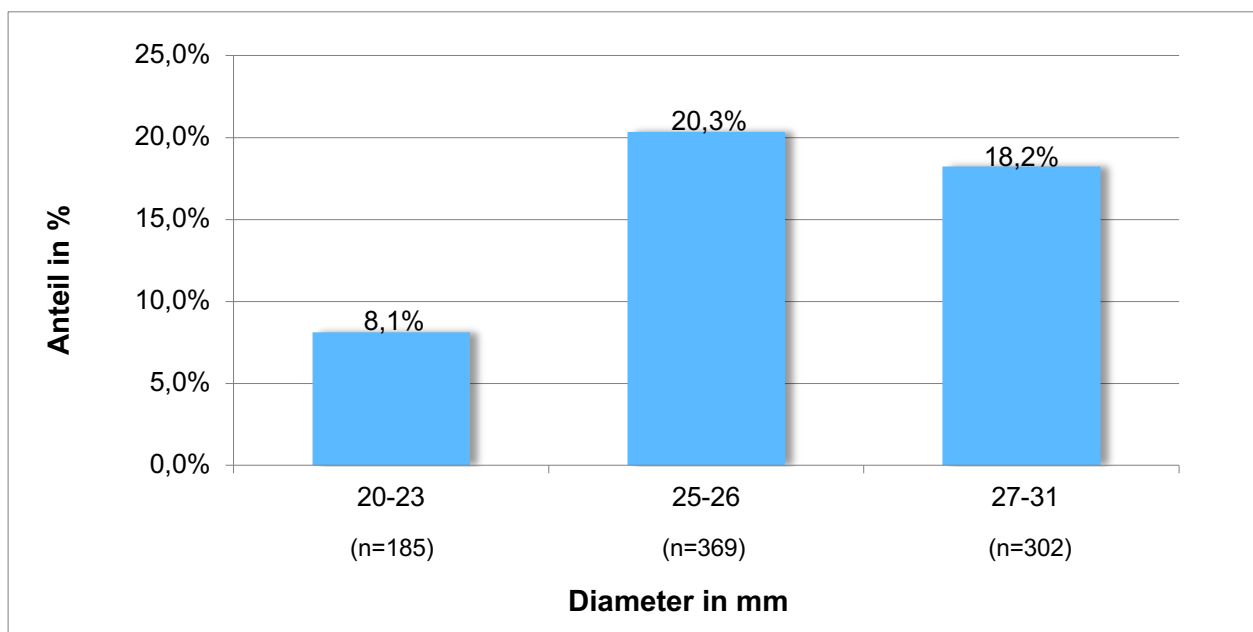


Abb. 15: Verteilung der Herzschrittmacherimplantationsanteile der Patienten nach TAVI (n=856) in Abhängigkeit von der Prothesengröße im Untersuchungszeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015. Die Prothesengrößen wurden in 3 Gruppen eingeteilt (1. 20-23mm n=185, 2. 25-26mm n=369, 3. 27-31mm n=302).

Tabelle 8 zeigt die SM Implantationsanteile aufgeteilt nach der Prothesengröße sowie die in der jeweiligen Größe verwendeten Prothesentypen. Von den 75 Patienten, die bei einer Prothesengröße von 25-26mm einen SM nach TAVI erhielten, war zu 36,5% eine Medtronic CoreValve Prothese, zu 29,3% eine Edwards Sapien XT Prothese und zu 28,4% eine Edwards Sapien 3 Prothese verwendet worden. Nur ein geringer SM Implantationsanteil bei dieser Prothesengröße entfiel auf die Direct Flow Medical Prothese mit 4,1%, die St. Jude Medical Portico mit 1,4% und die Boston Scientific Lotus mit 1,4%. Von den 55 Patienten mit SM Implantation mit einem Diameter von 27-31mm haben nach TAVI 63,6% eine Medtronic CoreValve Prothese erhalten. Darauf folgt die Edwards Sapien 3 Prothese mit 20,0% sowie die Edwards Sapien XT Prothese mit

10,9%. Die Prothesentypen St. Jude Medical Portico, Boston Scientific Lotus und Medtronic Evolut R machen jeweils nur einen SM Implantationsanteil von 1,8% aus. 8,1% der Patienten mit einem Prothesendurchmesser von 20-23mm erhielten einen SM nach TAVI. Von diesen 15 Patienten haben 40,0% eine Edwards Sapien XT Prothese, 40,0% eine Edwards Sapien 3 Prothese, 13,3% eine St. Jude Medical Portico Prothese und 6,6% eine Boston Scientific Lotus Prothese erhalten. Insgesamt finden sich in jeder Diametergruppe vor allem die Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3 mit einem hohen SM Anteil nach TAVI wieder.

Tab. 8: Abhängigkeit der Herzschrittmacherimplantation von der Größe des Prothesendurchmessers.

Prothesendurchmesser (in mm) n (%)	TAVI ohne SM	TAVI mit SM	Prothesentypen der Patienten mit SM n (%)
20-23mm (n=185)	711 (83,1%) 170 (91,9%)	145 (16,9%) 15 (8,1%)	Sapien XT 6 (40,0%) Sapien 3 6 (40,0%) Portico 2 (13,3%) Lotus 1 (6,6%)
25-26mm (n=369)	294 (79,7%)	75 (20,3%)	CoreValve 27 (36,5%) Sapien XT 22 (29,3%) Sapien 3 21 (28,4%) Direct Flow 3 (4,1%) Portico 1 (1,4%) Lotus 1 (1,4%)
27-31mm (n=302)	247 (81,8%)	55 (18,2%)	CoreValve 35 (63,6%) Sapien XT 6 (10,9%) Sapien 3 11 (20,0%) Portico 1 (1,8%) Lotus 1 (1,8%) Evolut R 1 (1,8%)

Abbildung 16 weist den relativen Anteil der Herzschrittmacherimplantationen aufgetragen nach Prothesentyp und ihrer jeweiligen Prothesengröße auf. Den höchsten Anteil mit 33,3% hatten hierbei die Boston Scientific Lotus Prothesen mit einem Durchmesser von 23mm. Den niedrigsten Anteil hatten die Medtronic CoreValve Prothesen mit 23mm, Direct Flow Medical Prothesen mit 27mm und die St. Jude Medical Portico Prothesen mit 27mm mit jeweils 0,0%. Ein Zusammenhang zwischen Diametergröße und Herzschrittmacherimplantation nach TAVI ist nicht ersichtlich.

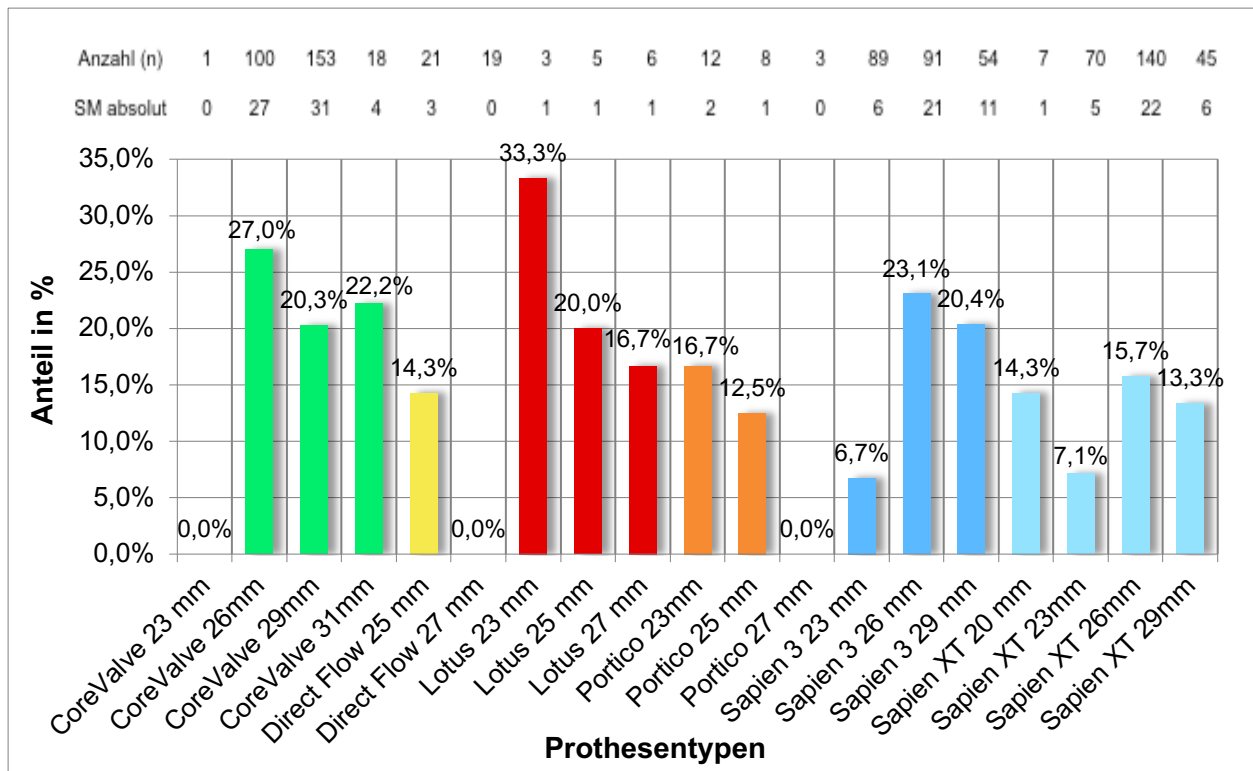


Abb. 16: Relativer Anteil der Herzschrittmacherimplantationen aufgeteilt auf die überwiegend verwendeten Prothesentypen und bezogen auf ihre Größe für den Zeitraum von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind für den jeweiligen Prothesentyp bezogen auf den Durchmesser (in mm) die absolute Anzahl der implantierten Prothesen, die absolute Anzahl sowie der relative Anteil der SM Implantationen nach TAVI.

3.3 Ergebnisse der Nachuntersuchung

3.3.1 Patienteneinschluss

856 Patienten erhielten im Herzzentrum Bernau eine TAVI. Bei 145 dieser Patienten erwies sich eine SM Implantation als Folge dieses Eingriffes als indiziert. Hauptindikation hierbei war der AV Block III°. Weitere Indikationen stellten der AV Block II°, AV Block I° + LSB und Bradykardien dar. Diese 145 Patienten mit SM nach TAVI wurden für eine Einbestellung zur Nachuntersuchung vorgesehen. 36 Patienten darunter waren zum Zeitpunkt der Kontaktinitiative bereits verstorben. 8 Patienten verweigerten die Teilnahme und fielen damit dem Loss-to-Follow-Up zu. Bei 4 weiteren Patienten betrug der Zeitraum der Nachbeobachtung <1 Monat seit SM Implantation. Somit konnten im Ergebnis 97 Patienten, die die Bedingung mit einem Nachbeobachtungsintervall >1 Monat nach SM Implantation erfüllten, eingeschlossen werden. Der Patienteneinschluss ist in der Abbildung 17 dargestellt.

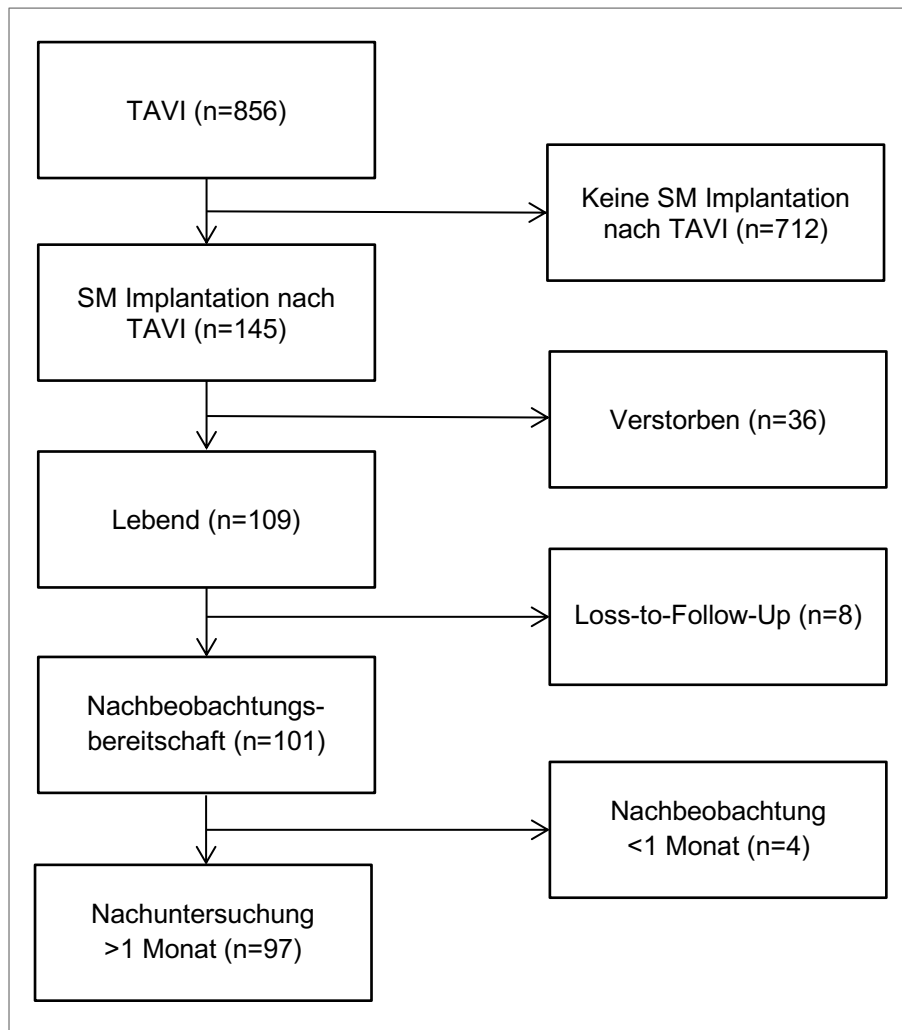


Abb. 17: Flow-Chart zum Patienteneinschluss in die Nachuntersuchung. Bei 145 von 856 Patienten ist nach TAVI ein Herzschrittmacher implantiert worden. Davon waren zum vorgesehenen Nachuntersuchungszeitpunkt bereits 36 Patienten verstorben. Abzüglich des Loss-to-Follow-Up wurden 97 Patienten in die Nachuntersuchung eingeschlossen.

3.3.2 Herzschrittmacherstimulationsanteil und Eigenrhythmus zu den Zeitpunkten der Krankenhausentlassung für die TAVI und der Nachuntersuchung

Abbildung 18 zeigt die Übersicht der Patienten mit Herzschrittmacher nach TAVI. In der Darstellung wurden die Patienten, die ihren SM während des Krankenhausaufenthaltes für die TAVI erhielten, von den Patienten, die ihren SM nach diesem erhielten, getrennt aufgeführt. Es sind die Untersuchungsergebnisse zu den Zeitpunkten des Kranken-

hausaufenthaltes für die TAVI nach SM Implantation sowie nach SM Umprogrammierung in der Nachuntersuchung dargestellt.

Von 145 Patienten haben 128 (88,3%) ihren SM während des Krankenhausaufenthaltes für die TAVI erhalten. Vom Gesamtkollektiv erhielten ihn 103 (71,0%) Patienten aufgrund eines AV Block III°, 25 (17,2%) Patienten aufgrund anderer bradykarder Reizleitungsstörungen. Bei den 103 Patienten mit AV Block III° erfolgte die Implantation in 51 Fällen intraprozedural und in 52 Fällen postprozedural. Bei den 25 Patienten mit sonstiger Indikation erhielten 2 den SM intra- und 23 postprozedural. Bei KH Entlassung hatten 24 Patienten mit intraprozeduraler SM Implantation bei AV Block III°, 27 Patienten mit postprozeduraler SM Implantation bei AV Block III° und 3 Patienten mit postprozeduraler SM Implantation bei sonstiger Indikation keinen Eigenrhythmus >30/min. Bei 17 (11,7%) der 145 Patienten wurde der SM nach dem Krankenhausaufenthalt für die TAVI implantiert. Hiervon erhielten 8 der Patienten ihren SM aufgrund eines AV Block III° und 9 aufgrund einer anderen Indikation.

In die Nachuntersuchung wurden 97 (66,9%) der 145 Patienten eingeschlossen. 12 der Patienten mit intraprozeduraler SM Implantation bei AV Block III°, 6 der Patienten mit postprozeduraler SM Implantation bei AV Block III° und 1 Patient mit SM Implantation nach KH Entlassung bei AV Block III° hatten in der Nachuntersuchung keinen Eigenrhythmus >30/min.

Auffällig ist, dass Patienten, die bis zur Nachuntersuchung keinen ER >30/min entwickelt haben, ihren SM ausschließlich mit der Indikation eines AV Block III° erhalten haben. Hierbei machen diejenigen Patienten den größten Anteil aus, die ihn bereits intraprozedural erhielten (12 von 19 Patienten). Alle Patienten mit anderem Indikationsgrund der SM Implantation nach TAVI wiesen bis zur Nachuntersuchung wieder eine intrinsische AV Überleitung auf.

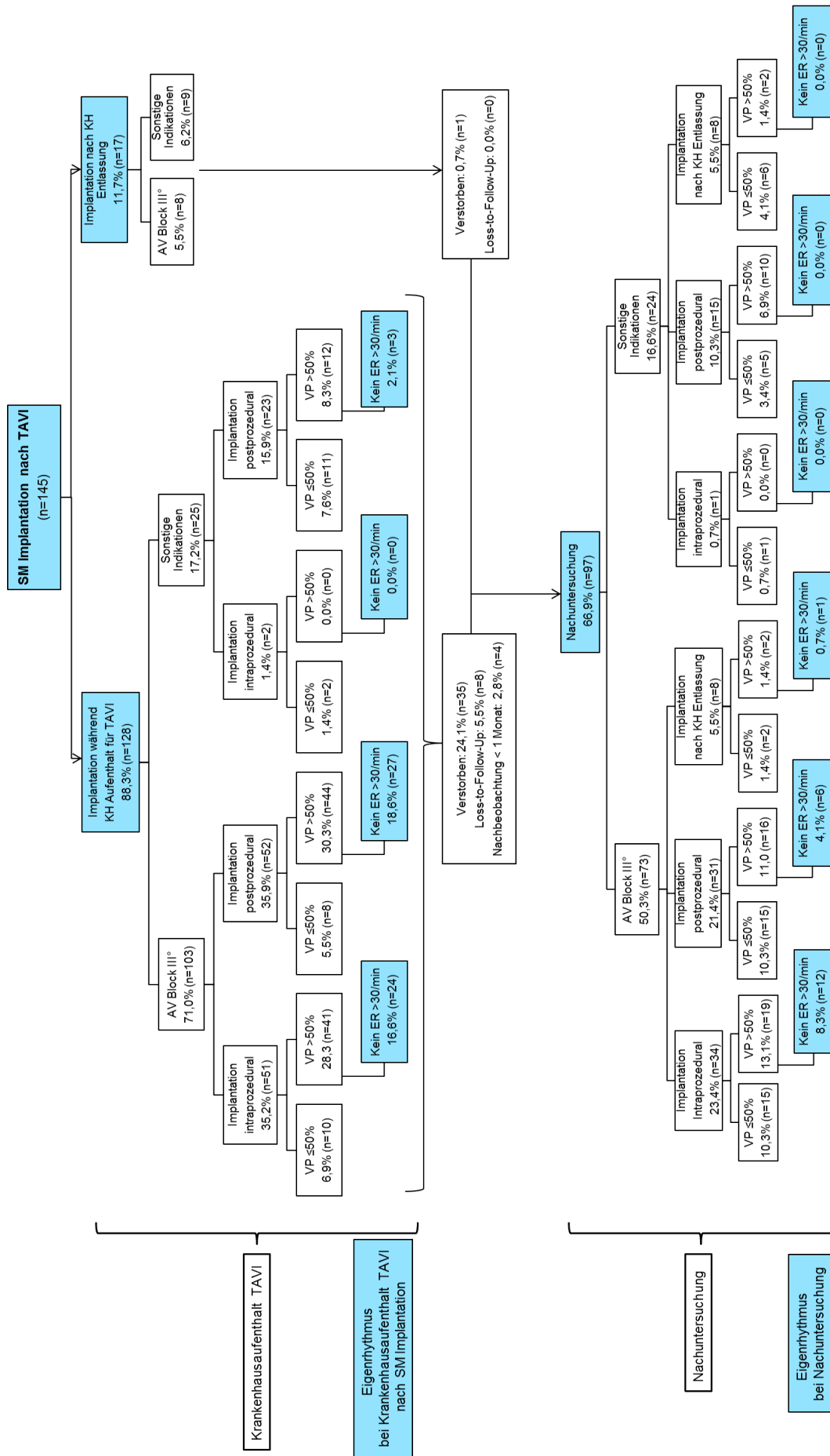


Abb. 18: Gesamtübersicht nach TAVI für Patienten mit Herzschrittmacherimplantation während oder nach dem Krankenhausaufenthalt für die TAVI. Dargestellt sind die Eigenrhythmen der Patienten zum Zeitpunkt des KH Aufenthaltes nach SM Implantation und nach SM Umprogrammierung in der Nachuntersuchung. Diejenigen Patienten, die bis zur Nachuntersuchung keinen ER >30/min entwickelt haben, erhielten ihren SM ausschließlich aufgrund eines AV Block III° und überwiegend intraoperational.

3.3.3 Indikation und Zeitpunkt der Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

Abbildung 19 stellt die relativen Anteile der Indikationen für die SM Implantation nach TAVI dar. 76,6% der 145 Patienten erhielten ihren SM aufgrund eines AV Block III°. Weitere Indikationen waren der AV Block II° (5,5%), der AV Block I° mit neuem LSB (6,9%), relevante Pausen und neu aufgetretener LSB (0,7%), BAA (5,5%), das Sinusknotensyndrom (4,1%) und neu aufgetretenes VHF mit Pausen (0,7%).

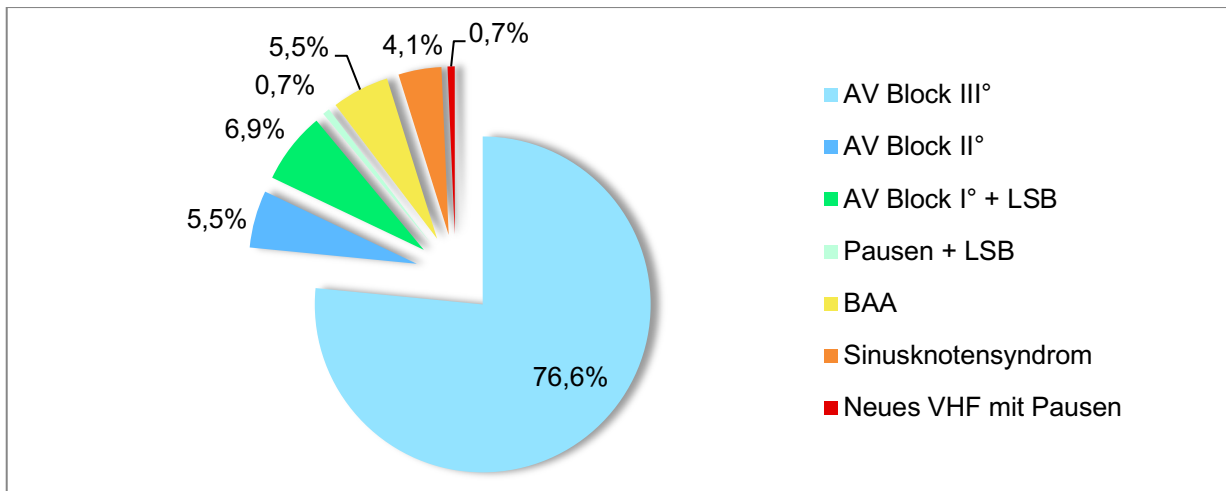


Abb. 19: Übersicht über die relativen Anteile der Indikationen der Herzschrittmacherimplantation nach TAVI (n=145) von Juli 2008 bis Mai 2015.

Abbildung 20 stellt die relative Anzahl der Patienten mit SM Implantation nach TAVI für die Zeiträume ≤ 30 Tage und >30 Tage nach VARC-Kriterien dar. 89,0% der SM Patienten erhielten ihr Aggregat innerhalb von 30 Tagen nach TAVI. Nur ein kleiner Teil in Höhe von 11,0% erhielt den SM >30 Tage nach TAVI.

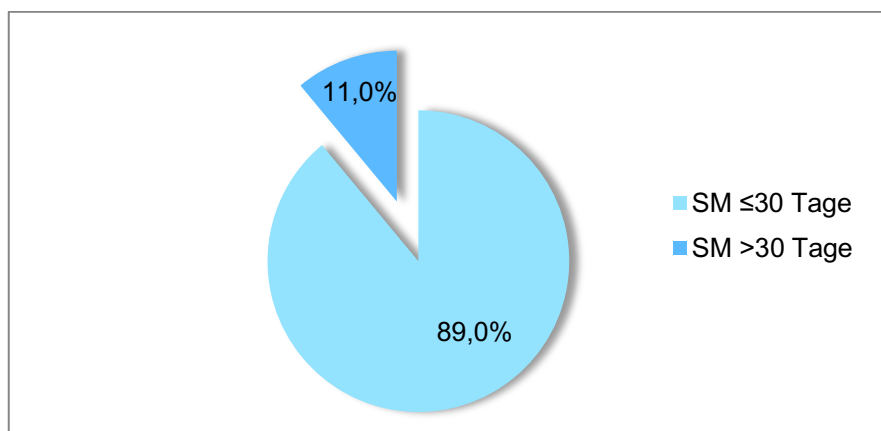


Abb. 20: Übersicht über die relativen Anteile der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation für die Zeiträume ≤ 30 Tage und >30 Tage nach TAVI. Die Zeiträume wurden hierbei an die VARC-Kriterien angelehnt.

3.3.4 Ergebnisse der Herzschrittmacheranteile in der Nachuntersuchung

Abbildung 21 stellt die Stimulationsanteile der Patienten zu Beginn der Nachuntersuchung dar. Bereits ein Viertel der Patienten erschien mit einem VP $\leq 50\%$ und fiel damit der Gruppe „mit intrinsischer AV Überleitung“ zu. Der restliche Anteil der Patienten besaß ein VP $>50\%$ und wurde damit als stimuliert eingestuft. Hierbei lag in insgesamt 47,4% der Fälle ein Stimulationsanteil von 91-100% vor. Bei 13,4% der Patienten lag keine Dokumentation des VP vor. Bei fehlendem ER oder Stimulation im Modus VVI 30/min wurden sie daher in die Gruppe VP $>50\%$, bei intrinsischer AV Überleitung in die Gruppe VP $\leq 50\%$ eingestuft.

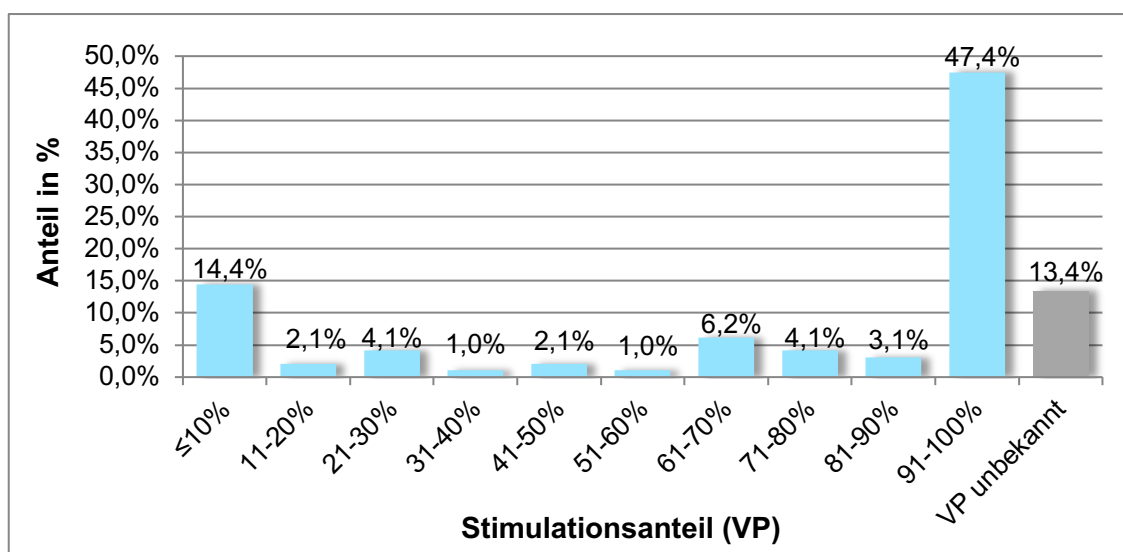


Abb. 21: Übersicht über die Verteilung der relativen Stimulationsanteile der Patienten ($n=97$) mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI in der Nachuntersuchung.

In der Nachuntersuchung wurden die Grundrhythmen der 97 Patienten im Modus VVI 30/min analysiert. In Abbildung 22 sind die detaillierten Ergebnisse dieser Nachuntersuchung dargestellt. 25 Patienten (25,8%) hatten bereits bei Eintritt in die Nachuntersuchung eine intrinsische AV Überleitung mit einem VP $\leq 50\%$. 72 (74,2%) der 97 Patienten kamen stimuliert in die Nachuntersuchung und wiesen ein VP $>50\%$ auf. Hiervon hatten 53 (54,6%) der insgesamt 97 Patienten einen Eigenrhythmus im Modus VVI 30/min, 19 (19,6%) besaßen keinen ER >30 /min und waren damit weiterhin SM abhängig. 29 (29,9%) Patienten wiesen im Modus VVI 30/min eine klinisch suffiziente AV Überleitung auf (HF ≥ 50 /min). Hiervon konnte 19 (19,6%) Patienten durch Umstellung der SM Programmierung eine RV Stimulation vermieden werden. Den restlichen 10 (10,3%) Patienten war eine Umprogrammierung aufgrund von Bradykardien oder AV

Blockierungen nicht möglich: 4 dieser Patienten zeigten einen langen AV Block I°, der gerätebedingt nicht auf eine intrinsische AV Überleitung umgestellt werden konnte. 4 Patienten konnten aufgrund ihres Vorhofflimmerns und 2 Patienten mit einem AV Block III° bei einer HF ≥ 50 /min nicht umprogrammiert werden. Insgesamt wurden 44 (45,4%) mit intrinsischer AV Überleitung und 53 (54,6%) der 97 Patienten stimuliert aus der Nachuntersuchung entlassen. Die Patienten, die im Rahmen der Nachuntersuchung umprogrammiert wurden, wiesen bei Eintritt in die Nachuntersuchung im Median Stimulationsanteile von 94,5% (IQR 76,5-100,0%) auf. Die Patienten ohne ER >30 /min zeigten im Median einen Stimulationsanteil von 100,0% (IQR 98,0-100,0%).

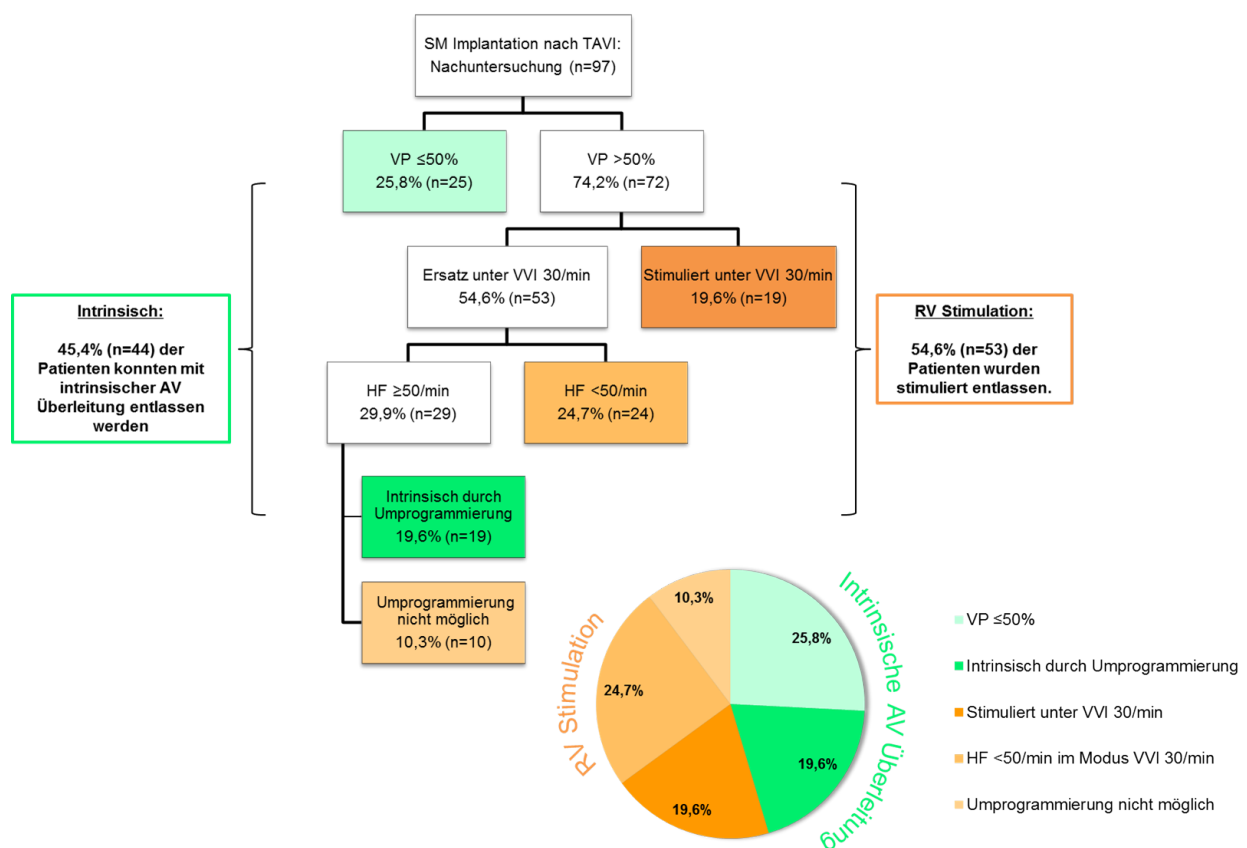


Abb. 22: Ergebnisse der Nachuntersuchung. In der Nachuntersuchung sind 97 Patienten mit SM Implantation nach TAVI evaluiert worden. Von diesen waren bereits beim Eintritt in die Nachuntersuchung 25 Patienten intrinsisch ($VP \leq 50\%$). Von den restlichen Patienten konnten weitere 19 Patienten durch SM Umprogrammierung mit intrinsischer AV Überleitung entlassen werden. 19 Patienten zeigten keinen Eigenrhythmus >30 /min, 24 Patienten wiesen keine klinisch suffiziente AV Überleitung ($HF > 50$ /min) auf, bei weiteren 10 Patienten konnte keine Umprogrammierung erfolgen aufgrund Bradykardien oder AV Blockierungen. Insgesamt wurden 44 Patienten mit intrinsischer AV Überleitung, 53 Patienten stimuliert entlassen.

Abbildung 23 stellt die Ergebnisse in der Nachuntersuchung dar mit Patienten, die ihren SM während des Krankenhausaufenthaltes für die TAVI erhielten (n=81). Von diesen 81 Patienten wurden 22 (27,2%) mit einer intrinsischen AV Überleitung aus dem KH nach TAVI entlassen. 13 (59,1%) dieser 22 Patienten kamen mit intrinsischer AV Überleitung in die Nachuntersuchung, 9 (40,9%) waren stimuliert. Bei 3 dieser stimulierten Patienten konnten durch SM Umprogrammierung eine RV Stimulation vermieden werden. Bei 6 der stimulierten Patienten konnte eine weitere Stimulation nicht vermieden werden. 59 (72,8%) der Patienten mit SM Implantation während des KH Aufenthaltes für die TAVI sind stimuliert aus dem KH entlassen worden. Hiervon kamen 7 (11,9%) bereits mit intrinsischer AV Überleitung und 52 (88,1%) stimuliert in die Nachuntersuchung. 13 der stimulierten Patienten konnten durch Umprogrammierung mit intrinsischer AV Überleitung entlassen werden. 39 der 52 Patienten blieben im Ergebnis der Nachuntersuchung stimuliert. Insgesamt hat sich bei 33,9% (n=20) derjenigen Patienten, die aus dem KH stimuliert entlassen worden sind (n=59), die Situation verbessert, bei 27,3% (n=6) derjenigen Patienten, die mit intrinsischer AV Überleitung aus dem KH entlassen worden sind (n=22), dagegen verschlechtert.

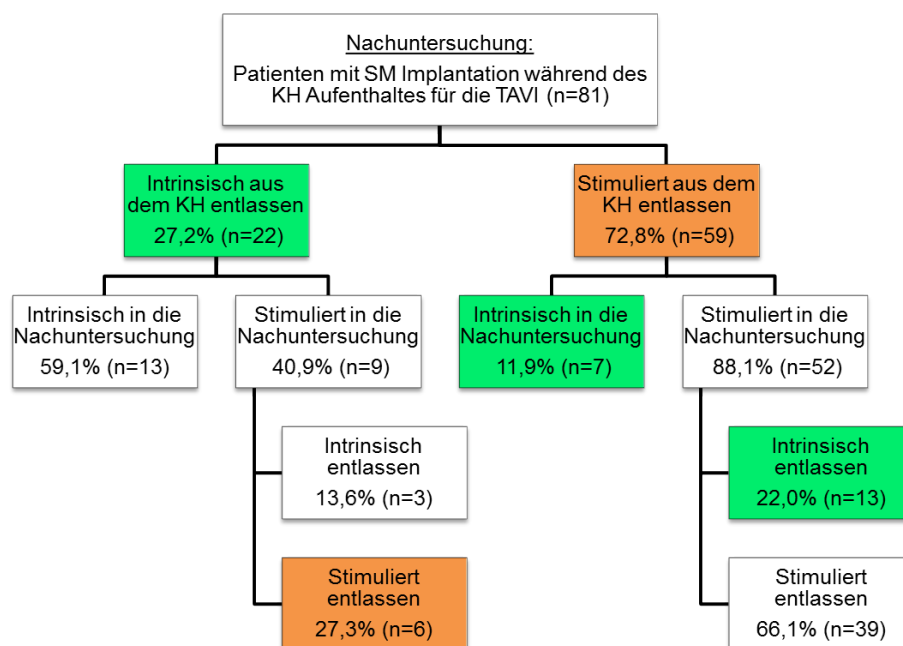


Abb. 23: Übersicht über die Patienten mit Herzschrittmacherimplantation während des Krankenhausaufenthaltes nach TAVI, die an der Nachuntersuchung teilnahmen. Von 22 Patienten, die bei Krankenhausentlassung intrinsisch waren, kamen 9 stimuliert in die Nachuntersuchung, von denen 6 stimuliert entlassen wurden. Von 59 Patienten, die stimuliert aus dem KH entlassen wurden, kamen 52 Patienten stimuliert in die Nachuntersuchung. Von diesen wurden 39 Patienten stimuliert entlassen.

3.3.5 Ergebnisse der klinischen Nachuntersuchung

Vor TAVI und in der Nachuntersuchung der SM Patienten wurde jeweils eine Zuordnung nach der NYHA Klassifikation vorgenommen. Die Ergebnisse der Erhebung sind in Abbildung 24 dargestellt. Vor TAVI hatte mit 75,3% der überwiegende Anteil der Patienten ein NYHA Stadium 3. 15,5% hatten ein NYHA Stadium 4, 8,2% ein NYHA Stadium 2 und 1,0% ein NYHA Stadium 1. In der Nachuntersuchung hatte mit 41,2% weiterhin der überwiegende Anteil der Patienten ein NYHA Stadium 3. Bei vielen Patienten konnte eine Verbesserung festgestellt werden: Mit 33,0% der Patienten im NYHA Stadium 2 und 12,4% NYHA Stadium 1. Nur noch 1,0% der Patienten war dem NYHA Stadium 4 zuzuordnen. 12,4% der Patienten in der Nachuntersuchung fallen dem Loss-to-Follow-Up zu. Insgesamt haben sich die NYHA Stadien der Patienten in der Nachuntersuchung signifikant verbessert im Vergleich zu dem Ergebnis vor TAVI.

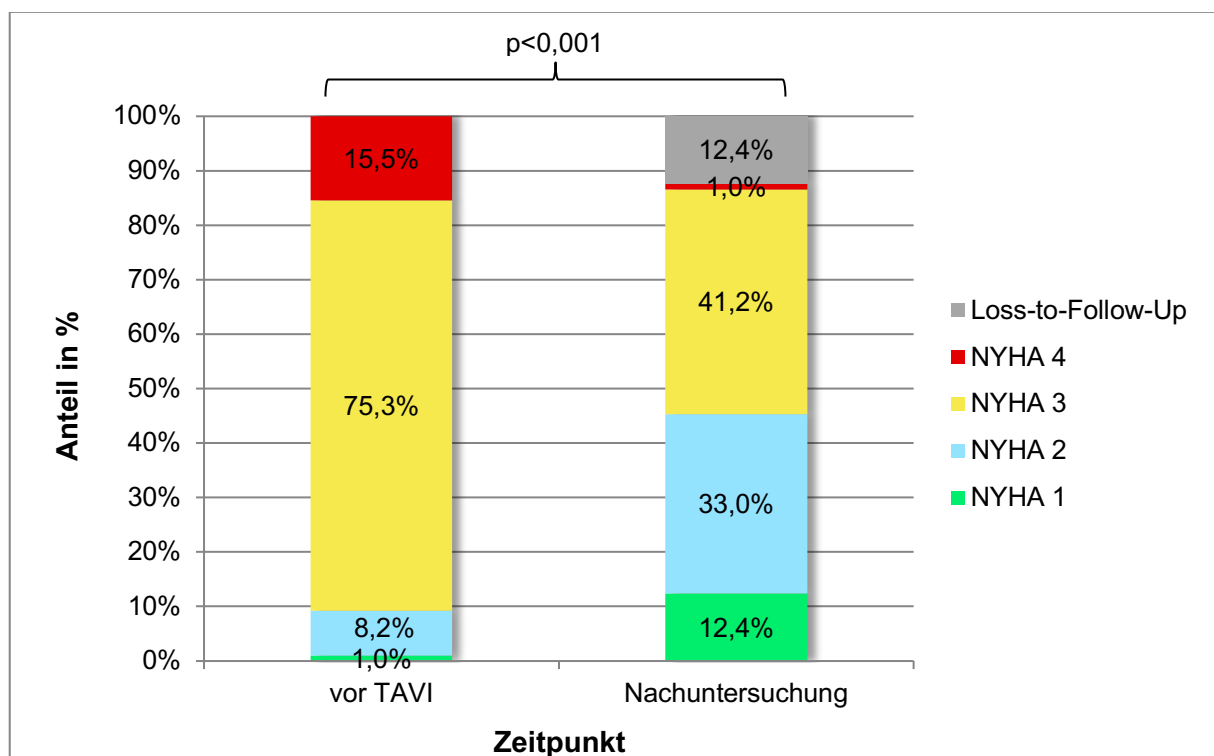


Abb. 24: Nachuntersuchung der Herzschrittmacherpatienten (n=97) nach der NYHA Klassifizierung. Dargestellt ist die Verteilung der NYHA Stadien der Patienten zum Zeitpunkt vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung der NYHA Stadien der Patienten mit Herzschrittmacher in der Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI. Berechnung: Friedman-Test.

Vor TAVI und in der Nachuntersuchung wurde die LV-EF der Patienten, die in die Nachuntersuchung eingeschlossen wurden (n=97), im TTE untersucht und anschließend in die 3 Stadien normale LV-EF (LV-EF $\geq 50\%$), mittelgradig eingeschränkte LV-EF (LV-EF 36-49%) und hochgradig eingeschränkte LV-EF (LV-EF $\leq 35\%$) eingeteilt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 25 dargestellt. Vor TAVI hatten 71,1% der Patienten eine normale systolische Funktion, 17,5% eine mittelgradig eingeschränkte LV-EF und 11,3% eine hochgradig eingeschränkte LV-EF. In der Nachuntersuchung hatten 67,0% eine normale LV-EF, 9,3% eine mittelgradig eingeschränkte LV-EF und 5,2% eine hochgradig eingeschränkte LV-EF. 18,6% der 97 Patienten fallen dem Loss-to-Follow-Up zu. Insgesamt hat sich die LV-EF der 97 Patienten signifikant verbessert, was insbesondere die mittel- und hochgradig eingeschränkte LV-EF betrifft.

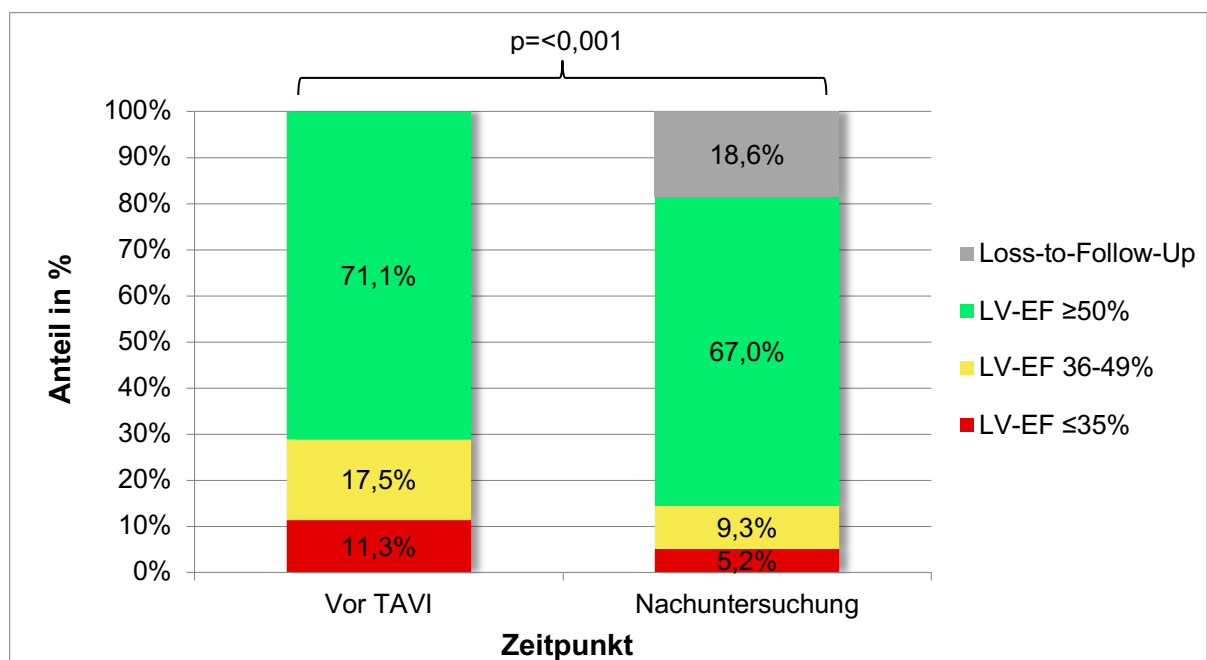


Abb. 25: Echokardiographische Nachuntersuchung der Herzschrittmacherpatienten (n=97). Dargestellt ist die Verteilung der linksventrikulären Funktion der Patienten zum Zeitpunkt vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung der LV-EF der Patienten mit SM in der Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI. Berechnung: χ^2 -Test. Die LV-EF vor TAVI betrug im Median 60,0% (IQR 45,0-60,0%) und in der Nachuntersuchung 60,0% (IQR 55,0-60,0%).

Von 97 Patienten konnten 42 am 6-Minuten-Gehtest teilnehmen. Im Median wurden 308 m (IQR 221,0-386,5 m) zurückgelegt. 7 der 42 Patienten haben ihren 6-Minuten-Gehtest abgebrochen. Im Median geschah dies nach 3,7 min (IQR 3,1-4,0 min).

3.3.6 Basischarakteristika der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit und ohne Eigenrhythmus >30/min

In Tabelle 9 sind die Basischarakteristika der TAVI Patienten dargestellt. Hierbei wurden die Herzschrittmacherpatienten mit Teilnahme an der Nachuntersuchung mit und ohne Eigenrhythmus >30/min gegen die Patienten ohne SM nach TAVI aufgetragen. 19 der 97 Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, die in der Nachuntersuchung evaluiert wurden, hatten keinen ER >30/min in der Nachuntersuchung. Dem stehen 78 Patienten mit einem ER >30/min in der Nachuntersuchung gegenüber. Die Patienten ohne ER >30/min in der Nachuntersuchung haben mit durchschnittlich 30,3 kg/m² einen signifikant höheren BMI vor TAVI gegenüber den Herzschrittmacherpatienten mit ER >30/min, die vor TAVI durchschnittlich einen BMI von 27,0 kg/m² aufwiesen. Darüber hinaus hatten die Patienten ohne ER >30/min in der Nachuntersuchung mit 47,0 ml/min im Median eine signifikant schlechtere GFR vor TAVI als Patienten mit ER >30/min, deren GFR vor TAVI im Median 60,0 ml/min betrug. Signifikant unterscheidet sich auch der Anteil der Patienten mit Low Gradient AS vor TAVI. Während diese bei keinem der Patienten ohne ER >30/min vorlag, hatten 16 (20,5%) der Patienten mit ER >30/min eine Low Gradient AS vor TAVI.

Tabelle 10 weist die Ergebnisse der Nachuntersuchung der Patienten mit und ohne ER >30/min aus. Es zeigt sich, dass die Patienten ohne ER >30/min ihren SM aufgrund eines AV Block III° erhalten haben und dies überwiegend intraprozedural. Darüber hinaus zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven.

Tab. 9: Basischarakteristika der TAVI Patienten, aufgeteilt in die Kohorten ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI (n=711), sowie Patienten mit Herzschrittmacher bei Teilnahme an der Nachuntersuchung (n=97) mit und ohne Eigenrhythmus >30/min.

Parameter	TAVI ohne SM	Kein ER>30/min	ER>30/min	p
n (%)	711 (83,1%)	19 (2,2%)	78 (9,1%)	
Alter (Jahre)	80,3 ± 6,2	82,6 ± 3,9	81,4 ± 5,0	0,335 ^T
Geschlecht (m (%)/w (%))	318 (44,7%)/ 393 (55,3%)	7 (36,8%)/ 12 (63,1%)	37 (47,4%)/ 41 (52,6%)	0,406 ^C
BMI (kg/m ²)	27,9 ± 9,3	30,3 ± 7,1	27,0 ± 4,8	0,018 ^T
Diabetes mellitus n (%)	273 (38,4%)	6 (31,6%)	27 (34,6%)	0,802 ^C
PCI n (%)	259 (36,4%)	7 (36,8%)	24 (30,8%)	0,611 ^C
CABG n (%)	93 (13,1%)	1 (5,3%)	7 (9,0%)	0,598 ^C
KHK n (%)	310 (43,6%)	8 (42,1%)	29 (37,2%)	0,692 ^C
EuroSCORE (%)	15,0 (IQR 8,6-22,0)	20,6 (IQR 12,9-25,3)	15,6 (IQR 9,5-30,1)	0,437 ^M
NT-proBNP vor TAVI (pg/ml)	2290,0 (IQR 963,0-5846,0)	1660,0 (IQR 970,0-2653,0)	2425,0 (IQR 840,0-8670,0)	0,253 ^M
Kreatinin (µmol/l)	93,0 (IQR 76,0-114,0)	107,0 (IQR 81,0-130,0)	91,0 (IQR 75,8-116,5)	0,213 ^M
GFR (ml/min)	60,0 (IQR 49,0-60,0)	47,0 (IQR 38,0-60,0)	60,0 (IQR 47,0-60,0)	0,022 ^M
CKI <60 ml/min n (%)	342 (48,1%)	13 (68,4%)	35 (44,9%)	0,066 ^C
CKI <30 ml/min n (%)	49 (6,9%)	0 (0,0%)	5 (6,4%)	0,257 ^C
LV-EF (%)	55,0 (IQR 50,0-60,0)	60,0 (IQR 55,0-60,0)	60,0 (IQR 43,0-60,0)	0,786 ^M
LV-EF <35% n (%)	77 (10,8%)	0 (0,0%)	8 (10,3%)	0,145 ^C
Prothesentyp n (%)				
1. CoreValve	210 (29,5%)	7 (36,8%)	30 (38,5%)	0,879 ^C
2. Sapien XT	228 (32,1%)	5 (26,3%)	21 (26,9%)	
3. Sapien 3	196 (27,6%)	7 (36,8%)	20 (25,6%)	
4. Direct Flow	38 (5,3%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)	
5. Portico	22 (3,1%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
6. Lotus	11 (1,56%)	0 (0,0%)	2 (2,6%)	
7. Evolut R	6 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
Prothesendurchmesser n (%)				
1. 20mm	6 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,880 ^C
2. 21mm	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
3. 23mm	163 (22,9%)	1 (5,3%)	6 (7,7%)	
4. 25mm	29 (4,1%)	0 (0,0%)	4 (5,1%)	
5. 26mm	265 (37,3%)	10 (52,6%)	36 (46,2%)	
6. 27mm	27 (3,8%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
7. 29mm	206 (29,0%)	8 (42,1%)	30 (38,5%)	
8. 31mm	14 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Mittlerer Druckgradient im Echo (mmHg)	41,0 (IQR 32,0-54,0)	45,0 (IQR 36,0-54,0)	42,0 (IQR 34,5-52,0)	0,600 ^M
Low Gradient AS n (%)	122 (17,1%)	0 (0,0%)	16 (20,5%)	0,031 ^C
AI ≥2° nach TAVI n (%)	40 (5,6%)	1 (5,3%)	1 (1,3%)	0,273 ^C

Berechnungen: ^C X²-Test. ^T T-Test. ^M Mann-Whitney-U-Test.

Tab. 10: Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit und ohne Eigenrhythmus >30/min, die an der Nachuntersuchung teilnahmen (n=97).

Parameter n (%)	Ohne ER>30/min 19 (19,6%)	ER>30/min 78 (80,4%)	p
NYHA vor TAVI			
1. Stadium 1	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0,422 ^C
2. Stadium 2	3 (15,8%)	5 (6,4%)	
3. Stadium 3	12 (63,2%)	61 (78,2%)	
4. Stadium 4	4 (21,1%)	11 (14,1%)	
NYHA Nachuntersuchung			
1. Stadium 1	1 (5,3%)	11 (14,1%)	0,144 ^C
2. Stadium 2	7 (36,8%)	25 (32,1%)	
3. Stadium 3	7 (36,8%)	33 (42,3%)	
4. Stadium 4	1 (5,3%)	0 (0,0%)	
5. Loss-to-Follow-Up	3 (15,8%)	9 (11,5%)	
LV-EF vor TAVI (%)	60,0 (IQR 55,0-60,0)	60,0 (IQR 43,0-60,0)	0,786 ^M
LV-EF Nachuntersuchung (%)	60,0 (IQR 55,0-60,0)	60,0 (IQR 51,3-60,0)	0,874 ^M
NT-proBNP vor TAVI (pg/ml)	1660,0 (IQR 970,0-2653,0)	2425,0 (IQR 840,0-8670,0)	0,253 ^M
NT-proBNP direkt nach TAVI (pg/ml)	2859,0 (IQR 2053,3-5171,5)	3015,0 (IQR 1193,0-5519,0)	0,548 ^M
NT-proBNP Nachuntersuchung (pg/ml)	973,0 (IQR 433,5-2284,0)	1280,0 (IQR 488,0-3132,0)	0,395 ^M
SM Implantationsgrund n (%)			
1. AV Block III°	19 (100,0%)	54 (69,2%)	0,005 ^C
2. Sonstige Indikationen	0 (0,0%)	24 (30,8%)	
SM Implantationszeitpunkt Intra-prozedural n (%)	12 (63,2%)	23 (29,5%)	0,006 ^C
SM Implantationszeitpunkt Post-prozedural n (%)	6 (31,6%)	40 (51,3%)	0,123 ^C
SM Implantationszeitpunkt nach KH Entlassung n (%)	1 (5,3%)	15 (19,2%)	0,141 ^C

Berechnungen: ^C X²-Test. ^T T-Test. ^M Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 11 stellt die Untersuchungsergebnisse der Patienten mit SM Implantation nach TAVI, die an der Nachuntersuchung teilgenommen haben, dar. Sie wurden aufgeteilt nach den Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3. Weitere Prothesentypen wurden aufgrund geringer Fallzahl nicht berücksichtigt. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Parametern zwischen den verschiedenen Prothesentypen.

Tab. 11: Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, die an der Nachuntersuchung teilgenommen haben (n=97), aufgeteilt nach ausgewählten Prothesentypen.

Parameter	CoreValve	Sapien XT	Sapien 3	p
n (%)	37 (41,1%)	26 (28,9%)	27 (30,0%)	
Stimulationsanteil zu Beginn der Nachuntersuchung (%)	94,8 (IQR 11,0-100,0)	99,0 (IQR 57,0-100,0)	94,0 (IQR 63,0-99,0)	n.s.
Bereits mit intrinsischer AV Überleitung erschienen n (%)	12 (32,4%)	5 (19,2%)	5 (18,5%)	n.s. ^c
Mit intrinsischer AV Überleitung entlassen n (%)	17 (45,9%)	12 (46,2%)	10 (37,0%)	n.s. ^c
Kein ER >30/min n (%)	7 (18,9%)	5 (19,2%)	7 (25,9%)	n.s. ^c

Berechnungen: ^c X²-Test.

3.4 Überlebenszeitanalyse

3.4.1 Überlebenszeitanalyse der Gesamtkohorte

In Tabelle 12 sind die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs nach TAVI aufgelistet. Zum Zeitpunkt der Überlebensanalyse waren 96 der 711 Patienten ohne SM und 36 der 145 Patienten mit SM Implantation nach TAVI verstorben. Die mittlere Follow-Up-Zeit der Patienten nach TAVI betrug 365 Tage. 128 Patienten erhielten ihren Herzschrittmacher während des Krankenhausaufenthaltes für die TAVI, davon wurde er bei 53 Patienten intraprozedural, bei 75 Patienten postprozedural (Median 3 Tage, IQR 1,0-5,0 Tage) implantiert. 17 Patienten erhielten ihren Herzschrittmacher nach dem initialen Krankenhausaufenthalt. Der Median betrug hierbei 421 Tage (IQR 183,0-523,0 Tage).

Tab. 12: Überlebensdaten der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI.

	Ohne SM nach TAVI	Mit SM nach TAVI
N (%)	711 (83,1%)	145 (16,9%)
Lebend	615 (86,5%)	109 (75,2%)
Tod	96 (13,5%)	36 (24,8%)
Todesursache		
Kardial	32 (33,3%)	17 (47,2%)
Nicht kardial	34 (35,4%)	9 (25,0%)
Unbekannt	30 (31,3%)	10 (27,8%)
Fehlende Überlebensdaten	0 (0,0%)	0 (0,0%)
SM vor TAVI	110 (15,5%)	0 (0,0%)
Mittlere Zeit zwischen TAVI und SM Implantation		
1. SM Implantation während initialem Krankenhausaufenthalt (n=128)		1,0 Tag (IQR 0,0-4,0 Tage)
→ davon intraprozedural (n=53)		0,0 Tage
→ davon postprozedural (n=75)		3,0 Tage (IQR 1,0-5,0 Tage)
2. SM Implantation nach initialem Krankenhausaufenthalt (n=17)		421,0 Tage (IQR 183,0-523,0 Tage)

Das Gesamtüberleben der Patienten nach TAVI, sortiert nach Prothesentypen, ist in Abbildung 26 dargestellt. Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Fabrikaten im Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren.

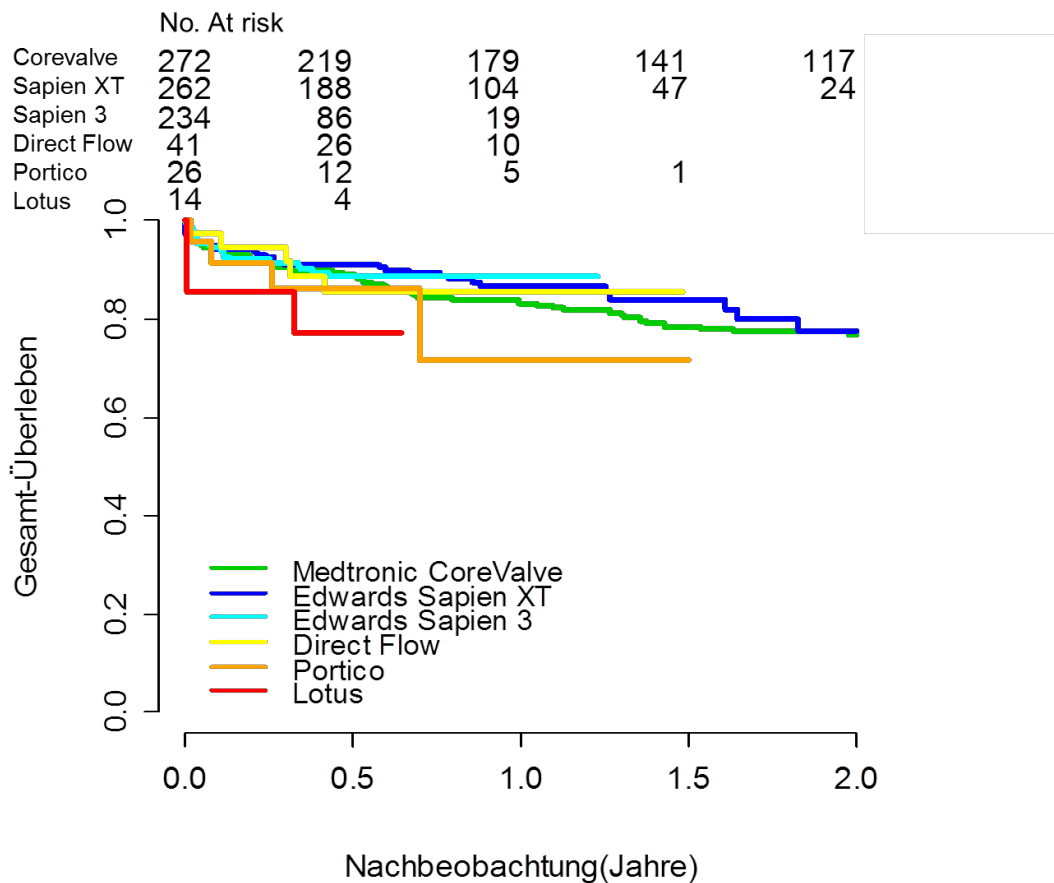


Abb. 26: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI dargestellt nach den verschiedenen implantierten Prothesentypen.

3.4.2 Überlebenszeitanalyse der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI für verschiedene Prothesentypen

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese ist in Abbildung 27 dargestellt. Die Patienten sind in die Gruppen ohne SM, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI aufgeteilt worden. Zwischen diesen Kohorten gibt es keinen signifikanten Unterschied im Outcome bis 2 Jahre nach TAVI.

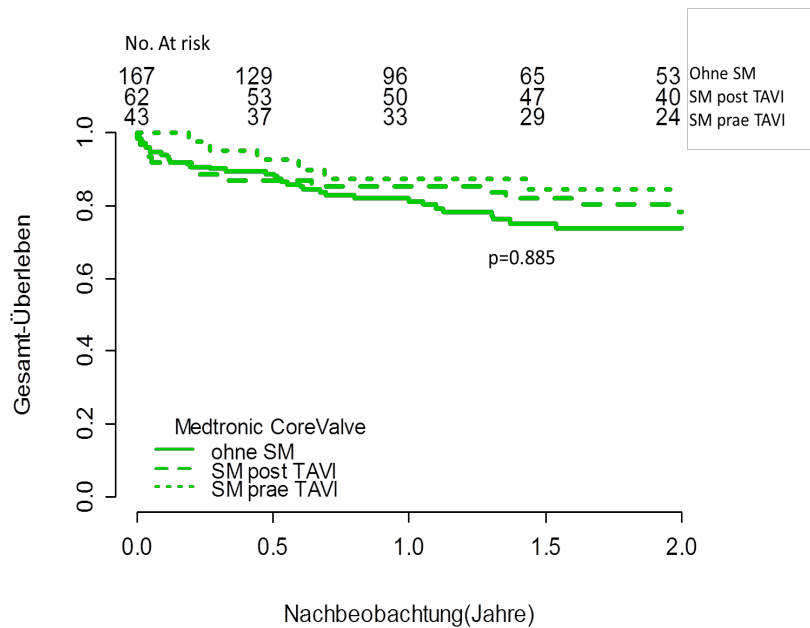


Abb. 27: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Medtronic CoreValve Prothese. Die Überlebenskurven der Patienten sind aufgeteilt in die Kohorten ohne SM nach TAVI, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Edwards Sapien XT Prothese ist in Abbildung 28 dargestellt. Die Patienten sind in die Gruppen ohne SM, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI aufgeteilt worden. Zwischen diesen Kohorten zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Outcome für den Zeitraum bis 2 Jahre nach TAVI.

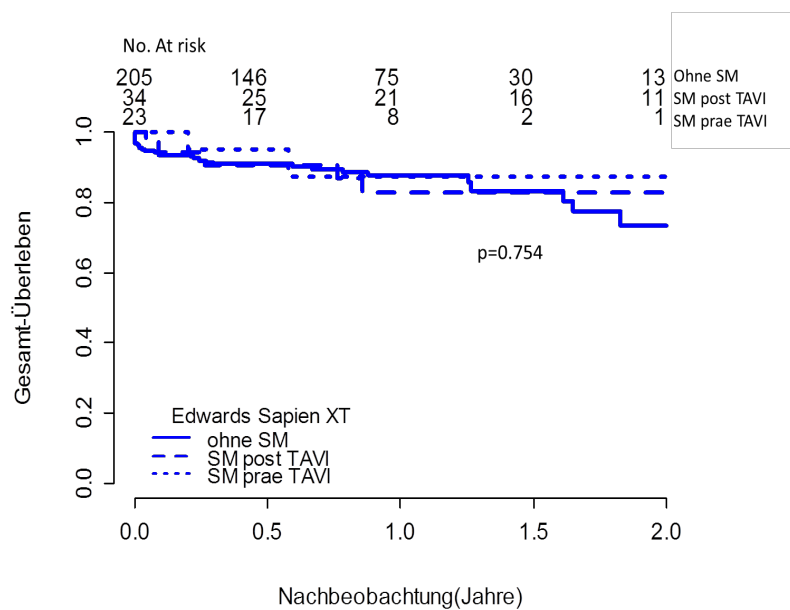


Abb. 28: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Edwards Sapien XT Prothese. Die Überlebenskurven der Patienten sind aufgeteilt in die Kohorten ohne SM nach TAVI, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese ist in Abbildung 29 dargestellt. Die Patienten wurden in die Gruppen ohne SM, mit SM nach TAVI (mit und ohne Akutkomplikationen) und mit SM vor TAVI aufgeteilt. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Outcome für den Zeitraum eines Jahres nach TAVI, in dem die Patienten mit SM Implantation nach TAVI früher verstarben. Die Graphen streben hierbei bereits sehr früh auseinander. Ursächlich hierfür scheinen die Akutkomplikationen nach TAVI, in deren Rahmen die betroffenen Patienten einen SM erhielten. Abzüglich der Patienten mit Akutkomplikationen und Tod während des KH Aufenthaltes für die TAVI (n=3) zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Überleben zwischen Patienten mit und ohne SM nach TAVI.

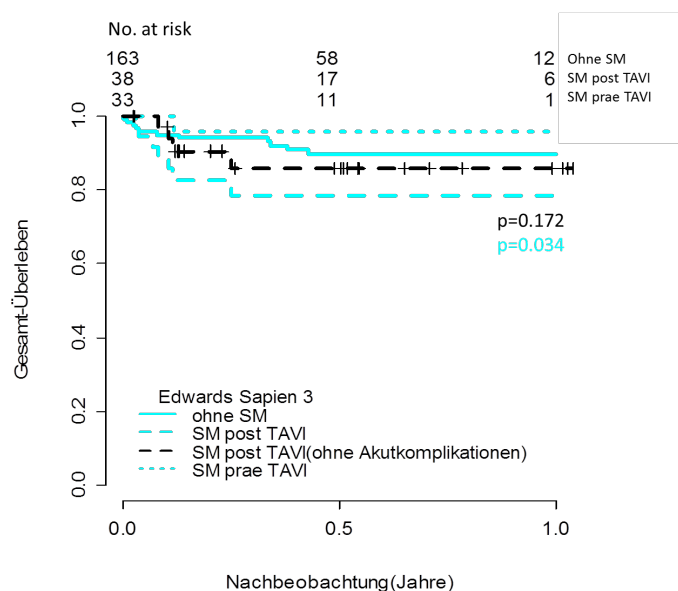


Abb. 29: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Edwards Sapien 3 Prothese. Die Überlebenskurven sind aufgeteilt in die Kohorten ohne SM nach TAVI, mit SM nach TAVI (mit und ohne Akutkomplikationen) und mit SM vor TAVI.

In Tabelle 13 sind die Basischarakteristika der Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese mit und ohne SM Implantation nach TAVI aufgeführt. Die Patienten mit SM nach TAVI litten signifikant häufiger an einem Diabetes mellitus als diejenigen ohne SM Implantation nach TAVI (57,9% vs. 39,3%). Zum Zeitpunkt direkt nach TAVI lag der NT-proBNP-Wert der Patienten ohne SM nach TAVI signifikant niedriger als bei Patienten mit SM nach TAVI (1.333,0 pg/ml vs. 3.004,0 pg/ml). Zu diesem Zeitpunkt war der NT-proBNP-Wert der Patienten mit SM nach TAVI im Vergleich zum Ausgangswert angestiegen. Die Patienten ohne SM nach TAVI zeigten hingegen eine Reduktion ihres Ausgangswertes. Bis zur Nachuntersuchung erholte sich der NT-proBNP-Wert der Patienten

ten mit SM nach TAVI von ursprünglich 2.350,0 pg/ml auf 1.467,5 pg/ml geringer als derjenige der Patienten ohne SM Implantation nach TAVI, die mit einem Ausgangswert von 2.214,5 pg/ml auf 987,0 pg/ml fielen. Bis auf den Prothesendurchmesser zeigen sich keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Patienten mit SM nach TAVI besaßen dabei vorwiegend einen Prothesendiameter von 26mm, Patienten ohne SM nach TAVI überwiegend einen Diameter von 23mm.

Tab. 13: Basischarakteristika der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit einer Edwards Sapien 3 Prothese.

Parameter	Sapien 3 ohne SM	Sapien 3 mit SM	p
n (%)	196 (83,8%)	38 (16,2%)	
Alter (Jahre)	79,9 ± 6,0	81,7 ± 4,9	0,072 ^T
Geschlecht (m (%)/w (%))	96 (49,0%)/100 (51,0%)	17 (44,7%)/21 (55,3%)	0,632 ^C
BMI (kg/m ²)	29,5 ± 15,5	27,8 ± 5,2	0,486 ^T
Diabetes mellitus n (%)	77 (39,3%)	22 (57,9%)	0,034 ^C
PCI n (%)	88 (44,9%)	13 (34,2%)	0,223 ^C
CABG n (%)	26 (13,3%)	5 (13,2%)	0,986 ^C
KHK n (%)	99 (50,5%)	16 (42,1%)	0,343 ^C
EuroSCORE (%)	13,1 (IQR 8,5-19,9)	15,1 (IQR 9,5-22,7)	0,288 ^M
NT-proBNP vor TAVI (pg/ml)	2214,5 (IQR 982,8-5145,5)	2350,0 (IQR 1080,5-5352,0)	0,873 ^M
Kreatinin (µmol/l)	94,0 (IQR 79,0-116,0)	97,0 (IQR 77,5-135,3)	0,636 ^M
GFR (ml/min)	60,0 (IQR 46,0-60,0)	55,0 (IQR 40,8-60,0)	0,226 ^M
CKI <60 ml/min n (%)	89 (45,4%)	20 (52,6%)	0,414 ^C
CKI <30 ml/min n (%)	12 (6,1%)	3 (7,9%)	0,683 ^C
LV-EF (%)	55,0 (45,0-60,0)	55,0 (42,5-60,0)	0,393 ^M
LV-EF <35% n (%)	21 (10,7%)	3 (7,9%)	0,632 ^C
Prothesendurchmesser (mm)			
1. 23mm	83 (42,3%)	6 (15,8%)	0,008 ^C
2. 26mm	70 (35,7%)	21 (55,3%)	
3. 29mm	43 (21,9%)	11 (28,9%)	
Mittlerer Druckgradient im Echo (mmHg)	41,0 (IQR 30,0-53,0)	38,5 (IQR 29,8-57,0)	0,826 ^M
Low Gradient AS n (%)	35 (17,9%)	9 (23,7%)	0,400 ^C
AI nach TAVI ≥2° n (%)	3 (1,5%)	1 (2,6%)	0,510 ^C
NT-proBNP direkt nach TAVI (pg/ml)	1331,0 (IQR 656,0-2891,0)	3004,0 (IQR 1164,0-5821,0)	0,001 ^M
NT-proBNP Nachuntersuchung (pg/ml)	987,0 (IQR 503,8-2905,8)	1467,5 (IQR 736,3-2455,8)	0,458 ^M

Berechnungen: ^C X²-Test. ^T T-Test. ^M Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 14 stellt die Übersicht über die Todesursachen der Patienten mit Edwards Sapien 3 Prothese und SM nach TAVI dar. Von 38 Patienten, bei denen nach Implantation der Edwards Sapien 3 Prothese eine SM Implantation indiziert war, waren zum Untersuchungszeitpunkt 7 Patienten verstorben. 3 dieser Patienten verstarben bereits während ihres KH Aufenthaltes für die TAVI. Bei diesen konnte keine systematische Todesursache gefunden werden. Der SM scheint deshalb nicht kausal für den Tod der Patienten gewesen zu sein. Am ehesten ist die signifikant höhere Sterblichkeit der Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese und SM nach TAVI auf die geringe Fallzahl bei zum Teil sehr schweren periprozeduralen Komplikationen zu erklären. So wurde z.B. der SM der Fallzahl 5 im Rahmen einer Ruptur des Aortenklappenrings implantiert. Der Einfluss der Akutkomplikationen auf das Gesamtüberleben zeigte sich bereits in Abbildung 29.

Tab.14: Übersicht über die Todesursachen der Patienten mit Edwards Sapien 3 Prothese und Herzschrittmacherimplantation nach TAVI.

Fall	Tage zwischen TAVI und Tod	Tage zwischen SM Implantation und Tod	Tod während KH Aufenthalt für die TAVI	SM Indikation	Todesursache
1	67	48	Nein	BAA	Akuter Mediainfarkt mit Hemiplegie und Dysphagie, darauf folgende Aspirationspneumonie mit Fieber und Vigilanzeinschränkung bei permanentem VHF.
2	29	27	Nein	AVB III°	Multiorganversagen nach atypischer Pneumonie mit respiratorischer Partialinsuffizienz, Rechtsherzversagen bei pulmonaler Hypertonie und akutem Nierenversagen.
3	91	91	Nein	AVB III°	Perikardtamponade mit Entlastung durch Perikardpunktion nach TAVI. An den Komplikationen des Nierenversagens verstorben.
4	82	45	Nein	BAA	Respiratorische Globalinsuffizienz bei obstruktiver und restriktiver Ventilationsstörung, schwerer pulmonaler Hypertonie, akutem Nierenversagen, Hämodialyse, KHK, chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Vigilanzminderung, chronisches Subduralthämatom mit erneuter Einblutung, Sheldonkatheter.
5	11	11	Ja	AVB III°	Multiorganversagen als Folge der Pneumonie nach TAVI mit Ruptur des Aortenklappenrings und Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine, Massivtransfusion und kompliziertem Verlauf auf der Intensivstation.
6	25	25	Ja	AVB III°	Multiorganversagen als Folge eines Hämatothorax nach TAVI mit akutem Nierenversagen, rezidivierenden kardialen Dekompensationen mit Pleuraergüssen.
7	13	7	Ja	AVB III°	Plötzlicher Herztod bei Grundleiden: Lungenfibrose mit Heimsauerstoff, Herzinsuffizienz und Multipler Sklerose.

Das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese ist in Abbildung 30 dargestellt. Die Patienten sind in die Gruppen ohne SM, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI aufgeteilt worden. Zwischen diesen Kohorten zeigt sich kein signifikanter Unterschied im Outcome bis zu 1 Jahr nach TAVI.

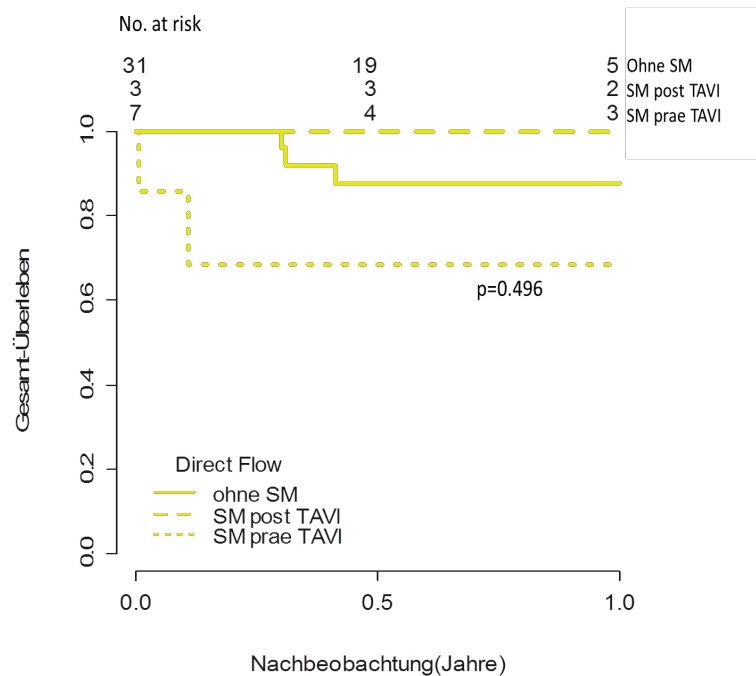


Abb. 30: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten nach TAVI mit einer Direct Flow Medical Prothese. Die Überlebenskurven der Patienten sind aufgeteilt in die Kohorten ohne SM nach TAVI, mit SM nach TAVI und mit SM vor TAVI.

3.4.3 Subgruppenanalyse für Begleiterkrankungen

Abbildung 31 stellt die 2-Jahres-Überlebensanalyse für Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ und $>35\%$ vor TAVI dar. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die geringere Überlebensrate von Patienten mit einer LV-EF $\leq 35\%$ vor TAVI ist signifikant.

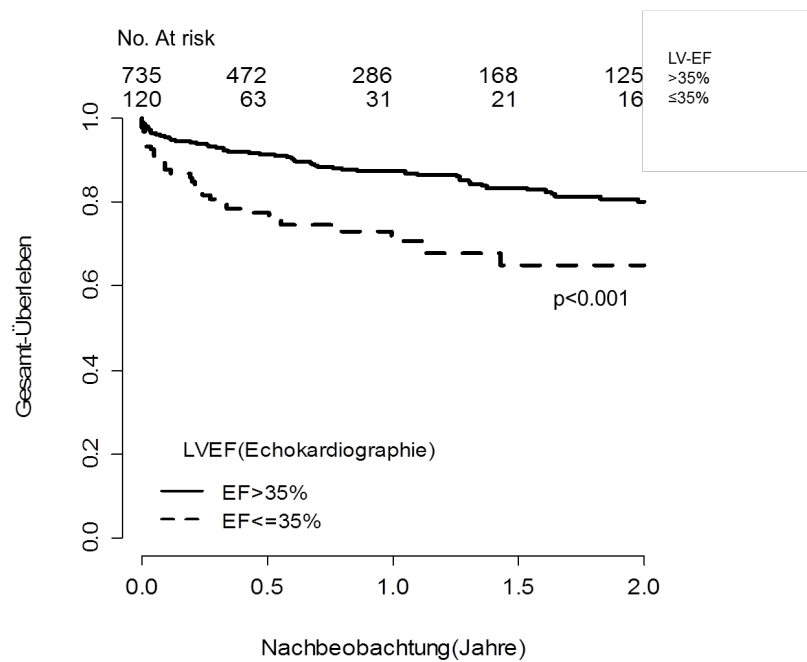


Abb. 31: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit LV-EF $\leq 35\%$ und $> 35\%$ vor TAVI.

Abbildung 32 stellt die 2-Jahres-Überlebensanalyse für Patienten mit einer GFR ≤ 30 ml/min und > 30 ml/min vor TAVI dar. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die geringere Überlebensrate von Patienten mit einer GFR ≤ 30 ml/min vor TAVI ist signifikant.

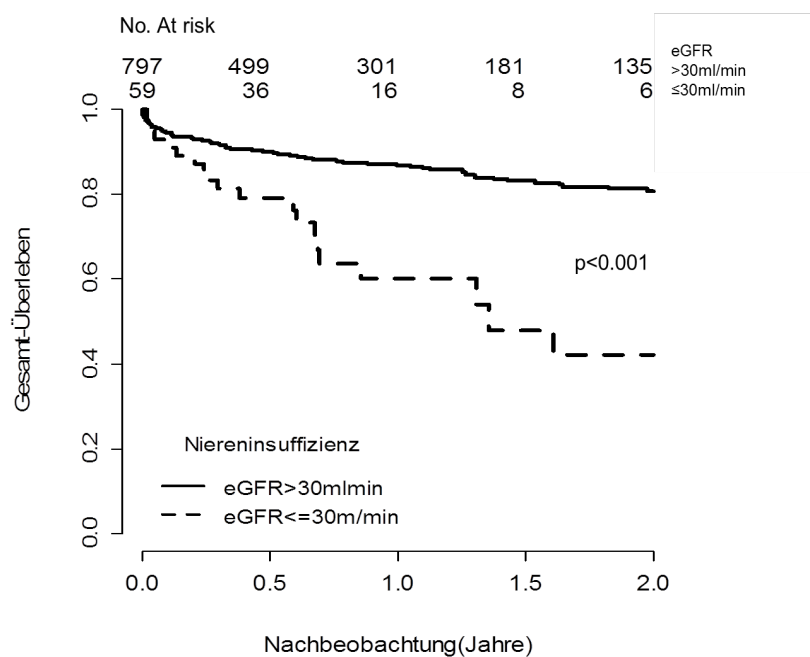


Abb. 32: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit GFR ≤ 30 ml/min und > 30 ml/min vor TAVI.

Abbildung 33 stellt die 2-Jahres-Überlebensanalyse für Patienten mit einem logistischen EuroSCORE $\leq 20\%$ und $>20\%$ vor TAVI dar. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die geringere Überlebensrate von Patienten mit einem logistischen EuroSCORE $>20\%$ vor TAVI ist signifikant.

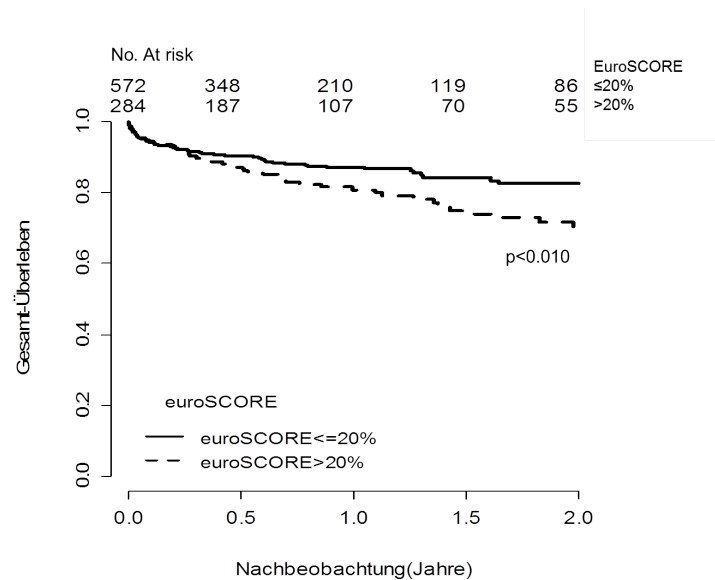


Abb. 33: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit logistischem EuroSCORE $\leq 20\%$ und $>20\%$ vor TAVI.

Abbildung 34 stellt die 2-Jahres-Überlebensanalyse für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor TAVI dar. Die Patienten mit Diabetes mellitus vor TAVI starben signifikant früher als Patienten ohne Diabetes mellitus vor TAVI.

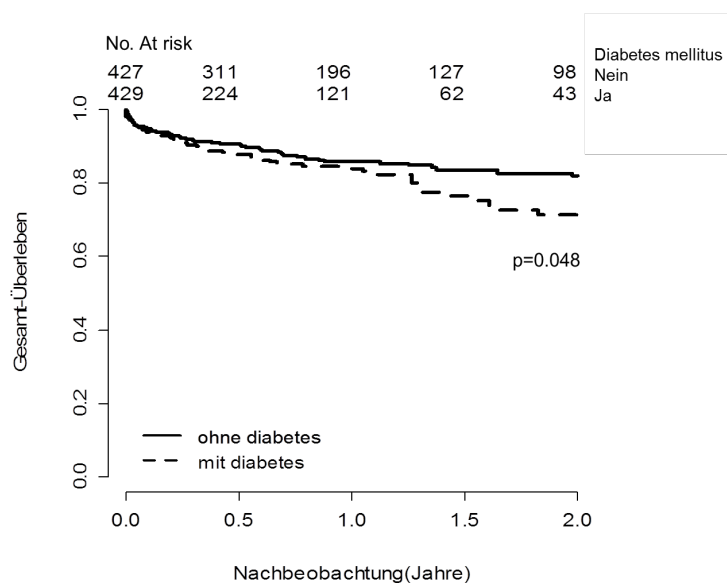


Abb. 34: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vor TAVI.

Abbildung 35 zeigt die Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz $<2^\circ$ und $\geq 2^\circ$ nach TAVI. Diese ist invasiv in der Herzkatheteruntersuchung direkt nach Prothesenimplantation gemessen worden. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Outcome der Patienten, wonach diejenigen Patienten mit einer AI $\geq 2^\circ$ nach TAVI früher verstarben als die Patienten mit einer AI $<2^\circ$ nach TAVI.

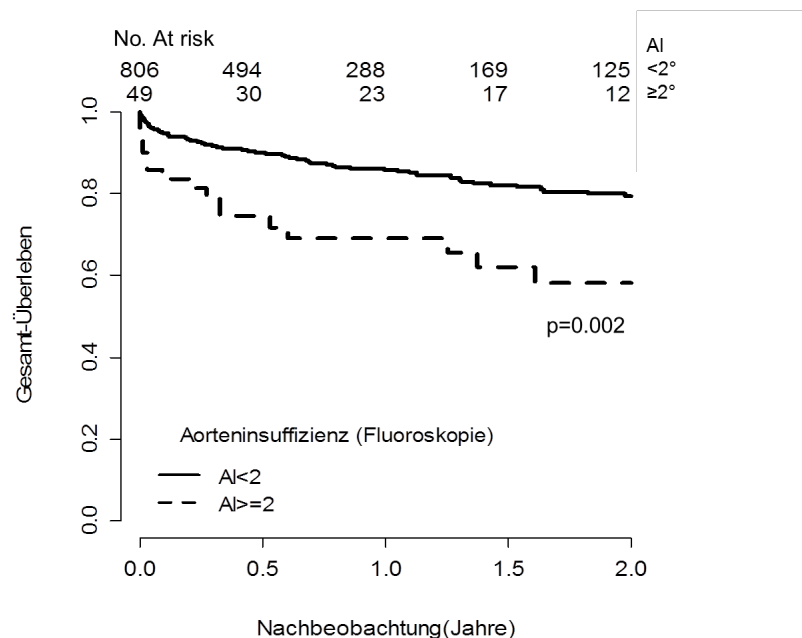


Abb. 35: Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz $<2^\circ$ und $\geq 2^\circ$ nach TAVI, gemessen in der Herzkatheteruntersuchung nach Prothesenimplantation.

3.4.4 Risikofaktorenanalyse nach dem Cox-Modell

In Tabelle 15 ist eine Risikofaktorenanalyse nach dem Cox-Modell dargestellt. Dabei zeigten sich das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer LV-EF $\leq 35\%$, eines EuroSCOREs $>20\%$, einer GFR ≤ 30 ml/min, eines NT-proBNP-Wertes >2.000 pg/ml vor TAVI und einer AI $\geq 2^\circ$ in der Fluoroskopie nach TAVI als Hazard Ratios (HR) in der univariaten Analyse. In der multivariaten Analyse zeigten sich der Diabetes mellitus mit 1,4 (1,0-2,0), die LV-EF $\leq 35\%$ mit 1,9 (1,3-2,9), die GFR ≤ 30 ml/min mit 2,7 (1,7-4,3) vor TAVI und die AI $\geq 2^\circ$ mit 2,2 (1,3-3,7) als Hazard Ratios. Sie stellen damit Prädiktoren für die Gesamtmortalität nach TAVI dar. Der Diabetes mellitus ist hierbei grenzwertig signifikant. Die SM Implantation zeigte bereits in der univariaten Analyse keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität der Patienten und wurde daher nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Tab. 15: Berechnung nach dem Cox-Modell.

	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
	HR(95%CI)	p	HR(95%CI)	p
SM Implantation	1.2 (0.8-1.8)	0.318		
Diabetes mellitus	1.4 (1.0-2.0)	0.049	1.4 (1.0-2.0)	0.051
LVEF ≤35%	2.2 (1.4-3.3)	<0.001	1.9 (1.3-2.9)	0.002
EuroSCORE >20%	1.6 (1.1-2.3)	0.007		
KHK	1.0 (0.7-1.5)	0.780		
GFR ≤30 ml/min	2.9 (1.8-4.7)	<0.001	2.7 (1.7-4.3)	<0.001
NT-proBNP >2.000pg/ml	1.9 (1.3-2.8)	0.002		
AI ≥2° (Fluoroskopie)	2.1 (1.3-3.6)	0.004	2.2 (1.3-3.7)	0.004

3.5 Klinische Verläufe der Herzinsuffizienz anhand von NT-proBNP-Werten

3.5.1 NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektivs, sortiert nach Prothesentypen

Die absoluten NT-proBNP-Werte (in pg/ml) des Gesamtkollektivs nach Prothesentypen zu den verschiedenen Zeitpunkten vor TAVI, während des Krankenhausaufenthaltes (direkt nach TAVI) und zur Nachuntersuchung sind in Tabelle 16 dargestellt. Darüber hinaus finden sich hier auch die Mediane der absoluten und relativen Differenzen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten (Δ NT-proBNP). Der Median dieser Differenzen wurde aus den jeweiligen zugrunde liegenden Einzelwerten zur relativen Entwicklung errechnet, weshalb dieser Median nicht gänzlich mit der Differenz zwischen den Medianen der absoluten NT-proBNP-Werte übereinstimmt. Im Median haben sich die absoluten NT-proBNP-Werte der Patienten zum Zeitpunkt direkt nach TAVI mit einer Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3 oder einer St. Jude Medical Portico Prothese signifikant im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI erholt. Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese oder einer Medtronic Evolut R Prothese verschlechterten sich hierbei zunächst im absoluten NT-proBNP-Wert zum Zeitpunkt direkt nach TAVI. Im Median der relativen Entwicklung zwischen den Zeitpunkten vor TAVI und direkt nach TAVI erholten sich jedoch alle Patienten der verschiedenen Prothesentypen. Dieser Kontrast bei der Direct Flow Medical Prothese und der Medtronic Evolut R Prothese könnte an der Berechnung des Wertes zur relativen Entwicklung liegen. Die größte Abnahme des absoluten NT-proBNP-Ausgangswertes vor TAVI wiesen Patienten mit einer St. Jude Medical Portico Prothese mit -33,3% zum Zeitpunkt direkt nach TAVI auf.

Insgesamt haben sich auch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung alle NT-proBNP-Werte der Patienten im Gegensatz zum Zeitpunkt vor TAVI erholt. Die Differenz der beiden Werte vor TAVI und der Nachuntersuchung variieren hierbei bei den verschiedenen Prothesentypen im Bereich von -31,9% bis -40,4%. Bis auf bei Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese war diese Entwicklung signifikant. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wies die Edwards Sapien XT Prothese mit -40,4% die größte Abnahme des NT-proBNP-Wertes auf. Die Boston Scientific Lotus Prothesen und die Medtronic Evolut R Prothesen wurden bei zu geringer Fallzahl nicht eingeschlossen.

Tab. 16: Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten nach TAVI. Dargestellt sind die NT-proBNP-Werte der einzelnen Prothesentypen, ihre Verläufe, sowie die Anzahl der Patienten zu den Zeitpunkten vor TAVI, direkt nach TAVI und zur Nachuntersuchung.

Prothesentyp	Vor TAVI		Direkt nach TAVI			Δ NT-proBNP (pg/ml) vor bis direkt nach TAVI n (%)	Nachuntersuchung			Δ NT-proBNP (pg/ml) vor TAVI bis Nachuntersuchung n (%)
	n	NT-proBNP (pg/ml)	n	NT-proBNP (pg/ml)	p		n	NT-proBNP (pg/ml)	p	
CoreValve	179	2.476,0	179	2.451,0	n.s.	-144,0 (-5,8%)	142	920,5	<0,001	-891,0 (-38,8%)
Sapien XT	180	2.393,0	180	2.181,0	<0,001	-333,0 (-13,9%)	156	712,0	<0,001	-869,0 (-40,4%)
Sapien 3	210	2.298,0	210	1.558,5	<0,001	-583,0 (-25,4%)	78	1.063,5	<0,001	-863,5 (-33,9%)
Direct Flow	37	2.075,0	37	2.285,0	n.s.	-522,0 (-25,2%)	24	623,5	n.s.	-465,5 (-35,8%)
Portico	22	3.006,5	22	1.349,0	0,004	-1.001,5 (-33,3%)	12	841,0	0,015	-876,5 (-31,9%)
Lotus	12	2.017,0	12	1.486,5	n.s.	-76,0 (-3,8%)	/	/	/	/
Evolut R	6	890,5	6	1.529,0	n.s.	-240,0 (-27,0%)	/	/	/	/

In Abbildung 36 finden sich die zugehörigen Boxplots mit den NT-proBNP-Werten (in pg/ml) der Gesamtkohorte zu den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Aufgetragen sind die Patienten mit einer Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3, Direct Flow Medical oder einer St. Jude Medical Portico Prothese. Bis auf die Werte der Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese haben sich alle Untersuchungsergebnisse der Nachuntersuchung signifikant verbessert im Vergleich zu den Werten vor TAVI.

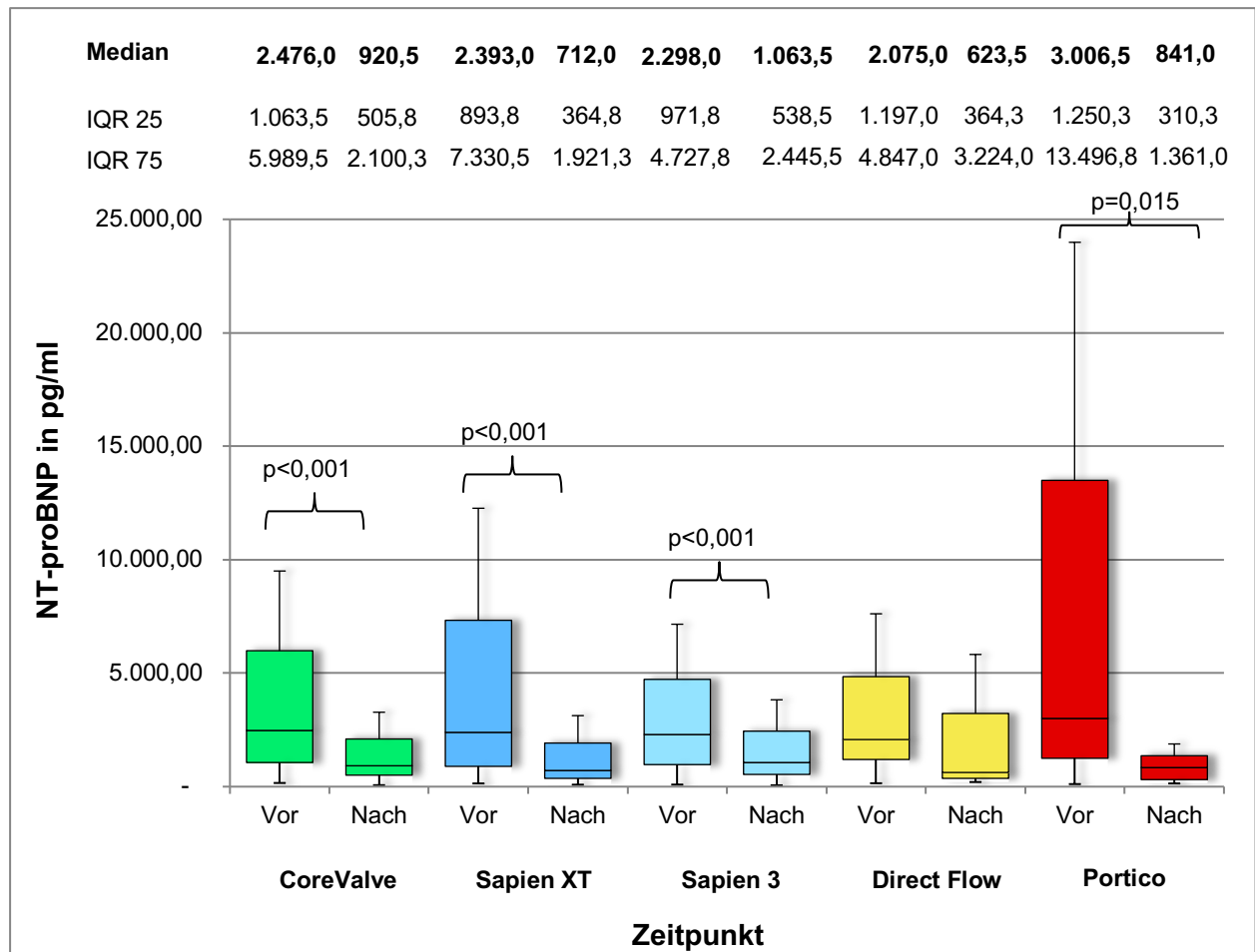


Abb. 36: Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der gesamten Kohorte nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind die Streubereiche der Werte zum Zeitpunkt vor TAVI und zur Nachuntersuchung aufgeteilt nach den verwendeten Prothesentypen (CoreValve n=142, Sapien XT n=156, Sapien 3 n=78, Direct Flow n=24, Portico n=12). Das Nachuntersuchungsintervall beträgt im Median 6 Monate. Bei den Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3 und der St. Jude Medical Portico Prothesen zeigt sich eine signifikante Verbesserung der NT-proBNP-Werte in der Nachuntersuchung im Vergleich zu den Werten vor TAVI.

Abbildung 37 stellt die NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Gesamtkohorte im Median zum Zeitpunkt vor TAVI und zur Nachuntersuchung aufgeteilt nach Prothesentypen dar. Bis auf die Direct Flow Medical Prothese haben sich die NT-proBNP-Werte in der Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI signifikant verbessert. Vor TAVI lagen die NT-proBNP-Werte der Patienten mit Implantation einer St. Jude Medical Portico Prothese höher als die der anderen Patienten, am niedrigsten waren hierbei die Werte der Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese. In der Nachuntersuchung lagen die NT-proBNP-Werte der Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese am

höchsten, die Patienten mit einer Direct Flow Medical Prothese wiesen weiterhin die niedrigsten Werte auf.

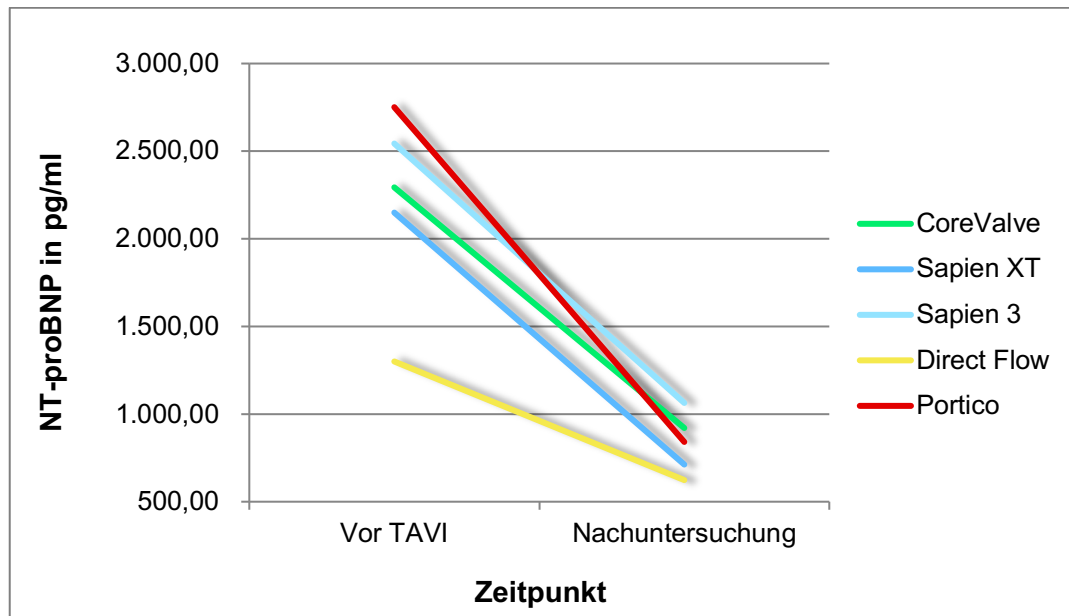


Abb. 37: Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind die Werte im Median in einer fingiert linearen Ab-senkungsentwicklung zu den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung aufgeteilt nach den verwendeten Prothesentypen (CoreValve n=142, Sapien XT n=156, Sapien 3 n=78, Direct Flow n=24, Portico n=12). Das Nachuntersuchungsintervall beträgt im Median 6 Monate.

3.5.2 NT-proBNP-Werte der Patienten mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI, sortiert nach Prothesentypen

Nachfolgend sind ausschließlich die Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und die Edwards Sapien 3 Prothesen in die Betrachtungen einbezogen worden. Die Berücksichtigung der restlichen Prothesentypen bot sich bei zu geringer Fallzahl aus Gründen mangelnder Validität nicht an.

In Tabelle 17 sind die absoluten NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten ohne SM Implantation nach TAVI nach Prothesentypen zu den Zeitpunkten vor TAVI, direkt nach TAVI während des Krankenhausaufenthaltes und zur Nachuntersuchung dargestellt. Darüber hinaus finden sich die absoluten und relativen Differenzen zwischen den Zeitpunkten vor TAVI und direkt nach TAVI, sowie vor TAVI und zur Nachuntersuchung.

Alle Werte nahmen unabhängig vom Prothesentyp mit zunehmendem Zeitablauf nach TAVI signifikant ab. Den intensivsten Rückgang des Wertes bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigt hierbei die Edwards Sapien XT Prothese mit -45,0%. Demgegenüber fielen die Werte der Medtronic CoreValve Prothese mit -40,2% und der Edwards Sapien 3 Prothese mit -33,1% bis zur Nachuntersuchung geringfügig schwächer ab.

Tab. 17: Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI. Dargestellt sind die NT-proBNP-Werte der einzelnen Prothesentypen, ihre Verläufe, sowie die Anzahl der Patienten zu den Zeitpunkten vor TAVI, direkt nach TAVI und zur Nachuntersuchung.

Prothesentyp	Vor TAVI		Direkt nach TAVI			Δ NT-proBNP (pg/ml) vor bis direkt nach TAVI n (%)	Nachuntersuchung			Δ NT-proBNP (pg/ml) vor TAVI bis Nachuntersuchung n (%)
	n	NT-proBNP (pg/ml)	n	NT-proBNP (pg/ml)	p		n	NT-proBNP (pg/ml)	p	
CoreValve	138	2.319,5	138	2.334,0	0,024	-211,5 (-9,1%)	104	863,0	<0,001	-931,50 (-40,2%)
Sapien XT	156	2.344,5	156	2.017,0	<0,001	-357,0 (-15,2%)	134	654,0	<0,001	-829,0 (-45,0%)
Sapien 3	176	2.277,5	176	1.333,5	<0,001	-693,0 (-30,4%)	64	987,0	<0,001	-1.098,0 (-33,1%)

In Tabelle 18 sind die absoluten NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit SM Implantation nach TAVI nach Prothesentypen zu den Zeitpunkten vor TAVI, direkt nach TAVI und zur Nachuntersuchung dargestellt. Darüber hinaus finden sich die Werte zur relativen Entwicklung zwischen den Zeitpunkten vor TAVI und direkt nach TAVI, sowie die vor TAVI und zur Nachuntersuchung ermittelten Messwerte. Bei Betrachtung der Mediane zum Zeitpunkt direkt nach TAVI haben sich die absoluten NT-proBNP-Werte der Patienten aller Prothesentypen verschlechtert. Dies spiegelt sich ebenfalls in den Werten zu relativen Entwicklung zwischen diesen Zeitpunkten wider.

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung haben sich hingegen alle Prothesentypen verbessert. Bei der Medtronic CoreValve Prothese und der Edwards Sapien XT Prothese war diese Entwicklung zudem signifikant.

Tab. 18: Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit Herzschrittmacher-implantation nach TAVI. Dargestellt sind die NT-proBNP-Werte der einzelnen Prothesentypen, ihre Werte zur relativen Entwicklung, sowie die Anzahl der Patienten zu den Zeitpunkten vor TAVI, direkt nach TAVI und zur Nachuntersuchung.

Prothesentyp	Vor TAVI		Direkt nach TAVI			ΔNT-proBNP (pg/ml) vor bis direkt nach TAVI n (%)	Nachuntersuchung			ΔNT-proBNP (pg/ml) vor TAVI bis Nachuntersuchung n (%)
	n	NT-proBNP (pg/ml)	n	NT-proBNP (pg/ml)	p		n	NT-proBNP (pg/ml)	p	
CoreValve	41	2.653,0	41	3.052,0	n.s.	7,0 (0,3%)	38	1.034,0	0,007	-474,0 (-26,0%)
Sapien XT	24	3.423,5	24	3.701,0	n.s.	125,0 (3,7%)	22	2.054,0	0,003	-1.433,0 (-50,7%)
Sapien 3	34	2.298,0	34	2.733,5	n.s.	5,5 (0,2%)	14	1.467,5	n.s.	-49,0 (-3,0%)

Bei einem Vergleich der Tabellen 17 und 18, lässt sich Folgendes feststellen: Beide Patientenkollektive mit und ohne SM nach TAVI haben sich bis zur Nachuntersuchung in ihren NT-proBNP-Werten verbessert. Im Vergleich zu den Patienten ohne SM nach TAVI liegen die Mediane der absoluten NT-proBNP-Werte der Patienten mit SM nach TAVI in der Nachuntersuchung jedoch höher für die verschiedenen Prothesentypen. Während Patienten ohne SM nach TAVI jeweils Werte <1.000 pg/ml zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung aufweisen, besitzen Patienten mit SM nach TAVI einen NT-proBNP-Wert >1.000 pg/ml. Dies lässt darauf schließen, dass die neurohumorale Aktivität bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI im Verlauf weniger abnimmt oder aber sich zumindest deutlich verzögert. Auch in der Einzelbetrachtung der Prothesentypen zur relativen Entwicklung der NT-proBNP-Werte der Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese oder einer Edwards Sapien 3 Prothese stellt sich dieses Ergebnis dar. Bei Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese liegen hierbei die Werte zur relativen Entwicklung der Patienten ohne SM nach TAVI mit -40,2% deutlich günstiger als die der Patienten mit SM nach TAVI mit -26,0%. Für Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese ohne SM ist mit -33,1% ein Unterschied in der relativen Entwicklung zwischen den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung gegenüber Patienten mit SM nach TAVI mit -3,0% zu erkennen. Dagegen scheint die Folgerung auf eine günstigere Entwicklung der Patienten ohne SM gegenüber Patienten mit SM nach TAVI bei der Edwards Sapien XT Prothese zunächst infrage gestellt. Patienten mit einer Edwards Sapien XT Prothese ohne SM zeigen mit -45,0% eine leicht geringere Verbesserung der NT-proBNP-Werte als Patienten mit SM nach TAVI mit -50,7%. Zu berücksichtigen ist dabei jedoch, dass die Patienten mit SM älter waren und einen

höheren EuroSCORE vor TAVI aufwiesen im Vergleich zu Patienten ohne SM. Diese Patienten sind somit insgesamt schwergradiger gesundheitlich beeinträchtigt. Dies zeigt sich auch im Vergleich der absoluten NT-proBNP-Werte der Patientengruppen mit einer Edwards Sapien XT Prothese. Mit einem schlechteren Ausgangspunkt im NT-proBNP-Wert der Patienten mit SM von 3.423,5 pg/ml im Median wiesen Patienten ohne SM einen NT-proBNP-Wert von 2.344,5 pg/ml auf. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigten die Patienten mit SM ebenfalls einen wesentlich schlechteren NT-proBNP-Wert von 2.054,0 pg/ml als Patienten ohne SM mit 654,0 pg/ml. Ein Wert >2.000 pg/ml wies in unserer univariaten Überlebensanalyse eine höhere Mortalität auf. Die Patienten ohne SM haben sich zur Nachuntersuchung auf einen NT-proBNP-Wert im Median verbessert, der unter der Schwelle für das Risiko einer erhöhten Mortalität liegt. Dem stehen Patienten mit SM gegenüber, die auch zur Nachuntersuchung im Median einen NT-proBNP-Wert >2.000 pg/ml zeigten, was einem erhöhten Mortalitätsrisiko entspricht.

In Abbildung 38 A finden sich die Boxplots mit den NT-proBNP-Werten (in pg/ml) der Patienten ohne SM nach TAVI zu den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Aufgetragen sind die Patienten mit einer Medtronic CoreValve, einer Edwards Sapien XT und einer Edwards Sapien 3 Prothese. Alle Werte der Patienten haben sich in der Nachuntersuchung signifikant verbessert im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI. Den niedrigsten NT-proBNP-Wert im Median vor TAVI besaßen dabei die Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese. In der Nachuntersuchung hingegen wiesen die Patienten mit einer Edwards Sapien XT Prothese den niedrigsten NT-proBNP-Wert auf.

In Abbildung 38 B finden sich die Boxplots mit den NT-proBNP-Werten (in pg/ml) der Patienten mit SM nach TAVI zu den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Aufgetragen sind die Patienten mit einer Medtronic CoreValve, einer Edwards Sapien XT und einer Edwards Sapien 3 Prothese. Die Werte der Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese oder einer Edwards Sapien XT Prothese haben sich in der Nachuntersuchung signifikant verbessert im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI. Den niedrigsten NT-proBNP-Wert vor TAVI mit 2.298,0 pg/ml im Median hatten die Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese. In der Nachuntersuchung wiesen die Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese den niedrigsten NT-proBNP-Wert auf. Im Median lag dieser Wert bei 1.034,0 pg/ml.

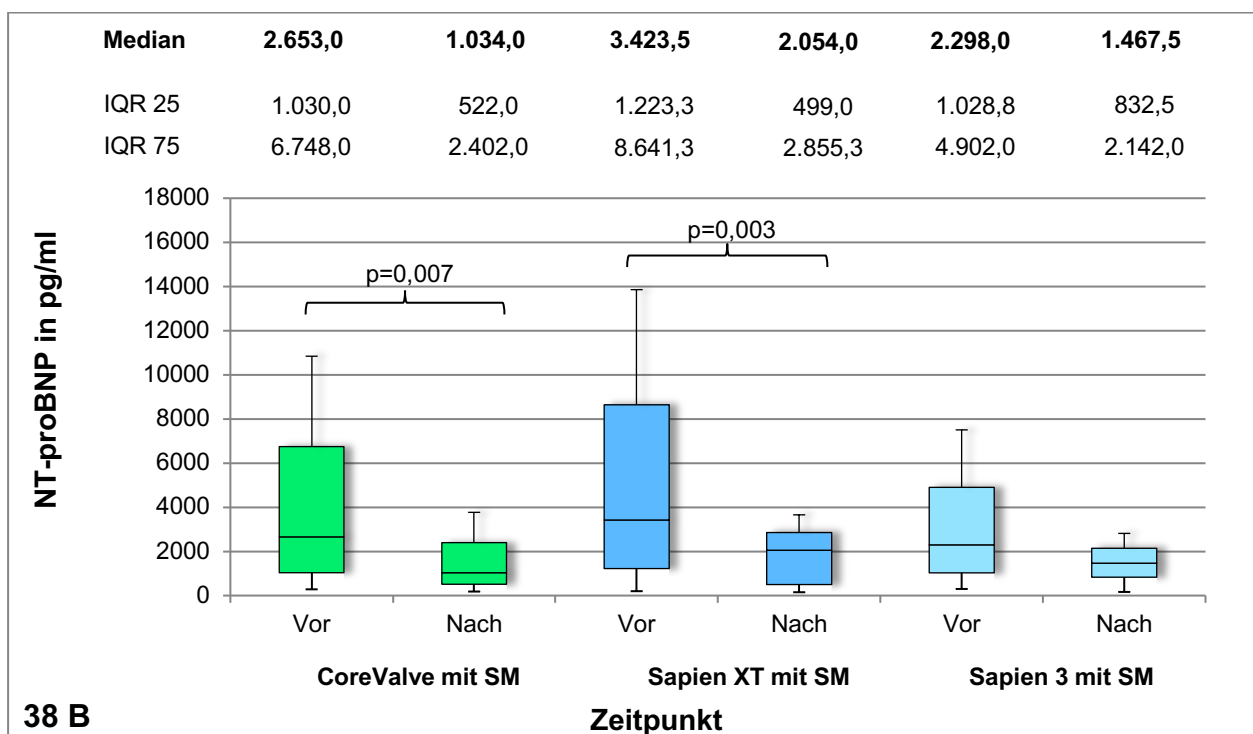
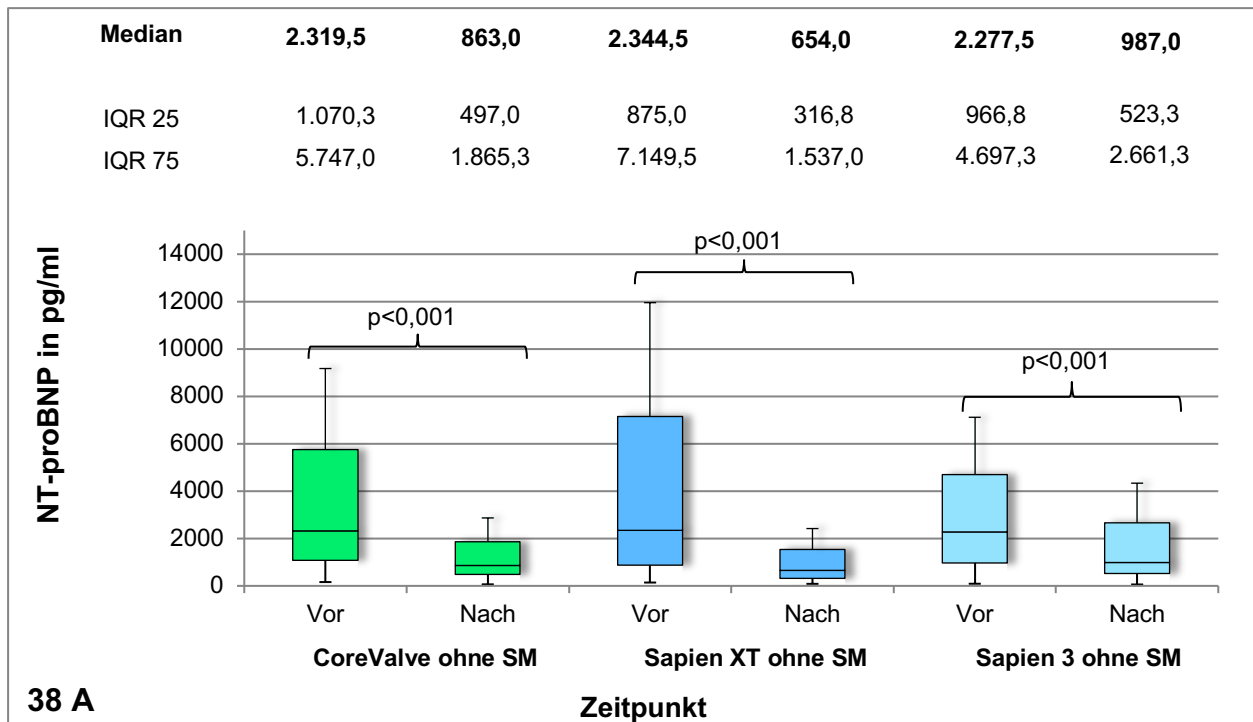


Abb. 38 A und B: Verlauf der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten ohne bzw. mit Herzschrittmacherimplantation nach TAVI von Juli 2008 bis Mai 2015. Dargestellt sind die Streubereiche der Werte zum Zeitpunkt vor TAVI und zur Nachuntersuchung aufgeteilt nach den verschiedenen Prothesentypen (ohne SM: CoreValve n=104, Sapien XT n=134, Sapien 3 n=64; mit SM: CoreValve n=38, Sapien XT n=22, Sapien 3 n=14). Das Nachuntersuchungsintervall beträgt jeweils 6 Monate im Median. Bis auf Patienten mit SM bei einer Edwards Sapien 3 Prothese haben sich alle NT-proBNP-Werte zur Nachuntersuchung signifikant verbessert.

3.5.3 Verlauf der NT-proBNP-Werte für Patienten mit Herzschrittmacherimplantation nach der Nachuntersuchung

Tabelle 19 zeigt die NT-proBNP-Werte für Patienten, die mit intrinsischer AV Überleitung oder stimuliert in die Nachuntersuchung kamen zu den Zeitpunkten vor TAVI und zur Nachuntersuchung. Die NT-proBNP-Werte der beiden Kollektive haben sich zur Nachuntersuchung im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI signifikant verbessert. Patienten, die bereits mit intrinsischer AV Überleitung in die Nachuntersuchung kamen, wiesen einen niedrigeren NT-proBNP-Wert zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung auf und verbesserten sich stärker von ihrem Ausgangswert vor TAVI als Patienten, die stimuliert (VP >50%) in die Nachuntersuchung kamen.

Tab. 19: Vergleich der NT-proBNP-Werte (in pg/ml) der Patienten mit intrinsischer AV Überleitung bzw. Stimulation zum Zeitpunkt vor TAVI und bei Eintritt in die Nachuntersuchung.

AV Überleitung bei Eintritt in die Nachuntersuchung	Vor TAVI		Nachuntersuchung			ΔNT-proBNP (pg/ml) vor TAVI bis Nachuntersuchung n (%)
	n	NT-proBNP (pg/ml)	n	NT-proBNP (pg/ml)	p	
Intrinsisch	20	2.265,0	20	770,0	0,007	-948,5 (-41,9%)
Stimuliert	51	2.103,0	51	1.655,0	0,004	-256,0 (-12,2%)

Abbildung 39 zeigt die Grundrhythmen der Patienten zu den Zeitpunkten bei der Entlassung aus der Nachuntersuchung und zu Beginn des Follow-Up 2. Insgesamt 29 der Patienten unserer Nachuntersuchung nahmen erneut an einer Untersuchung im Herzzentrum Bernau teil. Der Zeitpunkt dieses Follow-Up 2 lag im Median 384,0 Tage (IQR 218,0-539,0 Tage) nach dem Zeitpunkt der initialen Nachuntersuchung. Bei Entlassung aus der Nachuntersuchung wiesen 16 Patienten eine intrinsische AV Überleitung auf, 13 Patienten waren stimuliert. Zum Follow-Up 2 kamen 12 Patienten mit intrinsischer AV Überleitung und 17 Patienten stimuliert. 4 der Patienten, die mit einer intrinsischen AV Überleitung aus der Nachuntersuchung entlassen wurden, kamen stimuliert in das Follow-Up 2. 8 der 16 Patienten, die in dieser Darstellung die Nachuntersuchung mit einer intrinsischen AV Überleitung verließen, waren im Rahmen der Nachuntersuchung auf eine intrinsische AV Überleitung umprogrammiert worden. Von diesen 8 Patienten kamen 4 stimuliert und 4 mit intrinsischer AV Überleitung in das Follow-Up 2.

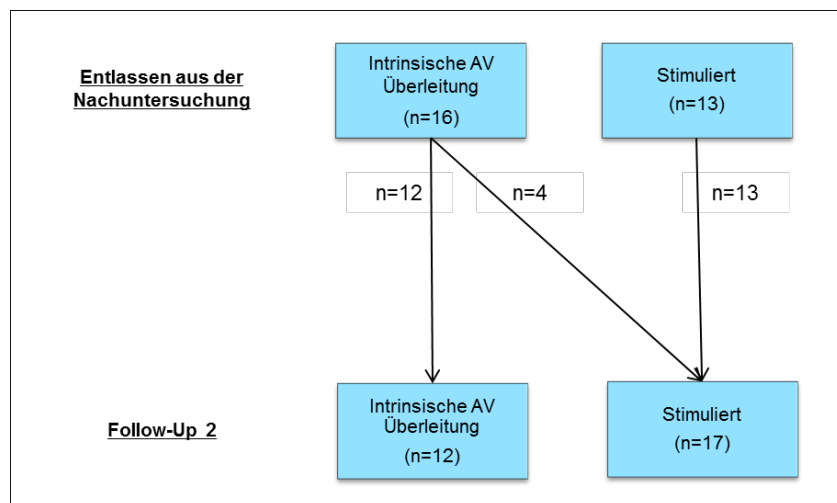


Abb. 39: Darstellung der Grundrhythmen der Patienten zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2. Bei Entlassung aus der Nachuntersuchung wiesen 16 Patienten eine intrinsische AV Überleitung auf, 13 Patienten waren stimuliert. Zum Follow-Up 2 kamen 12 Patienten mit intrinsischer AV Überleitung und 17 Patienten stimuliert. 4 der Patienten, die mit einer intrinsischen AV Überleitung aus der Nachuntersuchung entlassen wurden, kamen stimuliert in das Follow-Up 2.

Tabelle 20 stellt die NT-proBNP-Werte zu den Zeitpunkten der Nachuntersuchung und des Follow-Up 2 getrennt nach Patienten dar, die mit intrinsischer AV Überleitung oder stimuliert in das Follow-Up 2 kamen. Die Patienten mit intrinsischer AV Überleitung (n=12) wiesen sowohl zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als auch zum Zeitpunkt des Follow-Up 2 im Median einen niedrigeren NT-proBNP-Wert auf als Patienten mit chronischer RV Stimulation (n=17). Bei den Patienten, die stimuliert in das Follow-Up 2 kamen, haben sich die NT-proBNP-Werte im Vergleich zur Nachuntersuchung verschlechtert. Dieses Ergebnis war auch bei den Patienten zu verzeichnen, die mit intrinsischer AV Überleitung in das Follow-Up 2 kamen. Im Median der relativen Entwicklung der NT-proBNP-Werte zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2 verbesserten sich diese Patienten jedoch um -9,1%, was möglicherweise an der geringen Fallzahl liegt.

Tab. 20: NT-proBNP-Werte (in pg/ml) zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2 der Patienten, die mit intrinsischer Überleitung oder stimuliert in das Follow-Up 2 kamen.

AV Überleitung bei Eintritt in das Follow-Up 2	Nachuntersuchung		Follow-Up 2			ΔNT-proBNP (pg/ml) Nachuntersuchung bis Follow-Up 2 n (%)
	n	NT-proBNP (pg/ml)	n	NT-proBNP (pg/ml)	p	
Intrinsisch	12	858,0	12	995,5	n.s.	-78,5 (-9,1%)
Stimuliert	17	2.087,0	17	2.420,0	n.s.	11,2 (11,2%)

4. Diskussion

Mit fortschreitender Etablierung des TAVI Verfahrens steht eine zunehmende Vielfalt an Prothesentypen zur Verfügung. Die Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen mit der Notwendigkeit einer SM Implantation nach TAVI bleibt dabei eine häufige Komplikation. Die in der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse über den weiteren Verlauf bei diesen Patienten hinsichtlich der verschiedenen Prothesentypen und deren Auswirkungen auf die SM Implantationshäufigkeiten, das Gesamtüberleben und die NT-proBNP-Werte nach TAVI sind zu bewerten. Darüber hinaus sind die Resultate bezüglich der Erholung der AV Knoten Funktion bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI zu beurteilen.

4.1 Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten nach TAVI

4.1.1 Vergleich mit aktueller Literatur mit Untersuchung verschiedener Prothesentypen

Beim Gesamtkollektiv der Studie im Herzzentrum Bernau handelte es sich um ein typisches Hochrisikokollektiv zur TAVI mit hohem Lebensalter und gleichzeitiger Multimorbidität. Im Vergleich zu den Daten des GARY Registers aus dem Jahr 2014 [14] waren die Patienten des Herzzentrums Bernau vor TAVI ebenfalls durchschnittlich >75 Jahre alt. Darüber hinaus war ihr logistischer EuroSCORE von 15,4% (IQR 9,0-23,0%) vergleichbar mit 18,3% (IQR 11,0-30,5%) in der Erhebung des GARY Registers aus dem Jahr 2015 [15]. Im Vergleich zum PARTNER Trial, in dem die Patienten durchschnittlich $83,1 \pm 8,6$ Jahre alt waren und einen logistischen EuroSCORE von $26,4 \pm 17,2\%$ aufwiesen [10], waren die Patienten des Herzzentrums Bernau mit $80,53 \pm 6,1$ Jahren durchschnittlich etwas jünger und wiesen mit 15,4% (IQR 9,0-23,0%) einen niedrigeren logistischen EuroSCORE auf. Insgesamt handelt es sich bei der vorliegenden Studie um ein typisches TAVI Kollektiv im Vergleich zu Kollektiven gegenwärtiger Literatur. Die vorliegenden Ergebnisse sind daher mit den Resultaten anderer Studien vergleichbar.

Die SM Implantation nach TAVI stellte auch im Herzzentrum Bernau eine häufige Komplikation dar und war bei 16,9% der Patienten des Gesamtkollektivs (n= 856) erforderlich. Dieses Ergebnis ist mit der SM Implantationshäufigkeit von durchschnittlich ca.

15,0% in der gegenwärtigen Literatur vergleichbar [11]. In der Studie von Urena M et al. erhielten 15,4% der Patienten (n=1.556) einen SM nach TAVI. In diese Datenerhebung wurden ausschließlich Patienten mit einer Medtronic CoreValve (44,9%) oder einer Edwards Sapien (55,1%) Prothese eingeschlossen, die keinen SM vor TAVI erhalten hatten. In 74,7% der Fälle erfolgte die Implantation transfemoral, in 25,3% transapikal [11, 46]. Die SM Implantationshäufigkeit dieses Gesamtkollektivs ist mit der des Herzzentrums Bernau vergleichbar. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass auch im Herzzentrum Bernau sowohl selbst- (42,1%) als auch ballonexpandierende (57,9%) Prothesen im ähnlichen Verhältnis wie bei Urena M et al. zur Anwendung kamen. Ein Unterschied besteht darin, dass die TAVI im Herzzentrum Bernau ausschließlich transfemoral erfolgte. Vergleichbar mit anderen Studien aktueller Literatur [47, 48] sind in der vorliegenden Studie zudem Patienten mit SM vor TAVI nicht ausgeschlossen worden.

Ursprünglich hat das GARY Register Daten zum konventionellen sowie kathetergestützten AKE analysiert. 23,7% von 2.694 Patienten erhielten hierbei nach kathetergestütztem AKE einen SM. Der AKE erfolgte auf retrogradem Zugangsweg über arterielle Gefäße (transfemoral, direkt aortal und subclaviculär). In >60% dieser Fälle wurde die Medtronic CoreValve Prothese verwendet. Der restliche Anteil entfiel auf die Prothesentypen Edwards Sapien, die Symetis und die JenaValve [14]. Das Ergebnis des GARY Registers fällt höher aus als im Herzzentrum Bernau. Ein Unterschied der beiden Studien besteht darin, dass die Patienten im Herzzentrum Bernau ihren AKE ausschließlich transfemoral erhielten. Zudem kamen im GARY Register überwiegend Medtronic CoreValve Prothesen zur Anwendung [14], welche in der Literatur eine höhere SM Implantationshäufigkeit im Vergleich zur Edwards Sapien Prothese aufweisen [13]. Weiterhin könnte bei den Ergebnissen eine Rolle spielen, dass im Herzzentrum Bernau weitere, d.h. andere Prothesentypen als im GARY Register verwendet wurden.

In einer neuen Veröffentlichung des GARY Registers aus dem Jahr 2015 war die SM Implantation nach TAVI nur noch in 17,5% von 15.964 Patienten erforderlich. Die Prothesen wurden in 70,7% der Fälle transfemoral, in 27,0% transapikal und in 2,3% über einen anderen transvaskulären Zugangsweg implantiert. Hierbei erhielten 52,6% der Patienten eine Edwards Sapien XT/Edwards Sapien 3 Prothese, 37,7% eine Medtronic CoreValve Prothese und 9,7% eine selbstexpandierende Prothese anderer Hersteller [15]. Im Vergleich zum Jahr 2014 liegt die SM Implantationshäufigkeit dieses Gesamt-

kollektivs nun unwesentlich höher als im Herzzentrum Bernau. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der Veröffentlichung aus dem Jahr 2015 der Anteil an Patienten mit einer Prothese der Firma Edwards deutlich höher ausfällt, wogegen in der Publikation aus dem Jahr 2014 noch >60% der Patienten eine Medtronic CoreValve Prothese erhielten, für die generell ein höherer SM Implantationsanteil beschrieben wird [13]. Ein Vergleich dieser beiden Studien lässt die unterschiedliche SM Pflichtigkeit für das jeweilige Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom Prothesentyp deutlich hervortreten. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, dass die Gesamtkohorte des GARY Registers für die Berechnung des SM Anteils aus dem Jahr 2015 (n=15.964) wesentlich größer und damit valider ist als diejenige, die der Analyse aus dem Jahr 2014 (n=2.694) zugrunde lag.

In einer Studie von Buellesfeld L et al. betrug der SM Implantationsanteil des Gesamtkollektivs (n=252) bis einschließlich 30 Tage nach TAVI 27,8%. Die Patienten erhielten transfemoral eine Medtronic CoreValve Prothese (90,4%) oder eine Edwards Sapien/ Edwards Sapien XT Prothese (9,6%) [47]. Im Gegensatz zu dieser sind in die vorliegende Studie auch Patienten mit einer SM Implantation >30 Tage nach TAVI eingeschlossen worden, wenn die Indikation hierfür auf die TAVI zurückzuführen war. Dies entspricht nicht den Empfehlungen der VARC Kriterien [16]. Jedoch beobachteten wir, dass einige Patienten (n=8) noch >30 Tage nach TAVI einen AV Block III° entwickelt hatten, weshalb sie in das Kollektiv eingeschlossen wurden. Trotz des Einschlusses dieser Patienten ist die SM Implantationshäufigkeit im Herzzentrum Bernau mit 16,9% niedriger als bei Buellesfeld L et al. mit 27,8%. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür könnte in der fast ausschließlichen Verwendung von Medtronic CoreValve Prothesen bei Buellesfeld L et al. zu finden sein.

4.1.2 Untersuchung einzelner Prothesentypen

Die SM Implantationshäufigkeit nach TAVI stellte sich für die verschiedenen verwendeten Prothesentypen im Herzzentrum Bernau unterschiedlich dar. Nachfolgend sind die verwendeten Prothesentypen absteigend nach Häufigkeit ihrer Verwendung aufgeführt.

4.1.2.1 Medtronic CoreValve Prothese

Die Medtronic CoreValve Prothese weist im Herzzentrum Bernau mit 22,8% den höchsten SM Implantationsanteil nach TAVI auf. In einer Studie von Carlo MD et al., in der die

Patienten (n=275) ausschließlich eine Medtronic CoreValve Prothese transfemorale oder über die A. subclavia erhielten, wurden 26,9% der Patienten mit einem SM bis zum 1-Jahres Follow-Up versorgt [49]. Dieser Anteil fiel höher aus als der des Herzzentrums Bernau mit einer ausschließlich transfemorale implantierten Prothese. Ebenso fiel der SM Implantationsanteil nach Medtronic CoreValve Prothesenimplantation (n=270) in einer weiteren retrospektiven Studie mit 33,3% [50] höher aus als im Herzzentrum Bernau. Abzüglich der Patienten mit SM vor TAVI (n=25) und Patienten mit unvollständigen Daten (n=2) wurden dabei insgesamt 81 der verbliebenen 243 Patienten mit einem SM innerhalb von 30 Tagen nach TAVI versorgt [50].

In einer retrospektiven Studie von Zhang Y et al. wurde den Patienten mit Medtronic CoreValve Prothese mit 37,5% häufiger ein SM implantiert als Patienten mit anderen Prothesentypen. In dieser Studie wurden 40 Patienten, die transfemorale eine Direct Flow Medical Prothese erhielten, nach dem Propensity Score Matching mit Patienten verglichen, die entweder eine Medtronic CoreValve Prothese (n=40) oder eine Edwards Sapien XT Prothese (n=40) erhalten hatten. Der SM Implantationsanteil innerhalb von 30 Tagen nach TAVI fiel für die Medtronic CoreValve Prothese mit insgesamt 15 Patienten (37,5%) gegenüber 2 (5,0%) Patienten für die Edwards Sapien XT Prothese und 4 (10,0%) Patienten für die Direct Flow Medical Prothese deutlich höher aus [51]. Dieser insgesamt sehr hohe Wert deckt sich mit der Erkenntnis in der gegenwärtigen Fachliteratur, wonach die Medtronic CoreValve Prothese den höheren SM Implantationsanteil nach TAVI gegenüber der Edwards Sapien/Sapien XT Prothese aufweist [13, 23].

Dass die Medtronic CoreValve Prothese einen höheren SM Anteil auch im Vergleich zu weiteren neueren Prothesen aufweist, stellte sich ebenfalls in unserer Datenanalyse dar. Die Medtronic CoreValve Prothese weist ein verhältnismäßig langes Prothesengerüst im Vergleich zu anderen Prothesentypen auf (s. Tabelle 4). Es ist bekannt, dass es aufgrund mechanischer Kompression des Gewebes durch die Prothese am Ort ihrer Implantation zur Verletzung des AV Knotens kommen kann [21]. Als Risikofaktoren für die Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen werden unter anderem längere Prothesenrahmen sowie selbstexpandierende Prothesen vermutet [13]. Das gleichzeitige Vorliegen der Faktoren einer selbstexpandierenden Prothese mit langem Prothesenrahmen könnte daher als ursächlich für den höheren SM Implantationsanteil der Medtronic CoreValve Prothese gesehen werden. In der Studie von Carlo MD et al. erwies sich zu-

dem die Implantationstiefe der Medtronic CoreValve Prothese als prädiktiver Faktor für die Notwendigkeit der SM Implantation nach TAVI [49]. Bisher gibt es jedoch keine eindeutige Klärung der Ursache für die unterschiedlichen SM Anteile und für die auffällige Häufung des AV Block III°, insbesondere bei der Medtronic CoreValve Prothese.

4.1.2.2 Edwards Sapien XT Prothese

Die Edwards Sapien XT Prothese unserer Kohorte (n=262) weist einen SM Implantationsanteil von 13,0% auf. Damit liegt dieser nach gegenwärtiger Literatur etwas höher im internationalen Vergleich. So betrug die SM Implantationshäufigkeit bei Tarantini G et al. 10,0% für die Edwards Sapien XT Prothese (n=160) bis zu 30 Tage nach TAVI. In diese Berechnung wurden Patienten mit SM vor TAVI ausgeschlossen [52].

Im PARTNER Trial aus dem Jahr 2015, dessen Ziel es war, die Auswirkungen der SM Implantation nach TAVI sowie prädiktive Faktoren für diese zu identifizieren, erhielten 8,8% der Patienten einen SM nach TAVI. Patienten mit SM Implantation bereits vor TAVI waren vorab ausgeschlossen worden. Insgesamt wurden in diese randomisierte Studie 1.973 Patienten mit Edwards Sapien Prothesen eingeschlossen, welche sowohl transapikal als auch transfemoral implantiert wurden [10, 24]. 173 der 1.973 Patienten erhielten einen SM nach TAVI. Von diesem Anteil der Patienten erhielten 52,0% ihre Prothese transfemoral. 57,9% der 1.800 Patienten ohne SM nach TAVI erhielten ebenfalls eine transfemorale Prothesenimplantation. Umgerechnet wurden somit 8,0% der Patienten nach transfemorale Edwards Sapien Prothesenimplantation mit einem SM versorgt [24]. Dieser SM Implantationsanteil ist niedriger als im vorliegenden Kollektiv. Der Unterschied zwischen diesem und der des Herzzentrum Bernau ist die ausschließliche Verwendung von Edwards Sapien Prothesen im PARTNER Trial. Während das Gerüst der Edwards Sapien Prothese aus Stahl besteht, wird bei der Edwards Sapien XT Prothese Kobalt-Chrom verwendet. Ferner verfügt die Edwards Sapien XT Prothese über einen geringeren Durchmesser des einzubringenden Katheters und damit bessere Voraussetzungen hinsichtlich der Implantation im Vergleich zur Edwards Sapien Prothese [53]. Der höhere SM Implantationsanteil nach TAVI im Herzzentrum Bernau vermag möglicherweise an der deutlich höheren Patientenzahl des Kollektivs des PARTNER Trials liegen. Darüber hinaus ist bei vermehrter Anwendung in der vorliegenden Studie eine Lernkurve zu verzeichnen gewesen. Zuletzt lag der SM Implantationsanteil der

Edwards Sapien XT Prothese nach TAVI im Herzzentrum Bernau 2014 bei 5,9% und ist damit vergleichbar mit dem Ergebnis des PARTNER Trial.

Das SOURCE XT Register (Edwards Sapien XT Aortic Bioprosthesis Multi-Region Outcome Registry) ist ein multizentrisches, prospektives Register, welches das klinische Outcome der Edwards Sapien XT Prothese untersucht hat. Hierbei wurden 2.688 Patienten eingeschlossen, wovon 58,8% ihre Prothese transfemoral erhielten. Bis zum 1-Jahres Follow-Up waren insgesamt 10,0% der Patienten nach transfemorale Prothesenimplantation mit einem SM versorgt worden. Patienten mit einem SM vor TAVI wurden in dieser Betrachtung nicht aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen [48].

In der Studie von Buellesfeld L et al. 2012 ist ein SM Implantationsanteil bis 30 Tage nach TAVI von 14,7% für Patienten mit einer Prothese der Firma Edwards (n=34) angegeben worden. Es wurden dabei sowohl Edwards Sapien als auch Edwards Sapien XT Prothesen verwendet [47]. Dieser SM Implantationsanteil liegt dabei höher als der in unserer Datenerhebung und zeigt, dass die vorliegende Studie mit aktuellen Studien vergleichbar ist, auch wenn der SM Implantationsanteil für die Edwards Sapien XT Prothese des Herzzentrums Bernau im Vergleich gegenwärtiger Literatur überwiegend etwas höher liegt.

Insgesamt beschreibt die Edwards Sapien XT Prothese einen niedrigeren SM Implantationsanteil nach TAVI als die Medtronic CoreValve Prothese und die Edwards Sapien 3 Prothese, was ebenfalls in der gegenwärtigen Literatur Entsprechung findet [13, 52]. Da die Bedingungen für die Risikofaktoren zur Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen in Form eines langen Prothesenrahmens oder einer selbstexpandierenden Prothese [13] bei der Edwards Sapien XT Prothese nicht gegeben sind, könnte daraus die niedrigere SM Implantationshäufigkeit gegenüber der Medtronic CoreValve Prothese resultieren. Ein höherer SM Implantationsanteil gegenüber der Edwards Sapien XT Prothese könnte an der zusätzlichen äußeren Fassung der Edwards Sapien 3 Prothese liegen (s. Tabelle 4).

4.1.2.3 Edwards Sapien 3 Prothese

Die Edwards Sapien 3 Prothese weist einen SM Implantationsanteil von 16,2% nach TAVI im Herzzentrum Bernau auf. Dieser Anteil fällt für eine ballonexpandierende Pro-

these verhältnismäßig hoch aus, da diese gegenüber selbstexpandierenden Prothesentypen allgemein als weniger risikobehaftet für die Notwendigkeit einer SM Implantation nach TAVI gelten [13]. Im zweiten Jahr ihrer Verwendung war ihr SM Implantationsanteil jedoch bereits von 20,5% auf 9,1% gesunken. Durch den Lerneffekt infolge zunehmender Erfahrung im Umgang mit diesem Prothesentyp nähert sich diese somit dem SM Implantationsanteil der Edwards Sapien XT Prothese an.

In den ersten Ergebnissen des PARTNER II Trials aus dem Jahr 2015 erhielten 13,2% der Patienten (n=491) mit transfemorale implantierte Edwards Sapien 3 Prothese innerhalb von 30 Tagen einen SM nach TAVI [10]. Auch in der monozentrischen Studie von Tarantini G et al. erhielten bis zu 30 Tage nach TAVI 20,7% der Patienten mit einer Edwards Sapien 3 Prothese (n=29) einen SM. Patienten mit SM vor TAVI sind in die Berechnung des SM Implantationsanteils in diese Studie nicht eingeschlossen worden. 79,3% der Patienten erhielten dabei ihre Edwards Sapien 3 Prothese transfemorale [52]. Auch dieser Anteil an SM Implantationen nach Edwards Sapien 3 Prothesenimplantation fiel damit recht hoch aus und ist mit der des Herzzentrums Bernau vergleichbar.

Auch in kürzlich veröffentlichten Studien mit höheren Patientenfallzahlen ähneln die SM Implantationsanteile denen der vorliegenden Studie. So zeigte sich bei Seeger J et al. ein SM Implantationsanteil von 14,9% bei 335 Patienten, die transfemorale eine Edwards Sapien 3 Prothese erhielten. Patienten mit SM Implantation vor TAVI waren hierbei wie auch in der vorliegenden Studie nicht ausgeschlossen worden [54]. In der Studie von Herrmann HC et al. ergab sich bei 583 Patienten nach TAVI ein SM Implantationsanteil von 16,8%. Der Zugangsweg zur Prothesenimplantation war in dieser Studie in 84,2% transfemorale erfolgt, die restlichen Patienten erhielten ihre Prothese transapikal oder transaortal [55]. Aus den Ergebnissen einer Studie von Schaefer A et al. aus dem Jahr 2017 ergibt sich ein SM Implantationsanteil von 16,4% für Patienten (n=104), die transfemorale eine Edwards Sapien 3 Prothese erhalten hatten [56]. Der SM Implantationsanteil von 16,4% der vorliegenden Studie steht somit im Einklang mit der aktuellen Literatur und liegt dabei im Vergleich zur ebenfalls ballonexpandierenden Prothese Edwards Sapien XT etwas höher.

Die Edwards Sapien 3 Prothese verfügt über eine zusätzliche äußere Fassung aus PET zur Vermeidung einer paravalvulären AI [13]. Diese Konstruktion könnte kausal für den

verhältnismäßig hohen SM Implantationsanteil sein, da hierdurch zusätzlicher Druck auf das Umgebungsgewebe der Implantation, das anatomisch in der Nähe zum AV Knoten liegt [21], ausgeübt werden könnte. Laut Literatur ist die Notwendigkeit der SM Implantation mit der anatomischen Implantationstiefe der Edwards Sapien 3 Prothese assoziiert [52]. Eine geringere Tiefe bei Implantation dieser Prothese wäre deshalb zur Minderung des Risikos einer SM Implantation in Betracht zu ziehen.

4.1.2.4 Direct Flow Medical Prothese

Die Direct Flow Medical Prothese besitzt mit 7,3% von 41 Patienten den niedrigsten Anteil an SM Implantationen nach TAVI im Herzzentrum Bernau. In einer prospektiven multizentrisch angelegten Studie von Schofer J et al. aus dem Jahr 2014 sind 100 Patienten transfemoral mit einer Direct Flow Medical Prothese versorgt worden. 13,0% besaßen vor TAVI einen SM. Der SM Implantationsanteil 30 Tage nach TAVI für die Gesamtkohorte beträgt 17,0% [57]. Damit liegt dieser höher als in der Datenanalyse des Herzzentrums Bernau.

In der Studie von Zhang Y et al. erhielten 4 von insgesamt 40 Patienten (10,0%) innerhalb von 30 Tagen nach TAVI einen SM [51]. In der 2018 veröffentlichten, monozentrisch und retrospektiv angelegten Studie von Giannini F et al. zeigte sich ein SM Implantationsanteil von 11,2% bei 115 Patienten, die ausschließlich transfemoral eine Direct Flow Medical Prothese erhielten [58]. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem Ergebnis des Herzzentrums Bernau und zeigen einen insgesamt niedrigeren SM Implantationsanteil im Vergleich zu anderen Prothesen.

Eine Erklärung für den insgesamt sehr niedrigen SM Implantationsanteil der Direct Flow Medical Prothese im Vergleich zu anderen Prothesen könnte darin zu sehen sein, dass sie metallfrei ist und daher möglicherweise einen geringeren Druck auf das Umgebungsgewebe der Implantation ausübt als Prothesen mit einem Metallgerüst [14, 57]. Darüber hinaus wiesen bereits 17,1% der Patienten im Herzzentrum Bernau mit Implantation einer Direct Flow Medical Prothese einen SM vor TAVI auf. Dieser Umstand dürfte ebenfalls Einfluss auf den geringen SM Implantationsanteil dieses Prothesentyps nach TAVI haben. Bei der Nachuntersuchung der eigenen Patienten sind im Herzzentrum Bernau zum Teil höhere Druckgradienten aufgefallen, deren hämodynamische Relevanz nicht abschließend geklärt ist. Ein höherer postprozeduraler Druckgradient von

7,5 ± 4,9 mmHg im Vergleich zur Medtronic CoreValve Prothese mit 4,8 ± 4,9 mmHg wurde auch in der Literatur beschrieben [51].

4.1.2.5 St. Jude Medical Portico Prothese

In unserer Datenerhebung wies die St. Jude Medical Portico Prothese mit einem SM Implantationsanteil von 15,4% nur eine geringe Fallzahl (n=26) auf.

Auf den Internetseiten des Herstellers ist im Jahr 2015 eine Zusammenfassung der ersten transfemorale Implantationsergebnisse der St. Jude Medical Portico Prothese zugänglich gemacht worden. Hierfür sind prospektiv die Daten von 103 Patienten aus verschiedenen europäischen Zentren gesammelt worden. Vor TAVI waren bereits 6,8% der Patienten mit einem SM versorgt. 30 Tage nach TAVI hatten 9,7% der Patienten einen SM erhalten. Der SM Implantationsanteil nach einem Jahr betrug 10,7% [Iq8] und liegt damit etwas niedriger als im Herzzentrum Bernau, was möglicherweise in der niedrigen Fallzahl der vorliegenden Studie seine Begründung finden könnte.

Doch auch in neueren Studien mit höheren Fallzahlen zeigte sich ein ähnlicher SM Implantationsanteil für die St. Jude Medical Portico Prothese. So ergab sich in der prospektiv angelegten Studie von Walther T et al., die im Jahr 2018 veröffentlicht wurde, ein SM Implantationsanteil von 15,2% nach 30 Tagen für Patienten (n=198), die ausschließlich transfemoral eine St. Jude Medical Portico Prothese erhalten hatten. 1 Jahr nach Implantation war der SM Implantationsanteil für diese Patienten auf 16,7% gestiegen und fiel damit etwas höher aus im Vergleich zur vorliegenden Studie. Patienten mit SM Implantation vor TAVI waren zuvor aus der Studie ausgeschlossen worden [59]. In der multizentrisch angelegten Studie von Linke A et al. aus dem Jahr 2018 ergab sich ein SM Implantationsanteil von 14,7% für Patienten (n=222) nach TAVI [60]. Somit scheint der SM Implantationsanteil von 15,4% der vorliegenden Studie im Einklang mit den Ergebnissen aktueller Literatur zu stehen.

4.1.2.6 Boston Scientific Lotus Prothese

Für die Boston Scientific Lotus Prothese ergab sich bei uns ein SM Implantationsanteil von 21,4% nach TAVI. Zu berücksichtigen ist hierbei jedoch die geringe Fallzahl mit insgesamt 14 Patienten. Bei höheren Fallzahlen könnte dieser Wert variieren.

Es zeigte sich allerdings auch in der REPRISE II Studie (Repositionable Percutaneous Replacement of Stenotic Aortic Valve Through Implantation of Lotus Valve System: Evaluation of Safety and Performance) mit Einschluss von 120 Patienten, die transfemorale eine Boston Scientific Lotus Prothese erhielten, ein SM Implantationsanteil von 28,6% 30 Tage nach TAVI für die Gesamtkohorte. Bei der REPRISE II Studie handelt es sich um eine multizentrische, prospektive Studie, in der die Behandlung von Patienten mit einer hochgradigen AS mit einer Boston Scientific Lotus Prothese untersucht wurde. Patienten mit SM vor TAVI sind zuvor nicht ausgeschlossen worden [61]. Trotz höherer Fallzahl ist dieser SM Implantationsanteil mit der vorliegenden Studie vergleichbar.

Bei Seeger J et al. zeigte sich ein ebenfalls hoher SM Implantationsanteil von 36,1% innerhalb von 30 Tagen nach ausschließlich transfemorale Implantation einer Boston Scientific Lotus Prothese bei insgesamt 202 Patienten [54]. In der multizentrisch und prospektiv angelegten RESPOND (Repositionable Lotus Valve System – Post Market Evaluation of Real World Clinical Outcomes) Studie aus dem Jahr 2017 wurden insgesamt 1.014 Patienten mit einer Boston Scientific Lotus Prothese versorgt. 96,6% erhielten ihre Prothese transfemorale, nur ein geringer Anteil wurde mit einem subclaviculären oder trans-aortalen Zugangsweg versorgt. Nach Abzug der Patienten mit SM Implantation vor TAVI fiel der SM Implantationsanteil mit 34,6% innerhalb von 30 Tagen nach Implantation vergleichsweise hoch aus [62]. Der SM Implantationsanteil des Herzzentrums Bernau liegt insgesamt etwas niedriger im Vergleich zur aktuellen Literatur, was möglicherweise in der geringen Fallzahl begründet ist. Ferner weist die Boston Scientific Lotus Prothese in der Literatur einen vergleichsweise hohen SM Implantationsanteil auf. Dies könnte daran liegen, dass die Prothese über den Risikofaktor „selbstexpandierender Prothesentyp“ verfügt [13]. Zudem beinhaltet der Prothesenrahmen eine zusätzliche Polymermembran, ein sogenanntes „Adaptive Seal“, zur Vermeidung paravalvulärer Leckagen [62], was möglicherweise zu einem erhöhten Druck am Ort ihrer Implantation und damit häufiger zu kardialen Reizleitungsstörungen führen könnte [21].

4.1.2.7 Medtronic Evolut R Prothese

Die Medtronic Evolut R Prothese besitzt in der vorliegenden Studie einen SM Implantationsanteil von 14,3%. Dieser ist bei einer sehr geringen Fallzahl (n=7) jedoch nicht aussagekräftig. Auf der Internetseite des Herstellers wurden im Jahr 2015 erste Daten

zur CoreValve Evolut R CE Studie veröffentlicht. Für 60 Studienpatienten wurde dabei ein SM Implantationsanteil von 11,7% angegeben [1q9].

Für ein Studienkollektiv von 53 Patienten stellte sich bei Perrin N et al. ein vergleichsweise hoher SM Implantationsanteil von 31,7% dar. In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie aus dem Jahr 2018 erhielten 97% der Patienten ihre Medtronic Evolut R Prothese transfemoral, die restlichen 3% fielen einem subclaviculären/aortalen Zugangsweg zu [63]. Darüber hinaus zeigte sich in der multizentrisch angelegten Studie von Noble S et al. aus dem Jahr 2017 ein SM Implantationsanteil von 22,1% bei 317 Patienten, die transfemoral eine Medtronic Evolut R Prothese erhalten hatten [64]. Der SM Implantationsanteil für die Medtronic Evolut R Prothese fällt in der gegenwärtigen Literatur im Vergleich zur Edwards Sapien XT/Edwards Sapien 3 Prothese recht hoch aus. Die Begründung hierfür könnte im selbstexpandierenden Prothesengerüst zu finden sein und trifft bereits auf ihren Vorgänger die Medtronic CoreValve Prothese zu [13]. Die Medtronic Evolut R Prothese ist in ihrer Länge zwar etwas kürzer als ihr Vorgänger [1q7] - so war ein längerer Prothesenrahmen in Zusammenhang mit häufigerem Auftreten intrakardialer Reizleitungsstörungen vermutet worden [13] - verfügt jedoch über eine breitere Einfassung zur Vermeidung paravalvulärer Lecks [1q7]. Dies könnte zu einem höheren Druck bei Implantation mit der Folge intrakardialer Reizleitungsstörungen führen [21].

4.1.3 Prophylaktische Herzschrittmacherimplantation vor TAVI

Insgesamt stellen sich die SM Implantationshäufigkeiten für einzelne Prothesentypen im Vergleich aktueller Studien unterschiedlich dar. Dabei bleiben sie jedoch in einem ähnlichen Bereich. Ein Grund für variierende SM Implantationshäufigkeiten könnte die prophylaktische SM Implantation vor TAVI bei Patienten mit einem bereits vorbestehendem RSB sein. Dieser wird als Risikofaktor für die Entstehung intrakardialer Reizleitungsstörungen nach TAVI betrachtet [13, 23]. Aus einer prophylaktischen SM Implantation vor TAVI könnten niedrigere SM Implantationsanteile nach TAVI resultieren. Dieses Vorgehen ist möglicherweise nicht in jeder Studie explizit angesprochen worden. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 3 Patienten (0,4%) mit Vorliegen einer BAA, eines Sick-Sinus-Syndroms bzw. eines Brady-Tachy-Syndroms vor TAVI mit einem SM versorgt.

4.1.4 Abnehmende Herzschrittmacherimplantationshäufigkeiten für verschiedene Prothesentypen bei zunehmender Implantationserfahrung (Lernkurve)

Die vorwiegend eingesetzten Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Edwards Sapien 3 in unserer Studie zeigen mitunter in den ersten Jahren ihrer Einführung einen hohen relativen SM Anteil im Vergleich zu den darauffolgenden Implantationsjahren, in denen der relative SM Anteil nach TAVI sinkt. Der absteigende SM Implantationsanteil mit zunehmender Implantationserfahrung lässt auf einen Lerneffekt des Behandlungsteams schließen. Diese Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen einer multizentrischen Studie aus dem Jahr 2015, bei der die SM Implantationsanteile für Patienten mit einer Medtronic CoreValve (n=1897) bzw. einer Edwards Sapien/Sapien XT (n=2036) Prothese untersucht wurden. Es zeigte sich für Patienten mit einer Medtronic CoreValve ein signifikant abnehmender SM Implantationsanteil von 29,5% auf 14,5% von 2007 bis 2012. Der SM Implantationsanteil der Edwards Sapien XT Prothesen betrug zuletzt 5,8% [65]. Zusammenfassend ist eine Lernkurve für die Prothesentypen nach TAVI zu erwarten. D.h. je etablierter das Verfahren mit den einzelnen Prothesentypen ist, desto weniger Komplikationen in Form von SM Implantationen aufgrund intrakardialer Reizleitungsstörungen sind zu erwarten. Dies spricht zudem für den Einsatz fester Implantationsteams.

4.2 Erholung der AV Knoten Funktion

Die vorliegende Nachuntersuchung hat gezeigt, dass die AV Knoten Funktion der Patienten partiell zur Erholung fähig ist. Bereits 25,8% der Patienten kamen mit intrinsischer AV Überleitung in die Nachuntersuchung. Durch Umprogrammierung der SM Einstellungen fand sich bei insgesamt 45,4% der Patienten mit SM nach TAVI eine klinisch suffiziente, intrinsische AV Überleitung. Die Vermeidung einer RV Stimulation ist erstrebenswert, weil für einen Stimulationsanteil $\leq 50\%$ durch den SM in der Literatur Hinweise darauf bestehen, dass das Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit Rehospitalisierung und Outcome für dieses Kollektiv geringer ist als für Patienten mit einem Stimulationsanteil $>50\%$ [45]. Hintergrund der negativen Auswirkungen der SM Stimulation ist, dass die Ventrikel mechanisch und elektrisch nicht mehr synchron arbeiten. Infolgedessen kann das Entstehen einer LV Dysfunktion begünstigt werden [11, 66].

In der Studie von Urena M et al. wurden zu einem 6- bis 12-Monats Follow-Up Ruhe-EKG's der Patienten mit SM nach TAVI analysiert. Hierbei fand sich bei 66,9% der Patienten eine RV Stimulation. Insbesondere Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese waren zu einem höheren Anteil weiterhin stimuliert (72,8% gegenüber 46,7% bei Patienten mit einer Edwards Sapien Prothese) [11].

Im PARTNER Trial aus dem Jahr 2015 wurden die EKG's der Patienten zu den Zeitpunkten der Krankenhausentlassung, nach 30 Tagen, nach 6 Monaten und nach 1 Jahr analysiert. Nach 6 Monaten wurden hierbei 47,3% der Patienten und nach 1 Jahr 50,5% der Patienten RV stimuliert [24].

In beiden Studien [11, 24] fand weder eine Analyse des SM Stimulationsanteils noch eine Suche nach einem Eigenrhythmus mit dem Versuch der Vermeidung einer RV Stimulation statt. In der hier vorliegenden Studie wurden dagegen die Stimulationsanteile aus dem SM Speicher der meisten Patienten ausgelesen und anschließend die Suche nach einem ER mit darauffolgender Umprogrammierung der SM Einstellungen durchgeführt, wobei dazu keine systematischen Nachuntersuchungen erfolgten.

In einer weiteren Studie von Gaede L et al. aus dem Jahr 2018 erfolgte eine Nachuntersuchung der Patienten mit SM Implantation nach TAVI. Initial waren in diese Studie 1.025 Patienten eingeschlossen und sowohl transapikal als auch transvaskulär mit verschiedenen TAVI Prothesen versorgt worden. Hierzu gehörten unter anderem die Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT, Edwards Sapien 3, St. Jude Medical Portico als auch die Medtronic Evolut R Prothese. Zudem wurden weitere Prothesentypen wie die JenaVale, Medtronic Engager, Symetis accurate TA und die Symetis accurate neo eingesetzt, die in der vorliegenden Studie keine Anwendung fanden. Insgesamt erhielten 176 Patienten (17,2%) einen SM nach TAVI [67]. Dieses Ergebnis ist mit dem SM Implantationsanteil von 16,9% des vorliegenden Gesamtkollektivs vergleichbar. Hauptindikation war mit 74,5% bei Gaede L et al. ebenfalls der AV Block III° [67]. Im Herzzentrum Bernau wurde die SM Implantation nach TAVI in 76,6% aufgrund eines AV Block III° durchgeführt. Insgesamt 102 Patienten wurden von Gaede L et al. 2-3 Monate nach SM Implantation nach TAVI in einem Follow-Up nachuntersucht. Hierbei zeigte sich nach Auswertung des Stimulationsanteils sowie Evaluation des ER im Modus VVI 30/min bei 89,0% ein intrinsischer ER >30/min, 11,0% zeigten keinen ER >30/min in der

Nachuntersuchung [67]. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der vorliegenden Studie. Im Herzzentrum Bernau zeigten 81,2% einen ER >30/min, 18,8% wiesen keinen ER >30/min in der Nachuntersuchung auf. Ferner zeigte sich nach Evaluation des Stimulationsanteils bei Gaede L et al. bei 28,4% ein VP \leq 5% [67]. Im Herzzentrum Bernau zeigte sich bei 25,8% der nachuntersuchten Patienten ein VP \leq 50%. Bei Gaede L et al. erfolgte allerdings keine Umprogrammierung der SM Einstellungen und keine Untersuchung auf eine klinisch suffiziente AV Überleitung (HF \geq 50/min), sondern eine Einteilung nach Stimulationsanteil bei \leq 5%, sodass der Anteil der im Herzzentrum Bernau als abschließend „intrinsisch“ eingeschätzten Patienten aufgrund der anderen Einteilung und Herangehensweise den Ergebnissen von Gaede L et al. nicht vollständig gegenüber gestellt werden kann. Es zeigt sich dennoch eine ähnliche Verteilung der Patienten mit Erholung der AV Knoten Funktion, was die Bedeutung der Nachuntersuchung hinsichtlich der Beförderung einer intrinsischen AV Überleitung verdeutlicht.

In unserer Analyse zeigte sich ferner, dass insbesondere Patienten ausschließlich mit der Indikation eines AV Block III° vorwiegend bei intraprozeduraler SM Implantation keine intrinsische AV Überleitung >30/min entwickeln und damit SM abhängig bleiben. Die Patienten ohne ER >30/min wiesen in den Basischarakteristika vor TAVI einen signifikant höheren BMI und eine signifikant schlechtere GFR auf, sodass es sich hierbei möglicherweise um gesundheitlich stärker eingeschränkte TAVI Patienten hielt. Zwischen den verschiedenen Prothesentypen und -diametern ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Erholung einer intrinsischen AV Überleitung nach TAVI. Dabei ist jedoch die geringe Fallzahl (n=19) zu berücksichtigen.

Auch bei Gaede L et al. zeigte sich, dass Patienten mit der Indikation eines AV Block III° bei früher SM Implantation (SM Implantation 1 Tag vs. 4 Tage nach TAVI) eher SM abhängig bleiben. In 76 (74,5%) der 102 nachuntersuchten Patienten war die SM Implantation nach TAVI aufgrund eines AV Block III° erfolgt. In dieser Subgruppe kam in der Nachuntersuchung bei 22,4% ein persistierender AV Block III° zur Darstellung. Prädiktive Faktoren der Persistenz des AV Block III° waren in der weiteren Analyse das Vorliegen eines RSB vor TAVI, Postdilatation bei Prothesenimplantation und ein höherer Druckgradient über der Aortenklappe im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI [67]. Der mittlere Druckgradient im TTE nach TAVI zeigte in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied, die restlichen Faktoren wurden in der vorliegenden Studie nicht

analysiert. Hingegen wurden die Parameter BMI und GFR für die Patienten mit persistierendem AV Block III° bei Gaede et al. nicht untersucht [67]. Es sollte darüber hinaus evaluiert werden, ob es prädiktive Faktoren für die Erholung des AV Knotens gibt, um ein Augenmerk insbesondere auf diese Patienten in der Nachuntersuchung zu haben, um einem größeren Patientenkollektiv eine intrinsische AV Überleitung ermöglichen zu können.

Da bei Patienten mit einem Stimulationsanteil $\leq 50\%$ das Risiko für negative Auswirkungen des SM auf die LV Funktion reduziert ist [45], sollte eine RV Stimulation nur dann erfolgen, wenn sie aufgrund eines mangelnden ER notwendig ist. Daher sind regelmäßige Nachuntersuchungen zu empfehlen, in denen Patienten mit intrinsischer AV Überleitung anhand einer Analyse des Grundrhythmus im EKG sowie der SM Stimulationsanteile herausgefiltert werden sollten und ihre Stimulationshäufigkeit auf das Notwendige beschränkt oder sogar gänzlich vermieden werden. Hierbei sollte die Aufmerksamkeit insbesondere denjenigen Patienten gelten, die ihren SM postprozedural oder aufgrund einer anderen Indikation anstelle des AV Block III° erhielten, weil diese mit höherer Wahrscheinlichkeit einen ER nach TAVI entwickeln. Allerdings konnten im Herzzentrum Bernau ebenfalls Patienten mit der Indikation AV Block III° umprogrammiert werden. 4 von 8 Patienten, die in der Nachuntersuchung auf eine intrinsische AV Überleitung umprogrammiert wurden, waren bei der nächsten SM Kontrolle wieder stimuliert. Unter Alltagsbedingungen kam es hier möglicherweise erneut zu AV Blockierungen. Auch für solche Patienten sind regelmäßige Überprüfungen zu empfehlen, um ihnen zu gegebener Zeit wieder eine intrinsische AV Überleitung ermöglichen zu können.

4.3 Gesamtüberleben der Patienten nach TAVI für verschiedene Prothesentypen

4.3.1 Gesamtkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Analysen zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben der Patienten für die verschiedenen Prothesentypen bis zu 2 Jahre nach TAVI. Die Auswahl der Prothese scheint daher das Gesamtüberleben der Patienten nicht zu beeinflussen und kann davon unabhängig getroffen werden. Dies steht im Einklang mit der Literatur, wobei sich in der Recherche hierzu insgesamt wenige Betrachtungen mit teilweise geringer Fallzahl oder kurzem Untersuchungszeitraum finden. So beschrieben

Zhang Y et al. ebenfalls keinen Unterschied in der Gesamtmortalität nach 30 Tagen für die Prothesentypen Medtronic CoreValve (n=40), Edwards Sapien XT (n=40) und Direct Flow Medical (n=40) [51]. Darüber hinaus zeigte sich in der Gegenüberstellung von Edwards Sapien 3 (n=335) gegenüber Boston Scientific Lotus Prothesen (n=202) bei Seeger J et al. kein Unterschied im Outcome nach 30 Tagen, 12 Monaten sowie 24 Monaten nach TAVI [54]. Ebenfalls kein Unterschied im Gesamtüberleben nach 30 Tagen nach TAVI ergab sich bei Giannini F et al. für Patienten mit Implantation von Boston Scientific Lotus (n=60) und Direct Flow Medical (n=115) Prothesen [58]. Auch für die Medtronic CoreValve (n=60 bzw. n= 678) sowie die Medtronic Evolut R (n=53 bzw. 317) Prothesen kam es bei Perrin N et al. sowie Noble S et al. nach 30 Tagen zu keinem Unterschied in der Gesamtmortalität nach TAVI [63, 64].

4.3.2 Mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

In der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der Patienten mit und ohne SM nach TAVI des Herzzentrums Bernau zeigte sich für die am häufigsten verwendeten Prothesentypen kein Unterschied im Gesamtüberleben. Die Berechnung des Hazard Ratios nach dem Cox-Modell ergab ebenfalls, dass die SM Implantation nach TAVI keinen Einfluss auf das Outcome der Patienten hat. Auch in der gegenwärtigen Literatur findet man Hinweise darauf, dass die SM Implantation nach TAVI keinen Einfluss auf das Überleben hat [11, 41]. So zeigte sich in der Studie von Buellfeld L et al. bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI nach einem 1-Jahres Follow-Up kein signifikanter Unterschied im Überleben gegenüber Patienten ohne SM. Die Patienten erhielten sowohl Medtronic CoreValve als auch Edwards Sapien/Sapien XT Prothesen. In der Betrachtung wurde nicht zwischen den einzelnen Prothesentypen unterschieden [47]. Auch in der Studie von Urena M et al. zeigte sich kein Unterschied im Outcome des 3-Jahres Follow-Up zwischen Patienten mit und ohne SM nach TAVI. Die SM Implantation verbesserte darüber hinaus die Prognose der betroffenen Patienten bis 30 Tage nach TAVI [11]. Zudem zeigte ein neu aufgetretener LSB nach TAVI im systematischen Review von Regueiro A et al. zwar ein höheres Risiko für eine nachfolgende SM Implantation sowie eine höhere Mortalität, die SM Implantation als solche zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten nach TAVI [68].

Für Patienten mit einer Medtronic CoreValve Prothese der Studie von Carlo MD et al. ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben nach 12 Monaten mit oder ohne

SM Implantation nach TAVI [49]. Für die Patienten mit Edwards Sapien Prothesen des PARTNER Trials aus dem Jahr 2015 ergab sich ebenfalls kein Unterschied im Überleben nach 12 Monaten zwischen Patienten mit und ohne SM Implantation nach TAVI [24]. Für die Direct Flow Medical und die Edwards Sapien 3 Prothese sind derzeit keine systematischen Untersuchungen des Outcome nach SM Implantation aufzufinden. Da für das Gesamtüberleben für die einzelnen Prothesentypen unserer Kenntnis nach wenig Hinweise in der Literatur publiziert worden sind, wurde dies speziell in der vorliegenden Studie analysiert. Die SM Implantation nach TAVI zeigte hierbei keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben der Patienten mit einer Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT oder Direct Flow Medical Prothese. Lediglich für Patienten mit Edwards Sapien 3 Prothese und SM Implantation nach TAVI stellte sich das Outcome signifikant schlechter dar. Nach Ausschluss der Patienten mit Akutkomplikationen während des initialen Krankenhausaufenthaltes ist jedoch keine Signifikanz zwischen den Kohorten mehr nachweisbar.

4.3.2.1 Gesamtüberleben der Patienten mit und ohne Herzschrittmacher nach Implantation einer Edwards Sapien 3 Prothese

Der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben nach SM Implantation für Patienten mit Edwards Sapien 3 Prothese ist nach unserer Analyse nicht kausal auf die Implantation eines SM nach TAVI zurückzuführen. Die höhere Mortalität dieser Subgruppe geht aus der geringen Fallzahl und möglicherweise zufallsbedingten schweren lebensbedrohlichen Komplikationen wie Anulusruptur und Perikardtamponade hervor, die infolge des perioperativen Therapiemanagements auch eine SM Implantation beinhalteten. Daher scheint hier ein statistisches Problem und kein inhaltliches vorzuliegen. Dies bestätigte sich in einer Kaplan-Meier Analyse ohne Patienten mit Akutkomplikationen (n=3). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne SM Implantation nach TAVI und Edwards Sapien 3 Prothese. Die Auswahl des Prothesentyps spielt somit offensichtlich keine Rolle für das Gesamtüberleben der Patienten nach TAVI. Auch die SM Implantation nach TAVI für verschiedene Prothesentypen vermag keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben zu haben.

4.4 Rückbildung der neurohumoralen Aktivierung nach TAVI für verschiedene Prothesentypen

4.4.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt nahm der NT-proBNP-Wert der Patienten nach TAVI im Herzzentrum Bernau ab. Diese Abnahme stellte sich je nach Prothesentyp jeweils ähnlich dar und variierte im Bereich von -31,9% bis -40,4%. Auch in einer Studie von Ribeiro HB et al. nahmen die NT-proBNP-Werte der Patienten (n=333) nach TAVI ab. Transfemorale, transapikale oder transaortale erhielten 56,5% der Patienten eine Edwards Sapien, 39,3% eine Sapien XT, 2,1% eine Sapien 3 und 2,1% eine St. Jude Medical Portico Prothese. Insgesamt fielen die NT-proBNP-Werte der Patienten nach transfemorale Prothesenimplantation im Vergleich zu den Basiswerten vor TAVI bis zum 6- bis 12-Monats Follow-Up signifikant um -25% (IQR -69,+37) ab. Höhere NT-proBNP-Werte waren dabei mit einer höheren Gesamt- sowie kardiovaskulären Mortalität assoziiert. Hierbei betrug der NT-proBNP-Wert, der die beste Aussagekraft für das Risiko eines Herztodes oder einer Rehospitalisierung im Rahmen der Herzinsuffizienz hatte, 2.200 pg/ml. In den Betrachtungen zum NT-proBNP wurde nicht zwischen verschiedenen Prothesentypen unterschieden [25].

Die Abnahme von -25% vom Ausgangswert ohne Aufschlüsselung der einzelnen Prothesentypen bei Ribeiro HB et al. fällt gegenüber den NT-proBNP-Werten der vorliegenden Studie etwas niedriger aus, bleibt dabei aber in einem vergleichbaren Bereich. Der NT-proBNP-Wert mit einer höheren Gesamtmortalität lag in der vorliegenden Studie im Cox-Modell bei 2.000 pg/ml und ist damit dem Wert von Ribeiro HB et al. sehr nahe. In unserer Analyse zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Prothesentypen in der Erholung des NT-proBNP-Wertes. Zu dieser Thematik liegen unserer Kenntnis nach derzeit keine publizierten Studien vor. Es wurde zwar eine Untersuchung zum Beispiel ausschließlich zur Medtronic CoreValve Prothese veröffentlicht [69], jedoch kein Vergleich zwischen verschiedenen Prothesentypen.

4.4.2 Mit und ohne Herzschrittmacherimplantation nach TAVI

In der vorliegenden Studie erholten sich Patienten mit SM Implantation nach TAVI bis zur Nachuntersuchung im Median des absoluten NT-proBNP-Wertes geringer als Patienten ohne SM Implantation nach TAVI. Dies galt für alle diesbezüglich untersuchten

Prothesentypen (Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Sapien 3). In der Studie von Weber M et al. erhielten 212 Patienten transfemoral eine Medtronic CoreValve Prothese. In einer Subgruppenanalyse zeigten sich für die Patientenkohorte mit SM signifikant höhere NT-proBNP-Werte (1.745 pg/ml) gegenüber Patienten ohne SM (839 pg/ml) zu einem 9-Monats Follow-Up nach TAVI. Die Rekrutierung dieser Patienten wurde mit Zusammenfassung der Gruppe SM vor und nach TAVI gegenüber der Gruppe völlig ohne SM vorgenommen [69]. In unserer Analyse hingegen wurden die Patienten in die Gruppen ohne SM Implantation nach TAVI gegenüber mit SM Implantation nach TAVI eingeteilt. Dennoch ähneln sich die NT-proBNP-Werte der Patienten mit Medtronic CoreValve Prothese der beiden Studien. Darüber hinaus finden sich unserer Information nach derzeit in der Literatur keine Studien, die die Auswirkung verschiedener Prothesentypen auf die NT-proBNP-Werte für Patienten mit und ohne SM Implantation nach TAVI untersuchten.

Im Zusammenhang mit erhöhten NT-proBNP-Werten bei Patienten mit SM nach TAVI vermuteten wir, dass die SM Stimulation die Erholung der LV Funktion negativ beeinflusst. Es stellte sich heraus, dass die NT-proBNP-Werte der Patienten, die zur Nachuntersuchung und zum Follow-Up 2 mit einem Stimulationsanteil $\leq 50\%$ erschienen, im Median deutlich niedriger lagen als die der Patienten, die stimuliert erschienen. Trotz der insgesamt niedrigen Fallzahlen unterstützt dies den Verdacht, dass durch die SM Stimulation die neurohumorale Aktivierung in stärkerem Maße erhöht bleibt.

In der Studie von Zheng et al. ist die Auswirkung der RV Stimulation auf die Herzfunktion von 192 Patienten zu einem 1-Jahres Follow-Up nach Implantation eines SM ohne vorherige TAVI untersucht worden. Für die anschließenden Analysen sind die Patienten in die Gruppen VP $\leq 40\%$ und VP $> 40\%$ aufgeteilt worden. Hierbei ist eine signifikante Verschlechterung der LV-EF als auch ein signifikanter Anstieg der NT-proBNP-Werte für die Patienten mit einem Stimulationsanteil $> 40\%$ nach einem Jahr im Vergleich zu vor der SM Implantation gezeigt worden [70]. Obwohl es sich bei dabei nicht um TAVI Patienten handelt, bietet diese Studie ein Indiz für die negative Beeinflussung des funktionellen Outcomes durch die permanente RV Stimulation. Damit steht sie im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen der absoluten NT-proBNP-Werte aus der Nachuntersuchung der Patienten mit und ohne SM nach TAVI.

In der Studie von Zheng L et al. zeigte sich eine Verbesserung der NT-proBNP-Werte für Patienten mit einem VP $\leq 40\%$ 1 Jahr nach SM Implantation [70]. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Patienten noch stärker von einem Stimulationsanteil $\leq 40\%$ profitieren.

In der Nachuntersuchung wiesen die Patienten mit SM nach TAVI im Herzzentrum Bernau eine signifikante Verbesserung der LV-EF auf im Vergleich zum Zeitpunkt vor TAVI. Urena M et al. stellten in einem Follow-Up ebenfalls eine Verbesserung der LV-EF bei Patienten mit SM nach TAVI fest. Allerdings lag die LV-EF der Patienten mit SM nach TAVI im Vergleich zu Patienten ohne SM nach TAVI zum Zeitpunkt des Follow-Up dabei niedriger [11], was den Verdacht bestätigt, dass die RV Stimulation das funktionelle Outcome der Patienten verschlechtert.

Patienten mit RV Stimulation zeigen eine verlangsamte Rückbildung der neurohumoralen Aktivität gegenüber Patienten ohne SM nach TAVI oder Patienten mit Regeneration einer intrinsischen AV Überleitung nach TAVI. Hierbei zeigte sich kein Unterschied zwischen den Prothesentypen Medtronic CoreValve, Edwards Sapien XT und Sapien 3. Der NT-proBNP-Wert kann als Indiz für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz herangezogen werden [30, 71]. Patienten mit einer Herzinsuffizienz haben eine schlechte Prognose und zeigen eine reduzierte Lebensqualität [72]. Da der NT-proBNP-Wert direkt mit der Einteilung der Herzinsuffizienz nach den NYHA Stadien korreliert [33], lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen schlussfolgern, dass Patienten mit RV Stimulation $>50\%$ ein höheres Risiko für eine Herzinsuffizienz bzw. ihre Verschlechterung aufweisen. Damit besteht für diese Patienten ebenfalls das Risiko einer verminderten Lebensqualität nach TAVI. Diese Erkenntnisse sprechen dafür, Patienten mit SM Implantation nach TAVI regelmäßig in einer ambulanten Nachuntersuchung auf die Erholung einer intrinsischen AV Überleitung zu prüfen, um individuell eine RV Stimulation zu vermeiden. Somit kann die Rückbildung der neurohumoralen Aktivität und in der Konsequenz eine Erholung der LV Funktion gefördert werden, um einem Auftreten oder einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit einhergehender Einschränkung der Lebensqualität entgegenzuwirken. Ferner ist möglicherweise zu diskutieren, ob die in der vorliegenden Studie festgesetzte untere Stimulationsgrenze von 50% zur Vermeidung einer RV Stimulation eventuell weiter reduziert werden kann, um den Patienten ein bestmögliches Outcome ermöglichen zu können.

5. Limitationen

Die vorliegende Studie ist monozentrisch im Herzzentrum Bernau durchgeführt worden. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, bei der einzelne Parameter nicht ganz vollständig sind. Wir sind jedoch der Auffassung, dass die vorhandene geringfügige Unvollständigkeit des Datensatzes keinen signifikanten Einfluss hatte. Die Studienergebnisse bieten realistische Einblicke in ein „real world scenario“ über die oft im Alltag nicht zu erfüllenden Studienbedingungen hinaus.

Der Lerneffekt des Interventionsteams führte zu niedrigeren SM Implantationsanteilen im Verlauf der Jahre, was Einfluss auf das Ergebnis der SM Implantationsanteile für die einzelnen Prothesentypen haben könnte. Zudem erfolgte nach Umprogrammierung der SM keine erneute systematische Überprüfung der Patienten. Darüber hinaus bestehen teilweise niedrige Fallzahlen für einzelne verwendete Prothesentypen, wodurch die Interpretationen erschwert werden könnten.

6. Fazit

Die SM Implantation stellt mit 16,9% eine häufige Komplikation nach TAVI im Herzzentrum Bernau dar. Die verschiedenen Prothesentypen weisen dabei unterschiedliche SM Implantationshäufigkeiten auf. Den höchsten Anteil macht dabei die Medtronic CoreValve Prothese mit 22,8% aus. Sie besitzt einen langen Prothesenrahmen und expandiert bei ihrer Implantation selbst. Damit weist sie mehrere Risikofaktoren für die Entwicklung intrakardialer Reizleitungsstörungen auf. Am niedrigsten stellt sich im Herzzentrum Bernau der SM Implantationsanteil der Direct Flow Medical Prothese mit 7,3% dar, die als einzige Prothese kein Metallgerüst besitzt.

Die verschiedenen Prothesentypen zeigen keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, die Erholung der AV Knotenfunktion, die RV Stimulationsanteile sowie die neurohumorale Aktivierung der Patienten. Die Stimulation durch einen SM nach TAVI scheint jedoch die Rückbildung der Herzinsuffizienzsymptomatik zu verlangsamen, was auf alle geprüften Prothesentypen zutrifft. Die neurohumorale Aktivität scheint vornehmlich bei Patienten mit SM Implantation nach TAVI zu persistieren und bleibt dabei in stärkerem Maße bei Patienten mit chronischer RV Stimulation nach TAVI erhöht. Die RV Stimulation nach SM Implantation nach TAVI scheint damit das Gesamtüberleben der Patienten nicht zu beeinflussen, jedoch das funktionelle Outcome zu verschlechtern.

Bei 45,4% der SM Patienten kommt es zur Erholung einer klinisch suffizienten, intrinsischen AV Überleitung nach TAVI. Diese Patienten konnten während einer SM Kontrolle durch entsprechende Überprüfung detektiert werden. Eine RV Stimulation wurde dabei durch individuelle Umprogrammierung in 19,6% der Patienten vermieden. Deshalb sollten diesbezüglich regelmäßige Überprüfungen der AV Überleitung der Patienten mit SM Implantation nach TAVI vollzogen werden. Wenn der SM nach TAVI bei einem AV Block III° sehr früh eingesetzt werden muss, scheint die Wahrscheinlichkeit geringer, dass sich die AV Knoten Funktion erholt. Um eine möglichst vollständige Rückbildung der neurohumoralen Aktivierung zu erreichen, sollte die RV Stimulation so gering wie möglich gehalten werden. Hierfür könnte die Etablierung eines Nachsorgeprogrammes mit regelmäßigen halbjährlich fest eingeplanten SM Kontrollen nach TAVI sinnvoll sein. Dieses Vorgehen ist im Herzzentrum Bernau bereits etabliert und im Zusammenhang mit den vorliegenden Studienergebnissen modifiziert worden.

7. Literaturverzeichnis

7.1 Literatur

1. Steffel J, Lüscher T: Herz-Kreislauf. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2014, S.18-9,104-10,168.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines of the management of valvular Heart disease (Version 2012). Eur Heart J 2012;33(19):2451-96.
3. Erdmann, Erland. Klinische Kardiologie. Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße. 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2011. S.436-40.
4. Bonow RO, Brown AS, Gillam LD, Kapadia SR, Kavinsky CJ, Lindman BR, Mack MJ, Thourani VH. ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate Use Criteria for the Treatment of Patients With Severe Aortic Stenosis: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Heart Valve Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2017;25(6):905-911.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Creager MA, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen

- WK, Stevenson WG, Yancy CW. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148(1):e1-132.
6. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-e231.
 7. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38(36):2739-2791.
 8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, Lancellotti P, LeFevre M, Miller F Jr, Otto CM. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18(3):254-275.
 9. 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.

10. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363(17):1597-607.
11. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, Serra V, Amat-Santos IJ, Barbanti M, Immè S, Briales JH, Benitez LM, Al Lawati H, Cucalón AM, García Del Blanco B, López J, Dumont E, Delarochellière R, Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Philippon F, Rodés-Cabau J. Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Impact on Late Clinical Outcomes and Left Ventricular Function. *Circulation* 2014;129(11):1233-43.
12. Erbel R, Plicht B, Kahlert P, Konorza TF: *Herzkatheter-Manual. Diagnostik und interventionelle Therapie*. 1. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH. 2012. S.670-683.
13. Möllmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart* 2015; 101(11):900-8.
14. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J* 2014;35(24):1588-98.
15. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck KH, Mohr FW, Möllmann H. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements. Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(20):2173-80.

16. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J* 2011;32(2):205-17.
17. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Thorac Cardiovasc Sur* 2013;145(1):6-23.
18. Kuck KH, Eggebrecht H, Figulla HR, Haude M, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Hamm C. Qualitätskriterien zur Durchführung der transkathetären Aortenklappenimplantation (TAVI). Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe* 2015;9:11-26.
19. Martinez-Selles M, Bramlage P, Thoenes M, Schymik G. Clinical significance of conduction disturbances after aortic valve intervention: current evidence. *Clin Res Cardiol* 2015;104(1):1-12.
20. Fröhlig G, Carlsson J, Jung J, Koglek W, Lemke B, Markewitz A, Neuzner J: Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie- Indikation-Programmierung-Nachsorge. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2006. S.52, 106-145.
21. Kawashima T, Sato F. Visualizing anatomical evidences on atrioventricular conduction system for TAVI. *Int J Cardiol* 2014;174(1):1-6.
22. Latsios G, Gerckens U, Buellfeld L, Mueller R, John D, Yucel S, Syring J, Sauren B, Grube E. "Device Landing Zone" Calcification, Assessed by MSCT, as a Predictive Factor for Pacemaker Implantation After TAVI. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76(3):431-9.

23. Fraccaro C, Napodano M, Tarantini G. Conduction Disorders in the Setting of Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Clinical Perspective. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;81(7):1217-23.
24. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, Xu K, Babaliaros V, Douglas PS, El-Chami MF, Herrmann HC, Mack M, Makkar RR, Miller DC, Pichard A, Tuzcu EM, Szeto WY, Webb JG, Moses JW, Smith CR, Williams MR, Leon MB, Kodali SK. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement. The PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) Trial and Registry. *JACC* 2015;8(1):60-9.
25. Ribeiro HB, Urena M, Le Ven F, Nombela-Franco L, Allende R, Clavel MA, Dahou A, Côté M, Laflamme J, Laflamme L, DeLarochellière H, DeLarochellière R, Doyle D, Dumont E, Bergeron S, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Long-Term Prognostic Value and Serial Changes of Plasma N-Terminal Prohormone B-Type Natriuretic Peptide in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2014; 113(5):851-9.
26. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16(1):9-13.
27. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15(6):816-23.
28. Durand E, Borz B, Godin M, Tron C, Litzler PY, Bessou JP, Dacher JN, Bauer F, Cribier A, Eltchaninoff H. Performance Analysis of EuroSCORE II Compared to the Original Logistic EuroSCORE and STS Scores for Predicting 30-Day Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 2013;111(6):891-7.

29. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.: ESC Pocket Guidelines. Herzinsuffizienz Update 2012. Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz. 2013. S.7.
30. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
31. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J of Heart Fail* 2004;6(3):295-300.
32. Park JJ, Choi DJ, Yoon CH, Oh IY, Jeon ES, Kim JJ, Cho MC, Chae SC, Ryu KH, Yoo BS, Kang SM, Oh BH. Prognostic value of C-reactive protein as an inflammatory and N-terminal probrain natriuretic peptide as a neurohumoral marker in acute heart failure (from the Korean Heart Failure registry). *Am J Cardiol* 2014;113(3):511-7.
33. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, Stoiser B, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Moertl D, Berger R, Pacher R. Comparison of Copeptin, B-Type Natriuretic Peptide, and Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(4):266-72.
34. Segerer K, Wanner C: Niere und Ableitende Harnwege. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 2014. S.42.
35. O'Sullivan CJ, Stortecky S, Heg D, Pilgrim T, Hosek N, Buellfeld L, Khattab AA, Nietlispach F, Moschovitis A, Zanchin T, Meier B, Windecker S, Wenaweser P. Clin-

- ical Outcomes of patients with low-flow, low-gradient, severe aortic stenosis and either preserved or reduced ejection fraction undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2013;34(44):3437-50.
36. Herrmann S, Niemann M, Störk S, Hu K, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. Low-Flow/Low-Gradient-Aortenstenose. Klinisches und diagnostisches Spektrum. *Herz* 2013;38:261-8.
 37. Lapp H, Krakau I: *Das Herzkatheterbuch. Diagnostische und interventionelle Kathertertechniken*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2014, S.390-399.
 38. Meredith IT, Hood KL, Haratani N, Allocco DJ, Dawkins KD. Boston Scientific Lotus valve. *EuroIntervention* 2012;8:Q70-4.
 39. Napodano M, Gasparetto V, Tarantini G, Fraccaro C, Yzeiraj E, Gerosa G, Isabella G, Iliceto S. Performance of Valve-in-Valve for Severe Para-Prosthetic Leaks due to Inadequate Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011;78(7):996-1003.
 40. Duncan A, Davies S, Di Mario C, Moat N. Valve-in-valve transcatheter aortic valve implantation for failing surgical aortic stentless bioprosthetic valves: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;150(1):91-8.
 41. Schwerg M, Baldenhofer G, Dreger H, Bondke H, Stangl K, Laule M, Melzer C. Complete Atrioventricular Block after TAVI: When Is Pacemaker Implantation Safe? *Pacing Clin Electrophysiol* 2013;36(7):898-903.
 42. Kossaihy A. Temporary Endocavitary Pacemakers and their Use and Misuse: the Least is Better. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:9-11.
 43. Risgaard B, Elming H, Jensen GV, Johansen JB, Toft JC. Waiting for a pacemaker: is it dangerous? *Europace* 2012;14(7):975-80.

44. Matthys H, Seeger W: Klinische Pneumologie. 4. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2008, S.84-86.
45. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, Schuger C, Daubert J, McNitt S, Andrews M, Brown M, Hall WJ, Zareba W, Moss AJ. The Clinical Implications of Cumulative Right Ventricular Pacing in the Multicenter Automatic Defibrillator Trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16(4):359-65.
46. Urena M, Rodes-Cabau J. Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. Still a Concern? *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(1):70-3.
47. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Hausen S, Mueller R, Wenaweser P, Pilgrim T, Gloekler S, Khattab AA, Huber C, Carrel T, Eberle B, Meier B, Boekstegers P, Jüni P, Gerckens U, Grube E, Windecker S. Impact of Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcome Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(6):493-501.
48. Schymik G, Lefevre T, Bartorelli AL, Rubino P, Treede H, Walther T, Baumgartner H, Windecker S, Wendler O, Urban P, Mandinov L, Thomas M, Vahanian A. European Experience With the Second-Generation Edwards SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve in Patients With Severe Aortic Stenosis. 1-Year Outcomes From the SOURCE XT Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8(5):657-69.
49. De Carlo M, Giannini C, Bedogni F, Klugmann S, Brambilla N, De Marco F, Zucchelli G, Testa L, Oreglia J, Petronio AS. Safety of a conservative strategy of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic CoreValve implantation. *Am Heart J* 2012;163:492-9.
50. Khawaja MZ, Rajani R, Cook A, Khavandi A, Moynagh A, Chowdhary S, Spence MS, Brown S, Khan SQ, Walker N, Trivedi U, Hutchinson N, De Belder AJ, Moat N, Blackman DJ, Levy RD, Manoharan G, Roberts D, Khogali SS, Crean P, Brecker SJ, Baumbach A, Mullen M, Laborde JC, Hildick-Smith D. Permanent Pacemaker Insertion After CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation: Incidence and

Contributing Factors (the UK CoreValve Collaborative). *Circulation* 2011;123(9):951-60.

51. Zhang Y, Pyxaras SA, Wolf A, Schmitz T, Naber CK. Propensity-Matched Comparison Between Direct Flow Medical, Medtronic Corevalve, and Edwards Sapien XT Prostheses: Device Success, Thirty-Day Safety, and Mortality. *Cath Cardiovasc Interv* 2015;85(7):1217-25.
52. Tarantini G, Mojoli M, Purita P, Napodano M, D'Onofrio A, Frigo A, Covolo E, Facchin M, Isabella G, Gerosa G, Iliceto S. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards Sapien 3 valve. *EuroIntervention* 2015;11(3):343-50.
53. Holoshitz N, Kavinsky CJ, Hijazi ZM. The Edwards SAPIEN Transcatheter Heart Valve for Calcific Aortic Stenosis: A Review of the Valve, Procedure, and Current Literature. *Cardiol Ther* 2012;1(1):6.
54. Seeger J, Gonska B, Rottbauer W, Wöhrle J. Outcome With the Repositionable and Retrievable Boston Scientific Lotus Valve Compared With the Balloon-Expandable Edwards Sapien 3 Valve in Patients Undergoing Transfemoral Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10(6).
55. Herrmann HC, Thourani VH, Kodali SK, , Makkar RR, Szeto WY, Anwaruddin S, Desai N, Lim S, Malaisrie SC, Kereiakes DJ, Ramee S, Greason KL, Kapadia S, Babaliaros V, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Leipsic J, Whisenant BK, Webb JG, Mack MJ, Leon MB. One-Year Clinical Outcomes With SAPIEN 3 Transcatheter Aortic Valve Replacement in High-Risk and Inoperable Patients With Severe Aortic Stenosis. *Circulation* 2016;134(2):130-40.
56. Schaefer A, Linder M, Seiffert M, Schoen G, Deuschl F, Schofer N, Schneeberger Y, Blankenberg S, Reichenspurner H, Schaefer U, Conradi L. Comparison of latest generation transfemoral self-expandable and balloon-expandable transcatheter heart valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;25(6):905-911.

57. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, Maisano F, Bruschi G, Latib A, Bijuklic K, Weissman N, Low R, Thomas M, Young C, Redwood S, Mullen M, Yap J, Grube E, Nickenig G, Sinning JM, Hauptmann KE, Friedrich I, Lauterbach M, Schmoeckel M, Davidson C, Lefevre T. Prospective Multicenter Evaluation of the Direct Flow Medical Transcatheter Aortic Valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(8):763-8.
58. Giannini F, Latib A, Montorfano M, Ruparelia N, Romano V, Longoni M, Ferri L, Jabbour R, Mangieri A, Regazzoli D, Ancona M, Buzzatti N, Azzalini L, Tanaka A, Agricola E, Chieffo A, Alfieri O, Colombo A. A comparison of the fully repositionable and retrievable Boston Lotus and direct flow medical valves for the treatment of severe aortic stenosis: A single center experience. *Catheter Cardiovasc Interv* 2018; 91(5):966-974.
59. Walther T, Manoharan G, Linke A, Möllmann H, Holzhey D, Worthley SG, Kim WK, Schäfer U. Incidence of new-onset left bundle branch block and predictors of new permanent pacemaker following transcatheter aortic valve replacement with the Portico™ valve. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018. [Epub ahead of print].
60. Linke A, Holzhey D, Möllmann H, Manoharan G, Schäfer U, Frerker C, Worthley SG, van Boven AJ, Redwood S, Kovac J, Butter C, Søndergaard L, Lauten A, Schymik G, Walther T. Treatment of Aortic Stenosis With a Self-Expanding, Resheathable Transcatheter Valve: One-Year Results of the International Multicenter Portico Transcatheter Aortic Valve Implantation System Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11(2):e005206.
61. Meredith IT, Waters DL, Dumonteil N, Worthley SG, Tchétché D, Manoharan G, Blackman DJ, Rioufol G, Hildick-Smith D, Whitbourn RJ, Lefèvre T, Lange R, Müller R, Redwood S, Allocco DJ, Dawkins KD. Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Symptomatic Aortic Stenosis Using a Repositionable Valve System. 30-Day Primary Endpoint Results From the REPRISE II Study. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(13):1339-48.

62. Falk V, Wöhrle J, Hildick-Smith D, Bleiziffer S, Blackman DJ, Abdel-Wahab M, Gerckens U, Linke A, Ince H, Wenaweser P, Allocco DJ, Dawkins KD, Van Mieghem NM. Safety and efficacy of a repositionable and fully retrievable aortic valve used in routine clinical practice: the RESPOND Study. *Eur Heart J*. 2017; 38(45):3359-3366.
63. Perrin N, Perrin T, Hachulla AL, Frei A, Müller H, Roffi M, Cikirikcioglu M, Ellenberger C, Licker MJ, Burri H, Noble S. Conduction disorders using the Evolut R prosthesis compared with the CoreValve: has anything changed? *Open Heart*. 2018;5(1): e000770.
64. Noble S, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Jeger R, Toggweiler S, Ferrari E, Nietlispach F, Taramasso M, Maisano F, Grünenfelder J, Jüni P, Huber C, Carrel T, Windecker S, Wenaweser P, Roffi M. Comparison of procedural and clinical outcomes with Evolut R versus Medtronic CoreValve: a Swiss TAVI registry analysis. *EuroIntervention* 2017;12(18):e2170-e2176.
65. Ludman PF, Moat N, De Belder MA, Blackman DJ, Duncan A, Banya W, MacCarthy PA, Cunningham D, Wendler O, Marlee D, Hildick-Smith D, Young CP, Kovac J, Uren NG, Spyt T, Trivedi U, Howell J, Gray H. Transcatheter Aortic Valve Implantation in the United Kingdom. Temporal Trends, Predictors of Outcome, and 6-Year Follow-Up: A Report From the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation* 2015;131(13):1181-90.
66. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. Adverse Effect of Ventricular Pacing on Heart Failure and Atrial Fibrillation Among Patients With Normal Baseline QRS Duration in a Clinical Trial of Pacemaker Therapy for Sinus Node Dysfunction. *Circulation* 2003;107(23):2932-7.
67. Gaede L, Kim WK, Liebetau C, Dörr O, Sperzel J, Blumenstein J, Berkowitsch A, Walther T, Hamm C, Elsässer A, Nef H, Möllmann H. Pacemaker implantation after TAVI: predictors of AV block persistence. *Clin Res Cardiol* 2018;107(1):60-69.

68. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, Campelo-Parada F, Puri R, Urena M, Philippon F, Rodés-Cabau J. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9(5):e003635.
69. Weber M, Brüggemann E, Schueler R, Momcilovic D, Sinning JM, Ghanem A, Werner N, Grube E, Schiller W, Mellert F, Welz A, Nickenig G, Hammerstingl C. Impact of left ventricular conduction defect with or without need for permanent right ventricular pacing on functional and clinical recovery after TAVR. *Clin Res Cardiol* 2015. 104(11):964-74.
70. Zheng L, Du X. Ventricular Pacing on the Prognosis of Patients with Pacemaker Implantation. *Cell Biochem Biophys* 2014;69(2):225-8.
71. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10(9):824-39.
72. Holzapfel N, Müller-Tasch T, Wild B, Jünger J, Zugck C, Remppis A, Herzog W, Löwe B. Depression profile in patients with and without chronic heart failure. *J Affect Disord* 2008;105(1-3):53-62.

7.2 Internetquellen

- lq1. Medtronic CoreValve Prothese: Informationen des Herstellers. <http://www.corevalve.com/intl/product/index.htm> (Stand: 15.06.2015).
- lq2. Edwards Sapien XT Prothese: Informationen des Herstellers. <http://www.edwards.com/de/Products/TranscatheterValves/Pages/sapienxt.aspx> (Stand: 15.06.2015).

- Iq3. Edwards Sapien 3 Prothese: Informationen des Hersteller. <http://www.edwards.com/de/Products/TranscatheterValves/Pages/sapien3.aspx> (Stand: 15.06.2015).
- Iq4. Direct Flow Medical Prothese: Informationen des Herstellers. <http://directflowmedical.com>, insbesondere <http://directflowmedical.com/our-technology-new> (Stand: 15.06.2015).
- Iq5. St. Jude Medical Portico Prothese: Informationen des Herstellers. <http://professional-intl.sjm.com/therapies/portico-transcatheter-aortic-valve/home> (Stand: 15.06.2015) und Manoharan, G. Portico CE Trial Assessment of the St. Jude Medical Portico Transcatheter Aortic Valve Implant and the Transfemoral Delivery System. TCT September 13-17 2014.
- Iq6. Boston Scientific Lotus Prothese: Informationen des Herstellers. <http://www.boston-scientific.com/en-EU/products/transcatheter-heart-valve/lotus-aortic-implantation.html> (Stand: 15.06.2015).
- Iq7. Medtronic Evolut R Prothese: Informationen des Herstellers: <http://www.corevalve.com/evolut-r/product/index.htm> (Stand: 15.06.2015) sowie Vortrag über die Medtronic Evolut R Prothese von Paul TK Chiam am Mount Elizabeth Hospital in Singapur: http://www.hongkongcash.org/apcash/2014arc/dl/speaker-pdf/14_Paul%20TL%20CHIAM_CoreValve%20Evolut%20R%20-%20Technology%20Review%20and%20Clinical%20Results.pdf (Stand:11.08.15).
- Iq8. Manoharan G. Multicentre clinical study evaluating a novel resheatable self-expanding transcatheter aortic valve system. Preliminary results: Acute and 1-year Outcomes. Datei auf der Internetseite des Herstellers: <http://professional-intl.sjm.com/therapies/portico-transcatheter-aortic-valve/outcomes> (Stand: 08.07.2015).
- Iq9. Meredith IT, et al. Early Results from the CoreValve Evolut R CE Study [2101-295]. Presented at the Annual Meeting of the American College of Cardiology. March 14, 2015. Veröffentlichung auf der Internetseite des Herstellers: <http://www.corevalve.com/evolut-r/proof/corevalve-evolutr-ce-study/index.htm> (Stand:14.08.2015).
- Iq10. Clinical and Echocardiographic Outcomes at 30 Days with the SAPIEN 3 TAVR System in Inoperable, High-Risk and Intermediate-Risk AS Patients. Susheel Kodali, on behalf of The PARTNER Trial Investigators. ACC, San Diego, 2015. Erste Ergebnisse des PARTNER II Trials: https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&uact=8&ved=0CCsQFjABahUKEwjc9KDsqsqsbHAhXIWxQKHxweCLQ&url=http%3A%2F%2Fwww.clinicaltrialresults.org%2Fslides%2FACC2015%2FKodali_PARTNERII.ppt&ei=ZHndVdyyCMi3Ufy8oKAL&usq=AFQjCNff-5geFp3d6gZqYuRrjflpNdLFA&sig2=WUBhcj9sWKbkK5ea8sYj_Nw (Stand: 24.08.2015).

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Corinne Marzahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Herzschrittmacher nach transfemorale Aortenklappenimplantation (TAVI): Analyse des Langzeitstimulationsbedarfs, seiner Auswirkung auf die neurohumorale Aktivität und das Überleben“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Die Promovendin hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1: Marzahn C, Koban C, Seifert M, Isotani A, Neuß M, Hölschermann F, Butter C. *Conduction recovery and avoidance of permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation*. J Cardiol 2018;71(1):101-108.

Beitrag im Einzelnen: Organisation und Mitwirkung bei der Erhebung der Primärdaten (Klinische Nachuntersuchung mit eigenständiger Erhebung der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, Einschätzung des NYHA Status, Blutentnahme, Anfertigung der 12-Kanal-EKGs, Durchführung des 6-Minuten-Gehtests, Unterstützung und Teilnahme an transthorakaler Echokardiographie sowie Herzschrittmacherkontrolle; Datenerfassung aus den Patientenakten; Telefonische Kontaktaufnahme und Sammlung externer Untersuchungsergebnisse), Anfertigung, Korrektur und Aktualisierung der Datenbank, Anfertigung und Auswertung der statistischen Datenanalyse, eigenständige Diagramm- und Tabellenerstellung, Literaturrecherche, eigenständige Manuskriptanfertigung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Publikationen

1. Publikationen

Marzahn C, Koban C, Seifert M, Isotani A, Neuß M, Hölschermann F, Butter C. *Conduction recovery and avoidance of permanent pacing after transcatheter aortic valve implantation*. J Cardiol 2018;71(1):101-108.

2. Wissenschaftliche Vorträge

C. Marzahn, T. Schau, C. Koban, M. Seifert, M. Neuss, F. Hoelschermann, C. Butter: *Prolongation of neurohumoral activation in patients with chronic right ventricular pacing after pacemaker implantation following transfemoral aortic valve implantation (TAVI)*. Posterpräsentation. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2016 in Rom.

C. Marzahn, T. Schau, C. Koban, M. Seifert, M. Neuss, F. Hoelschermann, C. Butter: *The longterm outcome of patients after TAVI remains uninfluenced by pacemaker implantation in case of AV-block third degree*. Rapid Fire Session. ESC (European Society of Cardiology) Congress 2015 in London.

C. Marzahn, T. Schau, C. Koban, M. Seifert, M. Neuss, F. Hoelschermann, C. Butter: *Herzschrittmacherimplantation im Rahmen einer TAVI bei AV Block III° verschlechtert die Langzeitprognose von Patienten mit hochgradiger Aortenstenose nicht*. Posterpräsentation. Herbsttagung und Jahrestagung der Arbeitsgruppe Rhythmologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Düsseldorf 2014.

Koban C., Schau T., Marzahn C., Neuß M., Butter C: *Schrittmacherstimulation nach Implantation einer transfemorale Aortenklappenprothese (TAVI)*. Posterpräsentation. 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. in Mannheim 2014.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, meinem Doktorvater

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Butter

sehr herzlich für die Möglichkeit zu danken, dass ich diese Arbeit in seiner Abteilung anfertigen durfte. Insbesondere möchte ich mich für das Überlassen des Themas, für die Förderung der Arbeit, die stets angenehme Zusammenarbeit und für das Vertrauen, Teilergebnisse dieser Arbeit im Rahmen von Kongressen einreichen und präsentieren zu dürfen, bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meinem leider viel zu früh verstorbenen Doktorarbeitsbetreuer

Herrn Dr. med. Thomas Schau,

der jederzeit als Ansprechpartner während der Datenerhebung und –auswertung der vorliegenden Studie verfügbar war. Sein freundlich konstruktives Auftreten wird mir stets in angenehmer Erinnerung bleiben. Umso erschütternder ist es, dass dieser sehr geschätzte Kollege die Endphase und den Abschluss dieser Arbeit nicht mehr miterleben konnte.

Zu danken ist darüber hinaus dem gesamten Team des Herzzentrums Bernau, das mich freundlich aufnahm und stets hilfsbereit zur Verfügung stand. Hierbei möchte ich vor allem die Studienschwestern Frau Martina Ninnemann und Frau Daniela Bettin hervorheben, die mir unermüdlich tatkräftige Unterstützung entgegenbrachten und mich in grundlegende Arbeiten einführten.

Zuletzt möchte ich mich noch bei meinem Lebenspartner und meiner Familie, im Besonderen meinen Eltern und meiner Schwester, für die Geduld und das Verständnis auch bei stressbedingten Belastungsreaktionen bedanken. Ohne ihre uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung und Beratung während meines Studiums wäre diese Arbeit so nicht möglich gewesen.