

Vergleich zwischen kombinierter chirurgischer und kombinierter perkutaner Behandlung der Aortenklappenstenose und koronaren Herzkrankheit mit Schwerpunkt auf die postinterventionelle Schrittmacherpflichtigkeit

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Fuchs, Martin Victor aus  
Bad Friedrichshall

Gießen 2025

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**Klinik für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie**

Gutachter: Prof. Dr. Böning, Andreas

Gutachter: Prof. Dr. Koch, Christian

Tag der Disputation: 26.08.2025

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Hintergrund und Ziel der Arbeit .....	1
1.2	Erkrankungen der Aortenklappe .....	2
1.2.1	Aortenklappenvitien .....	2
1.2.1.1	Aortenklappenstenose .....	2
1.2.1.2	Aortenklappeninsuffizienz.....	6
1.3	Aortenklappentherapie .....	9
1.3.1	Präinterventionelle Diagnostik.....	10
1.3.2	Geschichte der Aortenklappentherapie .....	11
1.3.3	Chirurgische Aortenklappentherapie.....	13
1.3.4	Transkatheter-Aortenklappenintervention .....	14
1.4	Koronare Herzerkrankung .....	19
1.5	Koronarrevaskularisation.....	25
1.5.1	Präinterventionelle Diagnostik.....	27
1.5.2	Geschichte der Koronarrevaskularisation .....	28
1.5.3	Chirurgische Koronarrevaskularisation.....	29
1.5.4	Perkutane Koronarintervention .....	31
1.6	Koinzidenz von Aortenklappenstenose und koronarer Herzerkrankung .....	31
1.7	Kombination aus Aortenklappentherapie und Myokardrevaskularisation .....	32
1.7.1	Chirurgischer Aortenklappenersatz und koronare Bypassoperation .....	33
1.7.2	Transkatheter-Aortenklappenintervention und perkutane Koronarintervention.....	33
1.8	Herzrhythmusstörungen nach kardiovaskulären Eingriffen .....	34
1.8.1	Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens.....	34
1.8.2	Periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit.....	35
2.	Material und Methoden.....	37
2.1	Patientenkollektiv .....	37

2.2	Prozedurales Setting und Datenerhebung .....	38
2.2.1	Präinterventionelle Datenerhebung .....	39
2.2.2	Intrainterventionelle Datenerhebung .....	40
2.2.3	Postinterventionelle Datenerhebung .....	41
2.2.3.1	Follow-up .....	41
2.3	Studiendesign und Datenanalyse .....	41
2.3.1	Studienaufbau .....	41
2.3.2	Endpunkte .....	42
2.3.3	Statistische Auswertung .....	42
3.	Ergebnisse .....	43
3.1	Basisdaten .....	43
3.2	Prozedurale Charakteristika .....	45
3.3	Klinische Kurz- und Langzeitergebnisse .....	48
3.3.1	Mortalität und kardiale Komplikationen .....	48
3.3.2	Echokardiographische Daten .....	51
3.3.3	Postinterventionelle Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherimplantationsraten .....	53
3.4	Überlebensvergleich von Patienten mit und ohne PPI .....	56
4.	Diskussion .....	58
4.1	Bedeutung der erhobenen Daten für den klinischen Alltag .....	59
4.2	Vergleich mit anderen Studien .....	60
4.3	Relevanz der periprozeduralen permanenten Schrittmacherimplantation nach Aortenklappentherapie und Koronarrevaskularisation .....	63
4.4	Alternative Behandlungsstrategien .....	67
4.5	Studienlimitationen und Ausblick .....	71
5.	Zusammenfassung .....	72
6.	Summary .....	73
7.	Literaturverzeichnis .....	74
8.	Publikationsverzeichnis .....	84

9. Danksagung .....85

## Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
AS	Aortenklappenstenose
AU	Agatston-Einheiten
AV-B	Atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BMI	Body-mass-index
CABG	( <i>engl. coronary artery bypass graft</i> ) Koronararterielle Bypassoperation
CCS	Canadian cardiovascular society
COPD	( <i>engl. Chronic obstructive pulmonary disease</i> ) Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
DAPT	Duale Plättchenaggregationshemmer
DES	Drug-eluting Stents
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESC	( <i>engl. european society of cardiology</i> ) Europäische Gesellschaft für Kardiologie
EACTS	( <i>engl. european association for cardio-thoracic surgery</i> ) Europäische Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie
EUROSCORE	Score des europäischen Systems zur Bewertung des operativen Risikos bei Herzoperationen
FFR	Fraktionelle Flussreserve
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICD	( <i>engl. implantable cardioverter-defibrillator</i> ) Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IDDM	Insulinabhängiger Diabetes-mellitus

iFR	instantaneous wave-free ratio
IQR	Interquartilsbereich
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	<i>(engl. left anterior descending)</i> Ramus interventricularis anterior
LCA	<i>(engl. left coronary artery)</i> A. coronaria sinistra
LIMA	<i>(engl. left internal mammary artery)</i> A. mammaria interna Sinistra
LSB	Linksschenkelblock
MACCE	<i>(engl. major adverse cardiac and cerebrovascular events)</i> Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen
MIDCAB	<i>(engl. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting)</i> Minimalinvasive koronararterielle Bypassoperation
MSCT	Multisclice-Computertomographie
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	<i>(engl. Off-Pump coronary artery bypass)</i> Off-pump koronararterielle Bypassoperation
PAP	<i>(engl. pulmonal arterial pressure)</i> Pulmonalarterieller Druck
PCI	<i>(engl. Percutaneous coronary intervention)</i> Perkutane Koronarintervention
PHT	<i>(engl. pressure half-time)</i> Druckhalbwertszeit
PMEA	Medianer Druckgradient
PMAX	Maximaler Druckgradient
PPI	Periprozedurale Schrittmacherimplantation
PPM	<i>(engl. patient prosthesis mismatch)</i> Fehlanpassung der Patientenprothese
PTCA	<i>(engl. percutaneous transluminal coronary angioplasty)</i> Ballonangioplastie
RCA	<i>(engl. right coronary artery)</i> A. coronaria dextra
RCX	Ramus Circumflexus

RIMA	( <i>engl. right internal mammary artery</i> ) A. mammaria interna dextra
RSB	Rechtsschenkelblock
SAVR	( <i>engl. surgical aortic valve replacement</i> ) Chirurgischer Aortenklappenersatz
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
STSSCORE	Score der Gesellschaft der Thoraxchirurgen
SYNTAXSCORE	Score of the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac Surgery
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiographie
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern
VMAX	Maximale Flussgeschwindigkeit
VSM	Vena saphena magna

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Druck-Volumen-Kurve bei Patienten mit AS
- Abbildung 2: Druck-Volumen-Kurve bei Patienten mit AI
- Abbildung 3: Entwicklung mechanischer und biologischer Aortenklappenprothesen
- Abbildung 4: Anzahl der isolierten TAVI und isolierten SAVR von 2012-2021
- Abbildung 5: Illustration von verschiedenen TAVI-Prothesen
- Abbildung 6: Foto der ballonexpandierenden Edwards SAPIEN-Stentklappe auf Edelstahlbasis und der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve-Bioprothese auf Nitinolbasis mit jeweiligen Einführungskathetern
- Abbildung 7: Illustration der transfemorale und transapikale TAVI
- Abbildung 8: Klassifikation der Koronararterien nach der AHA
- Abbildung 9: Überblick zur Indikationsstellung für eine Revaskularisation beim chronischen Koronarsyndrom
- Abbildung 10: Patientenkollektiv Übersicht
- Abbildung 11: Gesamtmortalität nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich
- Abbildung 12: MACCE bedingte Letalität nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich
- Abbildung 13: Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese innerhalb von 30 Tagen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich
- Abbildung 14: Druckgradient über der Aortenklappenprothese innerhalb von 30 Tagen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich
- Abbildung 15: Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Kurz- und Langzeitvergleich
- Abbildung 16: Freiheit von permanenten Herzschrittmachern nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich
- Abbildung 17: Überlebensvergleich der Patienten nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappentherapie mit PPI vs. ohne PPI
- Abbildung 18: Überlebensvergleich der Patienten mit PPI vs. ohne PPI in der SAVR + CABG Kohorte und der TAVI + PCI Kohorte
- Abbildung 19: Überblick zur Entscheidungsfindung zum therapeutischen Vorgehen bei isolierter KHK unter Berücksichtigung von minimalinvasiven Revaskularisationsstrategien

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Echokardiographische Einteilung der Schweregrade der AS

Tabelle 2: Therapieempfehlungen der ESC bei Patienten mit AS

Tabelle 3: Einstufung des Schweregrades der AI

Tabelle 4: Empfehlungen zur Wahl der Therapieart bei AS

Tabelle 5: Individuelle Einflussfaktoren zur Wahl des Therapieverfahrens

Tabelle 6: Empfehlungen zum Therapiezeitpunkt nach Risikoprofil beim NSTEMI

Tabelle 7: Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim chronischen  
Koronarsyndrom nach Indikationsstellung

Tabelle 8: Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim STEMI

Tabelle 9: Auflistung der Vor- und Nachteile bei zeitgleicher Intervention, bei PCI vor  
TAVI und PCI nach TAVI

Tabelle 10: Präoperative Patientenmerkmale vor und nach dem Propensity-Score-  
Matching

Tabelle 11: Operative Charakteristika der SAVR + CABG Kohorte

Tabelle 12: Prozedurale Charakteristika der TAVI + PCI Kohorte

Tabelle 13: Auftreten von kardialen Komplikationen im Langzeitvergleich nach SAVR  
+ CABG vs. nach TAVI + PCI im Vergleich

Tabelle 14: Art der neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen nach SAVR + CABG vs.  
TAVI + PCI im Kurz- und Langzeitvergleich

Tabelle 15: Schrittmacherimplantationsraten nach SAVR + CABG vs. nach TAVI +  
PCI im Kurz- und Langzeitvergleich

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund und Ziel der Arbeit

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Industrienationen (Deutscher Herzbericht, 2022).

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und die Aortenklappenstenose (AS) nehmen dabei den größten Anteil ein und treten aufgrund der identischen Risikofaktoren häufig gemeinsam auf (Deutscher Herzbericht, 2022). Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung nimmt auch die Prävalenz dieser Erkrankungen zu, was erhebliche Herausforderungen für das Gesundheitssystem darstellt (Deutscher Herzbericht, 2022). Das optimale therapeutische Management bei AS mit begleitender KHK ist weiterhin sehr umstritten.

Lange Zeit galt die kombinierte chirurgische Therapie mit dem offenen Ersatz der Aortenklappe (SAVR-*engl. surgical aortic valve replacement*) und der operativen Myokardrevaskularisation (CABG-*engl. coronary artery bypass graft*) als Therapie der Wahl. Mittlerweile bietet die minimal-invasive Behandlung mit Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) und perkutaner Koronarintervention (PCI) eine alternative kathetergestützte Option (Chakravarty et al., 2016). Die Anzahl von schnell implantierbaren perkutanen, kathetergestützten Aortenklappenprothesen hat in den letzten Jahren sehr stark zugenommen und einen Paradigmenwechsel in der Behandlung der schweren AS eingeleitet (Beckmann et al., 2022). In großen Studien wurden allerdings beim Vergleich zwischen SAVR und TAVI oftmals Patienten mit einer schweren KHK ausgeschlossen. Da zur Therapie der schweren AS mit begleitender KHK nur wenige Studiendaten vorliegen, gibt es hierzu keine klaren Empfehlungen in den Leitlinien (Vahanian et al., 2022).

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit lautet: Stellt der komplette perkutane Behandlungsweg mittels TAVI und PCI eine sichere Alternative zur chirurgischen Therapie dar?

Dabei wird untersucht, ob diese Strategie, trotz häufiger Kritikpunkte wie der erhöhten Notwendigkeit von periprozeduralen Schrittmacherimplantationen (PPI) bei neu auftretenden Blockbildern nach TAVI und der unklaren Langzeithaltbarkeit der Prothesen, eine geeignete Option für Patienten mit AS und KHK sein kann.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität der beiden Therapieoptionen in der patientengerechten Therapie der AS kombiniert mit einer KHK zu untersuchen. Hierfür werden die Kurz- und Langzeitergebnisse bis zu zehn Jahre nach der Therapie evaluiert und miteinander verglichen. Neben den klassischen Endpunkten wie Mortalität und kardialen Komplikationen wird insbesondere das Risiko der PPI und deren Einfluss auf die Langzeitergebnisse untersucht.

## 1.2 Erkrankungen der Aortenklappe

### 1.2.1 Aortenklappenvitien

Herzklappenerkrankungen betreffen schätzungsweise 2,5 % der US-Bevölkerung, wobei die Prävalenz nach dem 65. Lebensjahr deutlich ansteigt und bei über bei 75-Jährigen mehr als 10 % beträgt (Nkomo et al., 2006; Aluru et al., 2022). In westlichen Ländern machen erworbene Aortenklappenerkrankungen die häufigsten behandlungsbedürftigen Herzklappenvitien aus.

In einem landesweiten Register der schwedischen Bevölkerung zwischen 2003 bis 2010 wurde die Aortenklappenstenose mit einem Anteil von 47,2% als die häufigste Herzklappenerkrankung erfasst, gefolgt von der Mitralklappeninsuffizienz mit 24,2% und der Aortenklappeninsuffizienz (AI) mit 18% (Andell et al., 2017). Auch eine Kombination aus AI und AS tritt vermehrt auf. Bei 17,9% der Patienten mit AI lag ebenfalls eine AS vor, im Gegenzug wurde bei 6,8% der Patienten mit AS auch eine AI diagnostiziert (Andell et al., 2017).

#### 1.2.1.1 Aortenklappenstenose

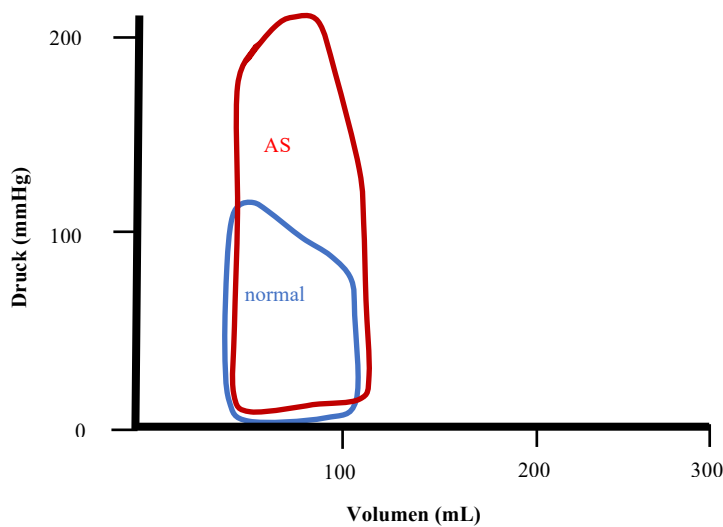
Die AS äußert sich als eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes auf Höhe der Aortenklappe.

Kalzifizierende Aortenklappenveränderungen sind die häufigste Ursache für eine AS (Iung et al., 2019; Kurtz et al., 2010; Pawade et al., 2015). Auch Rheumatisches Fieber, Endokarditis, angeborene Fehlbildungen sowie einige andere Erkrankungen können mit einer AS einhergehen, spielen jedoch in Industrienationen eine untergeordnete Rolle. Besonders anfällig für kalzifizierende AS sind Patienten mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe (Roberts et al., 2005; Iung et al., 2019).

Ein pathologischer Entzündungsprozess, bei dem sich Makrophagen, T-Lymphozyten und Lipoproteine an der Aortenklappe ansammeln, trägt zur Pathogenese der kalzifizierenden AS bei (O'Brien et al., 1996).

Durch den steigenden Ausflusswiderstand bei einer AS wird ein erhöhter Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens benötigt, um den verengten Ausflusstrakt zu überwinden. Die Einflüsse der AS auf die Druck-Volumen-Kurve lassen sich aus Abbildung 1 entnehmen.

**Abbildung 1:** Druck-Volumen-Kurve bei Patienten mit AS (Thomas et al., 1979)



Im Vergleich zur normalen Druck-Volumen-Kurve kann der systolische Spitzendruck im linken Ventrikel bei der AS auf mehr als doppelt so hohe Werte ansteigen. Je nach Schwere der AS kann die Ejektionsfraktion (EF) abnehmen und demnach das endsystolische Volumen steigen (Thomas et al., 1979).

Die Kompensationsmechanismen des Herzens lassen sich anhand des Laplace-Gesetzes für kugelförmige Organe ( $\sigma = P \times r / 2Th$ ), bei dem  $\sigma$  die Wandspannung,  $P$  der transmurale Druck,  $r$  der Radius des linken Ventrikels und  $Th$  die Wanddicke des linken Ventrikels darstellt, veranschaulichen (Carabello, 2013). Entsprechend des Laplace-Gesetzes gleicht das Herz die erhöhte transmurale Druckbelastung ( $P$ ) mit einer Zunahme der Wanddicke ( $Th$ ) durch die konzentrische Hypertrophie des Myokards aus. So wird die erhöhte Wandspannung ( $\sigma$ ) normalisiert und eine konstante EF gewährleistet (Carabello, 2013). Ist ein inadäquates Ausmaß der Myokardhypertrophie erreicht, können eine zu hohe Nachlast, eine chronische Ventrikeldilatation sowie eine verminderte Kontraktilität des

linken Ventrikels eine Einschränkung der EF bedingen (Carabello, 2013). Ebenfalls wird durch die zunehmende Steifigkeit der hypertrophierten Myozyten die diastolische Kammerfüllung des linken Ventrikels reduziert (Carabello, 2013).

Insbesondere bei erhöhten Belastungen kommt es aufgrund der Hypertrophie des Myokards zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und erhöhtem Sauerstoffbedarf, welches auch bei gesunden Koronararterien zu pektanginösen Beschwerden führen kann. Schwindel und Synkopen sind auf die verminderte Durchblutung des Gehirns zurückzuführen. In späteren Stadien führen die verminderte EF und die Minderversorgung des Herzens auch zu Symptomen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe und allgemeine Leistungsschwäche.

Auskultatorisch lässt sich die AS durch ein raues, spindelförmiges Systolikum mit Punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum rechts erkennen. Als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose wird die Echokardiographie verwendet. Echokardiographisch lässt sich die AS in verschiedene Schweregrade einteilen (Tabelle 1). Als Ergänzung kann mithilfe von Multislice-Computertomographie (MSCT) bei einer diskordanten echokardiografischen Schweregradbestimmung anhand des CT-Aortenklappen-Kalk-Scorings eine schwere AS erkannt werden. Bei einem Aortenklappen-Kalk-Scoring ab einem Schwellenwert von 1,275 Agatston-Einheiten (AU) bei Frauen beziehungsweise 2,065 AU bei Männern ist die Wahrscheinlichkeit einer schweren AS hoch (Clavel et al., 2013).

**Tabelle 1:** Echokardiographische Einteilung der Schweregrade der AS (Baumgartner et al., 2009)

Echokardiographische Einteilung der Schweregrade der AS				
	Aortenklappen- sklerose	Mild	Moderat	Schwer
Max. Aortenklappenflussgeschwindigkeit (Vmax), m/s	≤2,5	2,6- 2,9	3,0-4,0	>4,0
Mittlerer transvalvulärer Druckgradient (Pmean), mmHg	-	<20	20-40	>40
Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF), cm <sup>2</sup>	-	>1,5	1,0-1,5	<1,0

Wie viele vorausgegangene Studien zeigen, konnte anhand diagnostischer Parameter die Progredienz der Erkrankung bewiesen werden. Beispielsweise nimmt die Vmax um 0,1-0,14 m/s pro Jahr zu (Shang et al., 2021). Ebenfalls ist ein jährlicher mittlerer Anstieg des Pmean um 3-4 mmHg zu verzeichnen (Eveborn et al., 2013; Shang et al., 2021). Zudem verringert sich die AÖF pro Jahr um etwa 0,1 cm<sup>2</sup> (Faggiano et al., 1992).

Gewöhnlich ist die AS gekennzeichnet durch einen gutartigen Verlauf bei asymptomatischen Patienten, jedoch mit einem raschen Anstieg der Mortalitätsrate, sobald Symptome auftreten (Kelly et al., 1988). In neueren Studien konnte gezeigt werden, dass auch asymptomatische Patienten mit schwerer AS im Hinblick auf Sterblichkeit, akuten Myokardinfarkt (MI) und Schlaganfall von einem frühzeitigen operativen Eingriff profitieren (Banovic et al., 2022). Daher ist es wichtig, den richtigen Therapiezeitpunkt zu wählen, um die Mortalität entscheidend zu senken.

Medikamentös lässt sich die AS nicht behandeln. Als kurative Therapiemodalitäten kommen SAVR oder TAVI in Betracht. Die Therapieempfehlungen sind in Tabelle 2 aufgelistet. Ein gemeinsames Auftreten von AS und AI ist keine Seltenheit. Die Therapieempfehlung von Patienten mit kombinierten Aortenklappenventilen richtet sich dabei nach der dominierenden Pathologie (Zilberszac et al., 2013; Egbe et al., 2016; Vahanian et al., 2022).

**Tabelle 2:** Therapieempfehlungen der ESC bei Patienten mit AS (Vahanian et al., 2022; Baumgartner et al., 2009)

Therapieempfehlungen bei Patienten mit AS		
Empfehlungen	Empfehlungs-	Evidenz-

	<b>grad</b>	<b>grad</b>
<b>Symptomatische AS</b>		
Bei symptomatischen Patienten mit schwerer hochgradiger AS ist eine Intervention empfohlen (Pmean >40 mmHg, Vmax >4,0 m/s und AÖF ≤1cm <sup>2</sup> )	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS, mit niedriger Vmax, niedrigem Pmean, reduzierter EF und nachweislicher kontraktile Flussreserve ist eine Intervention empfohlen.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei symptomatischen Patienten mit AS mit niedriger Vmax, niedrigem Pmean und normaler EF sollte eine Intervention nach sorgfältiger Bestätigung der schweren AS in Betracht gezogen werden.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Bei symptomatischen Patienten mit AS mit niedriger Vmax, niedrigem Pmean und reduzierter EF ohne nachweisliche kontraktile Flussreserve sollte eine Intervention in Betracht gezogen werden, insbesondere wenn das CT-Kalzium-Scoring eine schwere AS bestätigt.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen ist eine Intervention nicht empfohlen, wenn die Intervention die Lebensqualität nicht verbessern oder das Überleben über ein Jahr wahrscheinlich nicht verlängern wird.	<b>III</b>	<b>C</b>
<b>Asymptomatische Patienten mit schwerer AS</b>		
Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) <50%), die keine andere Ursache hat, ist eine Intervention empfohlen.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest ist eine Intervention empfohlen.	<b>I</b>	<b>C</b>
Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion (LVEF <55%), die keine andere Ursache hat, sollte eine Intervention in Betracht gezogen werden.	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest, der einen anhaltenden Blutdruckabfall > 20mmHG zeigt, sollte ein Intervention in Betracht gezogen werden.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Bei Patienten mit normaler EF und keiner der oben genannten Auffälligkeiten im Belastungstest, sollte eine Intervention in Betracht gezogen werden, wenn das Interventionsrisiko gering ist und einer der folgenden Befunde vorliegt: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sehr schwere AS, definiert durch eine Vmax &gt;5 m/s oder Pmean ≥60mmHg</li> <li>– Schwere Klappenverkalkung und eine Vmax-Progressionsrate von ≥0,3m/s/Jahr</li> <li>– Deutlich erhöhte Werte (über dreimal so hoch wie der alters- und geschlechtsspezifische Normbereich) des B-Typ natriuretischen Peptids bei wiederholten Messungen ohne andere Erklärungen</li> </ul>	<b>IIa</b>	<b>B</b>

### 1.2.1.2 Aortenklappeninsuffizienz

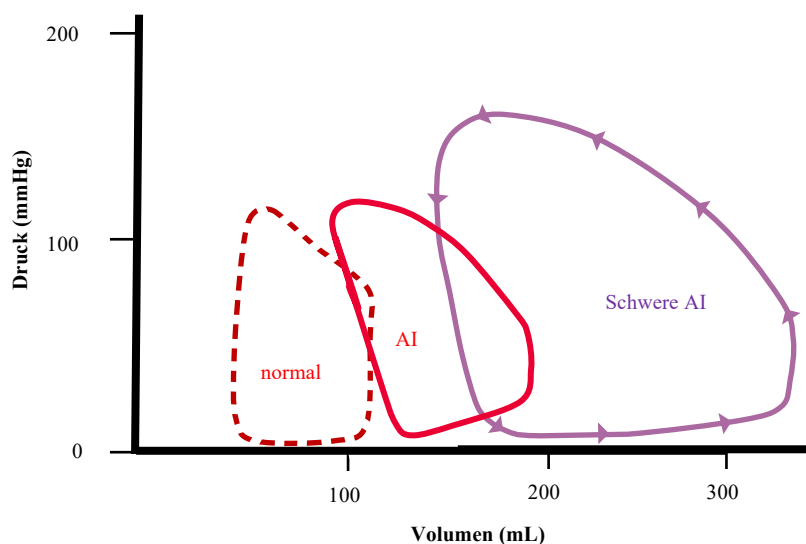
Die AI kann als akute oder als chronische Form auftreten (Jung, 2003). Eine akute AI kann sich nach Traumata, Aortendissektion oder am häufigsten nach infektiöser Endokarditis manifestieren (Vahanian et al., 2022). Kongenitale bikuspidale Aortenklappen sowie degenerative Erkrankungen, die zu einer ektatischen Erweiterung

des Aortenannulus führen, zählen in den Industrienationen zu den häufigsten Ursachen der chronischen AI (Iung et al., 2019; Iung, 2003).

Die AI ist definiert als eine Schlussunfähigkeit der Aortenklappe und einem damit verbundenen diastolischen Blutrückfluss aus der Aorta in den linken Ventrikel. Auf die erhöhte Vorlast reagiert das Herz nach dem Frank-Starling-Mechanismus, bei dem kompensatorisch die Kontraktionskraft erhöht wird, um das Schlagvolumen zu steigern (Frank, 1959).

Die Druck-Volumen-Kurven der AI in Abbildung 2 zeigen im Vergleich zur normalen Kurve erhöhte enddiastolische Volumina und je nach Schweregrad der AI auch erhöhte endsystolische Maxima, sobald die Kompensationsmechanismen erschöpft sind (Thomas et al., 1979).

**Abbildung 2:** Druck-Volumen-Kurve bei Patienten mit AI (Thomas et al., 1979)



Durch die chronische Volumenbelastung entwickelt sich eine exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Anfangs kann das Schlagvolumen dadurch stabil gehalten werden. Sind die Kompensationsmechanismen ausgeschöpft, führt die inadäquate Myokardhypertrophie zu einer reduzierten EF und schließlich zur Herzinsuffizienz (Thomas et al., 1979).

Durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des hypertrophierten Ventrikels und den verminderten koronaren Perfusionsdruck treten pektanginöse Beschwerden auf. Im Rahmen der linksventrikulären Dysfunktion treten auch Symptome wie Dyspnoe und allgemeine Abgeschlagenheit mit zunehmendem Leistungsabfall auf.

Auskultatorisch lässt sich ein holodiastolisches Descendo-Geräusch mit Punctum maximum auf Höhe des Erbpunktes feststellen. Typische klinische Zeichen sind Palpitationen und ein Pulsus celer et altus, der durch die erhöhte Blutdruckamplitude entsteht. Röntgenaufnahmen und das Echokardiogramm (EKG) zeigen Anzeichen einer Linksherzhypertrophie, wobei die Echokardiographie als Goldstandard zur Sicherung der Diagnose gilt. Die AI wird echokardiographisch in verschiedene Schweregrade eingeteilt (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Einstufung des Schweregrades der AI (Lancellotti et al., 2013; Vahanian et al., 2022)

Einstufung des Schweregrades der AI			
	Mild	Moderat	Schwer
Qualitativ			
Aortenklappenmorphologie	<b>Normal/abnormal</b>	<b>Normal/abnormal</b>	<b>Abnormal/großer Koaptationsdefekt/Prolaps (flail)</b>
Farbfluss des AI-Jets	<b>Klein in zentralen Jets</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Groß im zentralen Jet, variabel in exzentrischen Jets</b>
Continuous-Wave-Doppler (CW) Signal vom AI-Jet	<b>Unvollständig/schwach</b>	<b>Dicht</b>	<b>Dicht</b>
Umkehrung des diastolischen Flusses in der Aorta descendens	<b>Kurze protodiastolische Flussumkehr</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Holodiastolische Flussumkehr (enddiastolische Flussgeschwindigkeit über 20 cm/s)</b>
Umkehrung des diastolischen Flusses in der Aorta abdominalis	<b>Ausbleibend</b>	<b>Ausbleibend</b>	<b>Präsent</b>
Semiquantitativ			
Vena contracta (VC) breite (mm)	<b>&lt;3</b>	<b>3-6</b>	<b>&gt;6</b>
Druckhalbwegszeit (PHT) (ms)	<b>&gt;500</b>	<b>200-500</b>	<b>&lt;200</b>
Quantitativ			
Effektive Regurgitations-Öffnungs-Fläche (EROA) (mm <sup>2</sup> )	<b>&lt;10</b>	<b>10-30</b>	<b>&gt;30</b>
Regurgitationsvolumen (mL/Schlag)	<b>&lt;30</b>	<b>30-60</b>	<b>&gt;60</b>
Dilatation des linken Ventrikels	<b>Nein/ja</b>	<b>Nein/ja</b>	<b>Ja</b>

Medikamentös kann nur die Symptomatik verbessert werden, kurative Behandlungsoptionen erfolgen ausschließlich durch eine chirurgische oder interventionelle Aortenklappentherapie.

Anhand der Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC *engl. european society of cardiology*) 2021 ist bei Patienten mit einer signifikanten Erweiterung der Aorta ascendens ( $\geq 55$  mm), unabhängig vom Schweregrad der AI, eine chirurgische Therapie empfohlen. Auch bei symptomatischen Patienten mit schwerer AI sollte eine chirurgische Therapie erwogen werden (Vahanian et al., 2022). Darüber hinaus ist eine operative Therapie bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF  $< 50\%$ ) oder Dilatation des linken Ventrikels (Linksventrikulärer endsystolischer Diameter  $> 50$  mm oder linksventrikulärer enddiastolischer Diameter  $> 65$  mm) empfohlen (Vahanian et al., 2022). Für asymptomatische Patienten mit schwerer AI sind regelmäßige echokardiographische Kontrollen essenziell, um den Zeitpunkt für eine mögliche Therapie festzulegen (Vahanian et al., 2022).

### 1.3 Aortenklappentherapie

Sobald die Indikation zur Behandlung gestellt ist, gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, die Aortenklappenfunktionalität wiederherzustellen. Zur Wahl stehen die TAVI und die SAVR. Im Herzteam wird für jeden Patienten nach Abwägung von Risiken und Nutzen zwischen den beiden Therapiemöglichkeiten entschieden. Empfehlungs- und Evidenzgrade aus den ESC Leitlinien 2021 zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen sind in Tabelle 4 aufgelistet.

Zur präzisen Risikoabschätzung des einzelnen Patienten vor einer Operation können objektive Scores hilfreich sein. Zur Vorhersage der Mortalität von kardiochirurgischen Operationen wird das europäische System zur Bewertung des operativen Risikos bei Herzoperationen (EuroSCORE) verwendet. Die aktuelle Version, der EuroSCORE II, wird anhand verschiedener Patientenparametern berechnet<sup>1</sup> (Nashef et al., 2012). Auch der Score der Gesellschaft der Thoraxchirurgen (STS-SCORE) kalkuliert anhand individueller Faktoren das Mortalitätsrisiko.<sup>2</sup>

**Tabelle 4:** Empfehlungen zur Wahl der Therapieart bei AS (Vahanian et al., 2022)

Empfehlungen zur Wahl der Therapieart bei AS		
Empfehlungen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad

<sup>1</sup> Link zur Berechnung des EuroSCOREs: <http://euroscore.org/calc.html>

<sup>2</sup> Link zur Berechnung des STS-SCOREs: <https://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/calculate>

Aortenklappeninterventionen müssen in Herzklappenzentren durchgeführt werden, die ihr lokales Fachwissen und ihre Ergebnisdaten angeben, über aktive interventionelle Kardiologie und herzchirurgische Programme vor Ort verfügen und einen strukturierten kollaborativen Ansatz des Herzteams verfolgen	<b>I</b>	<b>C</b>
Die Entscheidung zwischen einem SAVR und einer TAVI muss auf einer sorgfältigen Bewertung der klinischen, anatomischen und verfahrenstechnischen Faktoren durch das Herzteam beruhen, wobei die Risiken und Vorteile jedes Ansatzes für einen einzelnen Patienten abzuwägen sind. Die Empfehlung des Herzteams sollte mit dem Patienten besprochen werden, der dann eine informierte Behandlungsentscheidung treffen kann.	<b>I</b>	<b>C</b>
Bei jüngeren Patienten mit niedrigem Operationsrisiko (<75 Jahren und STS-/EuroSCORE II <4) oder bei Patienten, die für eine transfemorale TAVI nicht geeignet sind, wird ein SAVR empfohlen.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei Patienten, die nicht für einen SAVR geeignet sind, bei älter als 75 Jahre sind oder ein erhöhtes Operationsrisiko haben (STS-/Euro-SCORE II > 8%) wird eine TAVI empfohlen.	<b>I</b>	<b>A</b>
TAVI und SAVR werden für die übrigen Patienten, je nach den individuellen klinischen, anatomischen und verfahrenstechnischen Merkmalen, empfohlen.	<b>I</b>	<b>B</b>
Bei Patienten, die inoperabel sind und für eine transfemorale TAVI nicht geeignet sind, kann eine nicht-transfemorale TAVI in Betracht gezogen werden.	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit symptomatischer schwerer AS, die dringlich eine größere nicht-kardiale Operation benötigen, kann eine Ballonvalvuloplastie als Überbrückung bis zur TAVI oder SAVR in Betracht gezogen werden.	<b>IIb</b>	<b>C</b>

### 1.3.1 Präinterventionelle Diagnostik

Vor jeder elektiven chirurgischen Aortenklappenoperation sollte diagnostisch eine Echokardiographie, ein Carotis-Doppler, eine Lungenfunktionsdiagnostik, eine EKG, eine Röntgen-Thorax Aufnahme oder eine Computertomographie (CT) des Thorax, eine Koronarangiographie oder eine Cardio-CT durchgeführt werden, um weitere Herzerkrankungen oder Anomalien zu erkennen und das Risiko der Operation mit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) einzuschätzen. Bei der TAVI wird, um die Klappengröße, die Klappenmorphologie und den Zugangsweg einzuschätzen, zusätzlich noch eine spezielle TAVI-CT präinterventionell durchgeführt.

Im Herzteam sollte dann nach genauer Risikoabschätzung evaluiert werden, welches Therapieverfahren (TAVI oder SAVR) gewählt wird. Klinische, anatomische und verfahrenstechnische Faktoren des einzelnen Patienten beeinflussen hierbei die Entscheidung (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Individuelle Einflussfaktoren zur Wahl des Therapieverfahrens (Vahanian et al., 2022)

Individuelle Einflussfaktoren zur Wahl des Therapieverfahrens		
	TAVI	SAVR
<b>Klinische Charakteristika</b>		
Niedriges Operationsrisiko	-	+
Hohes Operationsrisiko	+	-
Alter unter 75 Jahre	-	+
Alter über 75 Jahre	+	-
Frühere herzchirurgische Eingriffe (insbesondere intakte Koronararterien-Bypass-Transplantate, bei denen das Risiko einer Verletzung während einer erneuten Sternotomie besteht)	+	-
Schwere Gebrechlichkeit	+	-
Aktive oder vermutete Endokarditis	-	+
<b>Anatomische und verfahrenstechnische Faktoren</b>		
TAVI über transfemorale Zugänge durchführbar	+	-
Transfemorale Zugänge schwierig oder unmöglich und SAVR machbar/ Transfemorale Zugänge schwierig oder unmöglich und SAVR nicht ratsam	-/+	+/-
Folgen der Brustkorbbestrahlung	+	-
Porzellanaorta	+	-
Hohe Wahrscheinlichkeit einer schweren Fehlanpassung zwischen Patienten und Prothese	+	-
Schwere Brustkorbdeformation oder Skoliose	+	-
Abmessungen des Aortenrings, die für die verfügbaren TAVI-Prothesen nicht geeignet sind	-	+
Bikuspidale Aortenklappe	-	+
Klappenmorphologie, die für eine TAVI ungünstig ist	-	+
Thromben in der Aorta oder im LV	-	+

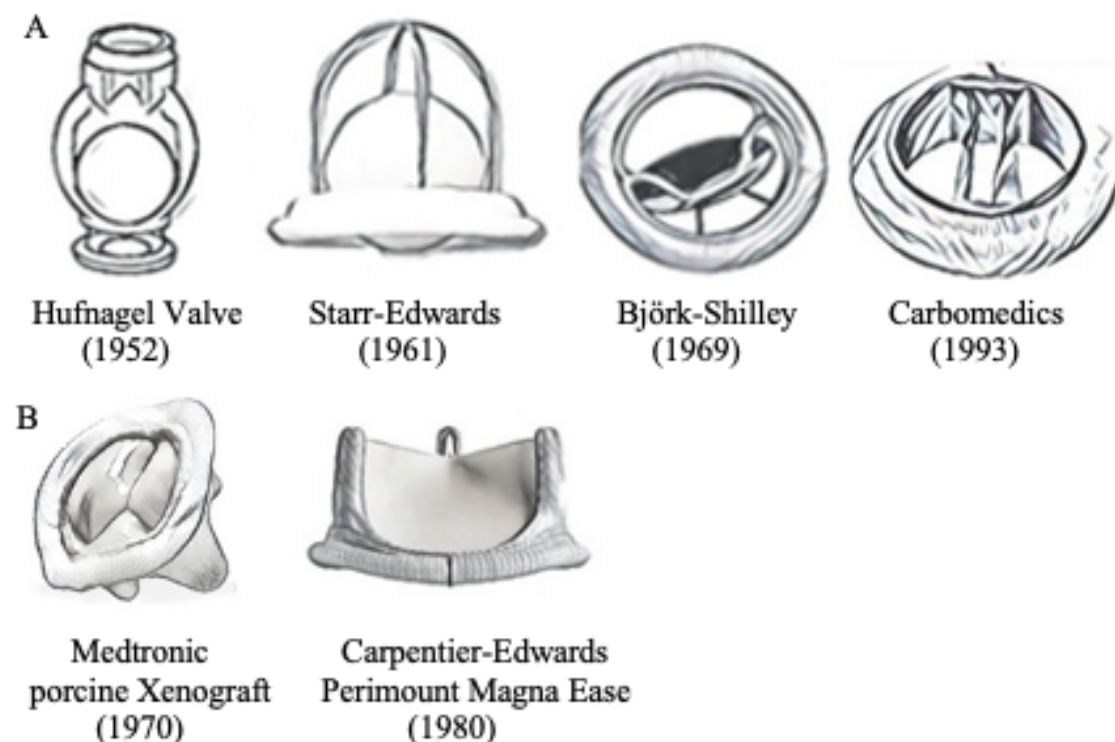
### 1.3.2 Geschichte der Aortenklappentherapie

Die erste Aortenklappenoperation wurde 1912 von Theodor Tuffier durchgeführt. Dieser Eingriff erfolgte am schlagenden Herzen noch vor der Entwicklung der HLM 1953 von

John Heysham Gibbon und den ersten kardioplegischen Lösungen in den 1950er Jahren. Dabei wurde versucht, die AS digital zu dilatieren, indem von außen die Wand der Aorta ascendens in die Aortenklappe eingestülpt wurde (Russo et al., 2017).

1952 konnte die erste Klappenprothese von Charles A. Hufnagel erfolgreich bei einem Patienten mit AI in heterotropher Position in die Aorta descendens implantiert werden (Hufnagel et al., 1976). Dabei wurde die Regurgitation mit Hilfe eines Kugelklappensystems deutlich verringert. Im Laufe der Jahre entwickelten sich chirurgische Klappenprothesensysteme immer weiter, wobei man grob zwischen zwei Klappentypen unterscheiden kann: mechanische und biologische Aortenklappenprothesen (Abbildung 3).

**Abbildung 3:** Entwicklung mechanischer (A) und biologischer Aortenklappenprothesen (B) (Russo et al., 2017).



Biologische Klappenprothesen haben den Vorteil, dass sie aufgrund ihres Materials (Rinderperikard oder Schweineaortenklappen) keine lebenslange Antikoagulation erfordern. Im Gegensatz dazu besteht bei mechanischen Klappen ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien, weshalb eine lebenslange Antikoagulationstherapie notwendig ist. Trotz dieser Therapie bleibt das Risiko für Thrombosen sowie für Gastrointestinal- und Hirnblutungen bestehen (Ziemer et al., 2010).

Die Lebensdauer der biologischen Klappenprothesen kann bis zu 25 Jahre betragen (Head et al., 2017). Durch die fehlende Abnutzung und Degeneration von mechanischen Klappenprothesen weisen sie eine längere Haltbarkeit als biologische Klappenprothesen auf. Bei jüngeren Menschen treten, aufgrund ihrer erhöhten immunologischen Reaktionsfähigkeit auf die Prothese, schneller Degenerationsprozesse an biologischen Klappenprothesen auf (Head et al., 2017). Deswegen gilt die Empfehlung bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren eine mechanische Klappe zu implantieren, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht oder Lebensstil bezogene Faktoren dagegensprechen (Vahanian et al., 2022).

In den 1980er Jahren wurden erstmals perkutane Ballonvalvuloplastie-Verfahren bei Patienten mit schwerer AS und einem zu hohen Operationsrisiko für eine SAVR durchgeführt (Bularga et al., 2020; Cribier et al., 1986). Die erste erfolgreiche TAVI wurde am 16. April 2002 in Rouen von Alain Cribier durchgeführt (García et al., 2024). In Deutschland wurde das Verfahren erstmals 2005 angewendet, zunächst nur bei multimorbiden Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands nicht für eine chirurgische Therapie geeignet waren (Sack et al., 2005).

Mittlerweile belegen Studien, dass die TAVI in vielen Patientengruppen eine vielversprechende Alternative zur SAVR darstellt. Seit 2017 werden mehr isolierte TAVIs als isolierte SAVRs durchgeführt (Beckmann et al., 2022).

### 1.3.3 Chirurgische Aortenklappentherapie

Im Jahr 2021 wurden 7 523 isolierte SAVR in Deutschland durchgeführt (Beckmann et al., 2022).

Der Zugangsweg für die isolierte Aortenklappenoperation erfolgt in der Regel durch eine partielle oder komplette Sternotomie. Beide Verfahren zeigen vergleichbare Langzeitergebnisse (Shneider et al., 2020). Nach Anschluss an die HLM und der kardioplegischen Ruhigstellung des Herzens wird die Aorta ascendens quer inzidiert. Anschließend wird die Aortenklappe inspiziert und entschieden, ob eine Rekonstruktion oder ein Aortenklappenersatz erfolgen soll.

Bei AS liegen in der Regel schwere, irreversible degenerative Prozesse an den Klappentaschen und am Anulus vor, sodass bei einer AS meistens keine Rekonstruktionsverfahren zur Wiederherstellung der Klappenfunktion in Betracht

kommen. Vorwiegend finden rekonstruierende Verfahren bei AI mit erhöhter Chance auf ein langanhaltendes Rekonstruktionsergebnis und bei Kindern mit kongenitalen Klappenschäden Anwendung (Yacoub et al., 2004).

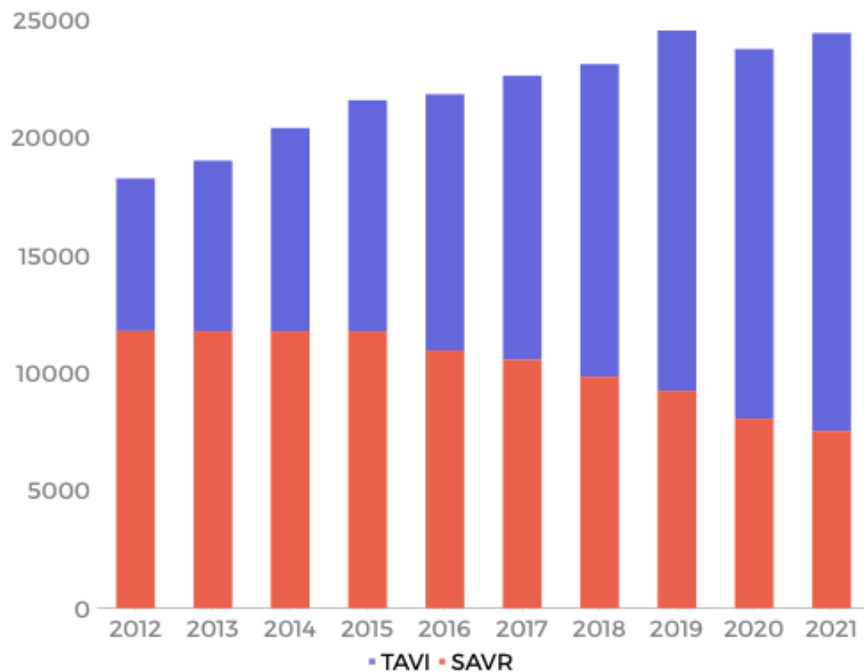
Beim chirurgischen Aortenklappenersatz wird nach vollständiger Entfernung der alten Klappe eine biologische oder mechanische Klappenprothese eingesetzt und per transösophagealer Echokardiographie (TEE) die Funktionalität intraoperativ kontrolliert. Die Klappenfunktion sollte postoperativ innerhalb von 30 Tagen und danach jährlich kontrolliert und mögliche Thromben oder Endokarditisherde ausgeschlossen werden (Vahanian et al., 2022).

Wesentliche Risiken und Komplikationen nach einer SAVR sind Infektionen, Herzrhythmusstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder MI, Thoraxinstabilität und akutes Nierenversagen. Die Sterberate ein Jahr nach einer SAVR liegt zwischen drei und vier Prozent (Kolte et al., 2019). Das chirurgische Verfahren hat den Vorteil, dass andere Vitien oder strukturelle Schäden am Herzen oder der Aorta im selben Eingriff mitbehandelt werden können. Außerdem ist die Gesamtmortalität im Langzeit-Follow-up nach einem SAVR geringer als nach einer TAVI (Park et al., 2023; Zhang et al., 2021).

#### 1.3.4 Transkatheter-Aortenklappenintervention

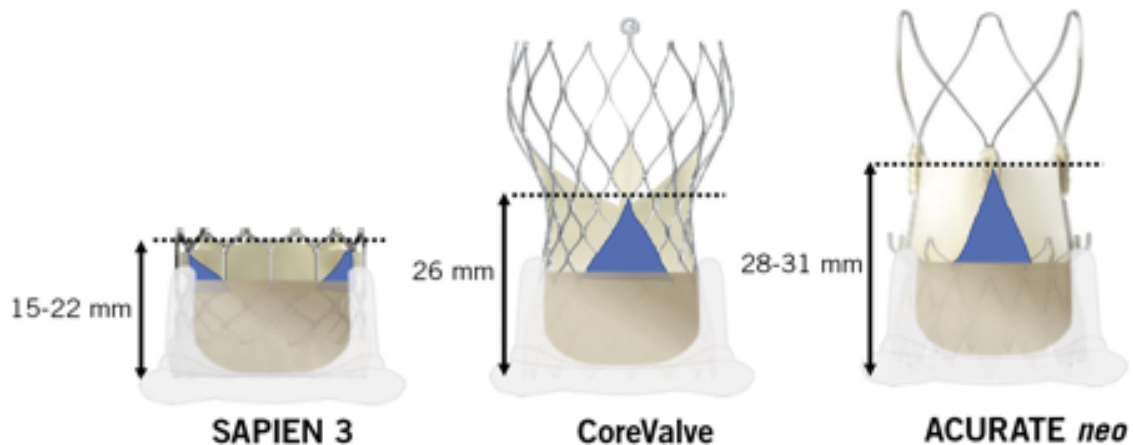
Der Anteil von TAVI an isolierten Aortenklappenersatzverfahren hat sich in den letzten 10 Jahren von 35,5% im Jahr 2012 auf 69,2% im Jahr 2021 fast verdoppelt (Abbildung 4) (Beckmann et al., 2022). Insgesamt wurden im Jahr 2021 16 903 TAVIs in Deutschland durchgeführt (Beckmann et al., 2022).

**Abbildung 4:** Anzahl der isolierten TAVI und isolierten SAVR von 2012-2021  
(Beckmann et al., 2022)



TAVI-Klappen bestehen aus biologischem Gewebe, das entweder von Schweinen (porcine Klappen) oder Rindern (bovine Klappen) stammt. Abbildung 5 zeigt Illustrationen von den aktuell gebräuchlichen TAVI-Prothesen. Die biologischen Klappen sind „gecrimpt“ (zusammengefaltet) auf einem metallischen Stent befestigt, der als Gerüst dient, um die Klappe zu stützen und in die richtige Position zu bringen (Baumgartner et al., 2017).

**Abbildung 5:** Illustration von verschiedenen TAVI-Prothesen (Tarantini et al., 2021)



Es wird zwischen zwei Prothesensystemen unterschieden: den selbstexpandierenden und den ballonexpandierenden Klappensystemen (Abbildung 6). Die selbstexpandierenden Klappensysteme entfalten sich nach korrekter Positionierung am Aortenklappenannulus selbstständig. Im Gegensatz dazu wird bei ballonexpandierenden Klappensystemen die verengte Aortenklappe zunächst durch einen Ballon vorgedehnt, um die Prothese anschließend in die gewünschte Position zu bringen.

Bei selbstexpandierenden Klappensystemen ist der Formgedächtnis-Effekt von Nitinol entscheidend. Die Materialeigenschaft ermöglicht es, dass die zuvor gecrimpte Prothese, nach Erwärmung auf eine bestimmte Temperatur, ihre ursprüngliche Form in korrekter Positionierung im Körper entfaltet kann (Baumgartner et al., 2017; Stoeckel et al., 2004). Die postinterventionellen Komplikationsraten sowie die 1-Jahres-Morbiditäts- und Mortalitätsraten sind bei beiden Klappensystemen vergleichbar (Paitazoglou et al., 2021). Für eine TAVI ist keine Vollnarkose notwendig. Sie wird in Analgosedierung oder sogar nur unter örtlicher Betäubung am wachen, spontanatmenden Patienten durchgeführt. Auch eine HLM ist nicht notwendig, da die Intervention transarteriell am schlagenden Herz durchgeführt wird. Aus Sicherheitsgründen wird jedoch eine HLM bereitgestellt (Standby).

**Abbildung 6:** Foto der ballonexpandierenden Edwards SAPIEN-Stentklappe auf Edelstahlbasis (oben) und der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve-Bioprothese auf Nitinolbasis (unten) mit jeweiligen Einführungskathetern (Kahlert et al., 2010)



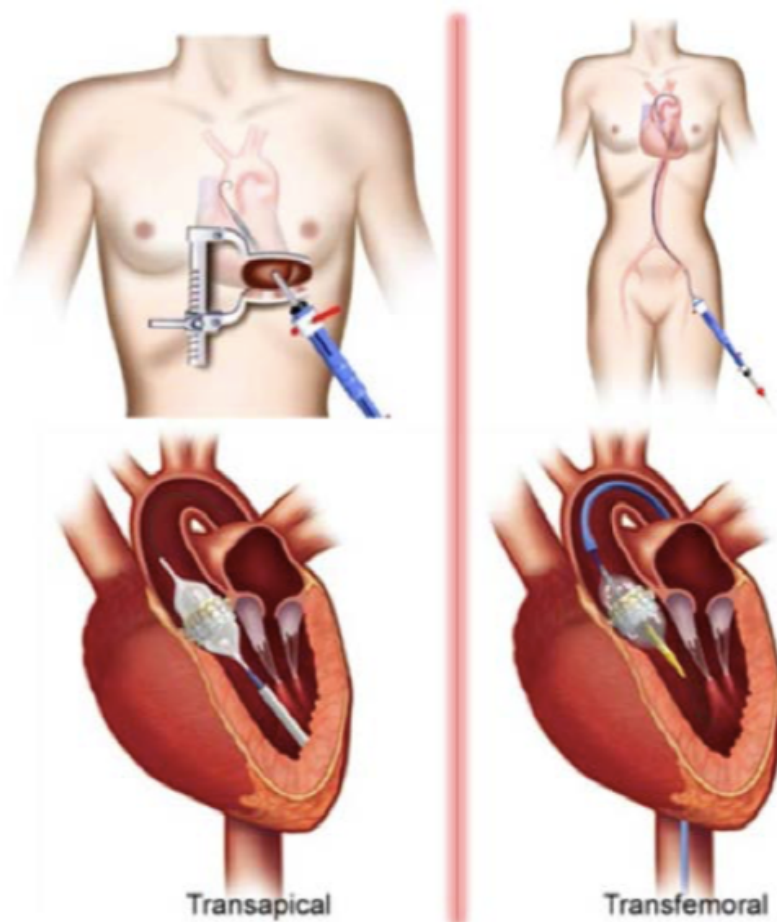
Zugangswege können je nach Gefäßzustand retrograd transfemorale, aortal, in seltenen Fällen auch subclavial oder antegrad transapikal sein. Aufgrund der geringeren Sterblichkeits- und Komplikationsraten bei einer transfemorale-TAVI gegenüber einer transapikale-TAVI sollte grundsätzlich, sofern es der Gefäßstatus erlaubt, ein transfemorale Zugangsweg bevorzugt werden (Kumar et al., 2018).

Da in den Anfangsjahren von TAVI aufgrund des größeren Durchmessers der Katheterschleusen der transfemorale oft nicht möglich war, wurde der transapikale Zugang bevorzugt (Baumgartner et al., 2017; Smith et al., 2011). Moderne TAVI-Systeme sind mittlerweile mit kleineren Schleusen ausgestattet, was es möglich macht, den Eingriff bei fast allen Patienten über den transfemorale Zugang durchzuführen (Baumgartner et al., 2017; Smith et al., 2011). 2021 wurden nur fünf Prozent der TAVI in Deutschland über einen transapikale Zugang implantiert (Beckmann et al., 2022). Hierbei erstreckt sich der Zugang über eine linkslaterale Minithorakotomie, bei der nach Freilegen und Punktion des linksventrikulären Apex die in den Katheter gespannte Ersatzklappe unter Röntgenkontrolle über den linken Ventrikel in Aortenklappenposition eingeführt wird (Abbildung 7). Beim transfemorale Zugang wird die kathetergestützte

Aortenklappe perkutan nach Punktion der Leistenarterie in Sledingertechnik unter ständiger Röntgenkontrolle in Aortenposition vorgeschoben (Abbildung 7). Das Herz kann durch einen passageren Schrittmacher kurzzeitig so schnell stimuliert werden, dass kein Auswurf mehr erfolgt (*sog. rapid pacing*), um eine exakte Positionierung der Aortenklappenprothese zu gewährleisten.

**Abbildung 7:** Illustration der transfemorale und transapikale TAVI

Aus <http://www.isarherzzentrum.de/> und <http://oregon.providence.org/> 20.10.2023



Wesentliche Risiken und Komplikationen der TAVI sind Herzrhythmusstörungen mit Folge einer permanenten Schrittmacherimplantation, schwere paravalvuläre Lecks, kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall, MI, Koronarobstruktion oder Gefäßblutungen und akutes Nierenversagen (Hamm et al., 2014). Die Mortalität im Krankenhaus nach einer TAVI liegt im Bereich von zwei Prozent (Kolte et al., 2019).

## 1.4 Koronare Herzerkrankung

Die KHK ist in Deutschland die häufigste Todesursache (Robert Koch-Institut, 2017). Besonders bei Menschen über 75 Jahren hat sie mit einer Prävalenz von 16 % bei Frauen und 24 % bei Männern einen hohen Anteil an behandlungsbedürftigen Erkrankungen (Robert Koch-Institut, 2017).

Die KHK ist durch die Manifestation der systemischen arteriosklerotischen Erkrankung an den Herzkranzgefäßen gekennzeichnet. Ähnlich wie auch bei der AS spielt ein pathologischer Entzündungsprozess eine wichtige Rolle bei der Entstehung der KHK. Dabei führt eine Funktionsstörung des Endothels zu Entzündungen in der Intima der Koronararterien, welche zur Bildung von fettigen Ablagerungen führt. Diese entwickeln sich schließlich zu Plaques mit einer fibrösen Kappe (Libby et al., 2005). Diese Plaques verursachen blutflusslimitierende Stenosierungen, welche zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard führen und schließlich eine Koronarinsuffizienz zur Folge haben.

Bedeutende Risikofaktoren für eine KHK sind arterielle Hypertonie, Rauchen, Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes mellitus, männliches Geschlecht, körperliche Inaktivität und genetische Prädisposition (Ziemer et al., 2010; Knuuti et al., 2020).

Leitsymptom der KHK ist die Angina pectoris (AP). Die KHK kann allerdings auch lange asymptomatisch bleiben. Die AP ist definiert als anfallsartiges Engegefühl in der Brust, hervorgerufen durch Sauerstoffmangel des Myokards. Hierbei wird zwischen stabiler und instabiler AP unterschieden. Bei der stabilen AP ist die Symptomatik reproduzierbar bei Belastung und ohne Progredienz. Außerdem spricht sie auf Nitroglyceringabe an. Im Gegensatz dazu hält die instabile AP länger an und bessert sich häufig nicht nach Nitroglyceringabe. Charakteristisch ist, dass die instabile AP auch in Ruhe auftritt und progredient sein kann (Knuuti et al., 2020). Die Schmerzen bei der AP können von typischerweise retrosternal auch in die Arme, den Kiefer oder den Oberbauch ausstrahlen und von weiteren Symptomen wie Dyspnoe, Schweißausbrüchen und Angst begleitet werden. Bei Frauen, Diabetikern und älteren Menschen kann die Symptomatik sich oft auch durch untypische Symptome, wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder plötzlichen Leistungsabfall äußern (Knuuti et al., 2020).

Die Canadian Cardiovascular Society (CCS) hat eine Klassifizierung zur Schweregradeinteilung der AP-Beschwerden entworfen (CCS-Score). Dabei wird die Ausprägung der AP von Grad 0 bis Grad IV eingestuft: Grad 0 keine AP-Symptomatik, Grad I Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung, Grad II Beschwerden bei moderater körperlicher Belastung, Grad III Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung und Grad IV Beschwerdesymptomatik in Ruhe (Campeau, 2002; Knuuti et al., 2020).

Die KHK lässt sich klinisch in chronisches Koronarsyndrom und akutes Koronarsyndrom (ACS) einteilen. Beim chronischen Koronarsyndrom nimmt die Erkrankung typischerweise einen chronisch progredienten Verlauf über Jahre mit dem Leitsymptom einer stabilen AP. Das chronische Koronarsyndrom kann lange stabil verlaufen. Es besteht jedoch die Gefahr, dass es jederzeit instabil werden kann, typischerweise durch ein akutes thrombotisches Ereignis aufgrund einer Plaqueruptur in den Koronararterien, was zu einem akuten MI führt. Das ACS beinhaltet die instabile AP, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und den ST-Hebungsinfarkt (STEMI). Bestehen Beschwerden in Ruhe und die Troponinwerte sind nicht erhöht, so liegt eine instabile AP vor, diese kann jedoch auch in einen MI übergehen (Byrne et al., 2023). Bei erhöhten Troponinwerten wird je nach EKG zwischen einem NSTEMI und STEMI unterschieden. Die genaue Unterscheidung ist wichtig, um die Dringlichkeit und Art der Behandlung und Diagnostik einzuschätzen (Byrne et al., 2023).

Zur Basis der noninvasiven Diagnostik der KHK gehört das Ruhe-EKG, das Belastungs-EKG sowie die Echokardiographie (ggf. auch unter Belastung). Diese Basisdiagnostik kann bei Bedarf durch Langzeit-EKG, Kardio-CT, Kardio-Magnetresonanztomographie (MRT), Myokard-Szintigraphie ergänzt werden. Die Koronarangiographie kann sowohl als invasives diagnostisches Verfahren als auch zur therapeutischen Anwendung im Rahmen einer PCI zu Therapiezielen eingesetzt werden. Primär erfolgt die Diagnostik der KHK noninvasiv. Erst wenn die noninvasiven Tests den Verdacht einer KHK erhärten, sollte eine diagnostische Koronarangiographie erfolgen, da die diagnostische Koronarangiographie mit Risiken verbunden ist. Die wichtigsten Risiken der Koronarangiographie umfassen Blutungen an der Punktionsstelle, vaskuläre Komplikationen sowie allergische Reaktionen auf das verwendete Kontrastmittel. Zudem können Nierenfunktionsstörungen und Herzrhythmusstörungen auftreten, die

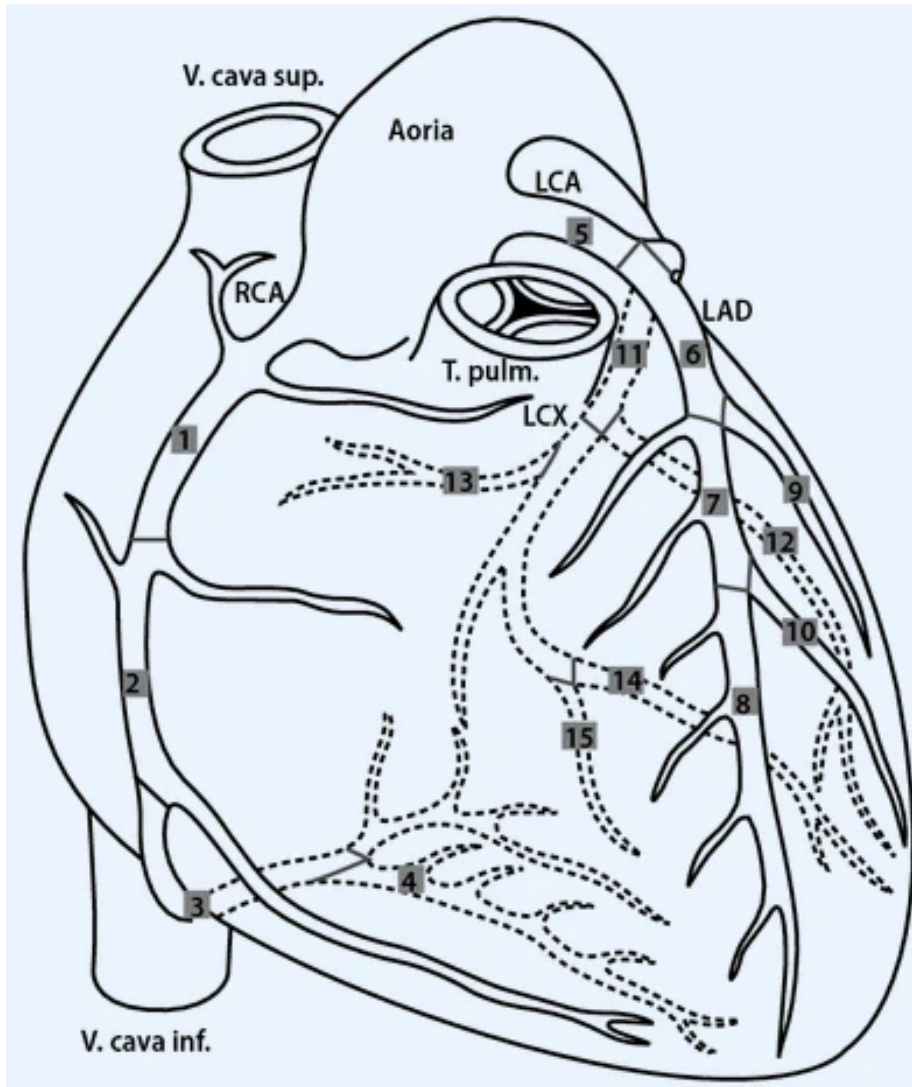
insbesondere bei Hochrisikopatienten signifikante Folgen haben können (Helgason et al., 2018; Numasawa et al., 2017). Das zusammengesetzte Risiko für Tod, MI oder Schlaganfall liegt bei 0,1-0,2 % (Knuuti et al., 2020). Eine primäre diagnostische Koronarangiographie ohne vorherige noninvasive Diagnostik kann dennoch bei Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit für eine KHK und Symptomen, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, oder bei Patienten mit typischer AP bei geringer Belastung und einer ersten klinischen Beurteilung, die auf ein hohes Ereignisrisiko hinweist, sinnvoll sein, um Läsionen zu identifizieren, die einer Revaskularisierung zugänglich sind (Empfehlungsgrad IB) (Knuuti et al., 2020).

Das Ausmaß und die Schwere der KHK kann anhand der betroffenen Koronargefäße und Stromgebiete klassifiziert werden. Klinisch wird hierbei zwischen drei Hauptgefäßen unterschieden: der Arteria (A.) coronaria dextra (RCA) und zwei Ästen von der A. coronaria sinistra (LCA), der Ramus interventricularis anterior (RIVA) und der Ramus circumflexus (RCX). Dementsprechend kann zwischen einer Ein-, Zwei-, Dreigefäßerkrankung und einer Hauptstammstenose, bei der der proximale Anteil der LCA betroffen ist, unterschieden werden. Gemäß der Einteilung der American Heart Association (AHA) sind die Koronararterien zur Standardisierung der Lokalisation von pathologischen Veränderungen in 15 Segmente unter fortlaufenden Nummern eingeteilt (Austen et al., 1975; Busch et al., 2007).

Die AHA-Klassifikation der Koronarstenosen differenziert anhand der Lumeneinengung der betroffenen Gefäße in der Koronarangiographie zwischen geringgradigen (25-50%), intermediären (50-75%) und hochgradigen Stenosen (>75%) (Bonzel et al., 2008). Die visuelle Beurteilung von Koronarstenosen mittels Koronarangiographie kann insbesondere bei intermediären Stenosen unzureichend sein, da häufig eine erhebliche Diskrepanz zwischen dieser Einschätzung und der tatsächlichen hämodynamischen Relevanz besteht (Vrints et al., 2024). Studien wie FAME 1, FAME 2 und DEFINE-FLAIR zeigen, dass Messungen der Fraktionellen Flussreserve (FFR) oder des instantaneous wave-free ratio (iFR) eine präzisere Bestimmung der hämodynamischen Relevanz ermöglichen (Vrints et al., 2024; Doenst et al., 2022). Aktuelle Leitlinien der ESC empfehlen, dass ab einem Schwellenwert von  $\geq 40\%$  Koronarstenose bei größeren Koronargefäßen eine funktionelle Beurteilung erfolgen sollte (Vrints et al., 2024). Eine

hämodynamisch relevante Koronarstenose wird durch eine FFR von  $\leq 0,80$  oder eine iFR von  $\leq 0,89$  definiert (Vrints et al., 2024).

**Abbildung 8:** Klassifikation der Koronararterien nach der AHA (Busch et al., 2007)



Die Therapie der KHK fußt auf vier Säulen: der nicht medikamentösen Risikooptimierung, der medikamentösen Therapie sowie der perkutanen Katheter Intervention (PCI) und der operativen Revaskularisation (CABG). Ob eine konservative Therapie, eine PCI oder eine CABG zu bevorzugen ist, sollte vom Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlungsstrategien abhängen und eine Revaskularisation nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Nicht medikamentös kann die KHK in Form der Sekundärprävention mit Reduktion von Risikofaktoren durch Lebensstiländerungen, wie beispielsweise Gewichtsreduktion, diätische Maßnahmen, Nikotinkarenz und moderatem Ausdauertraining therapiert

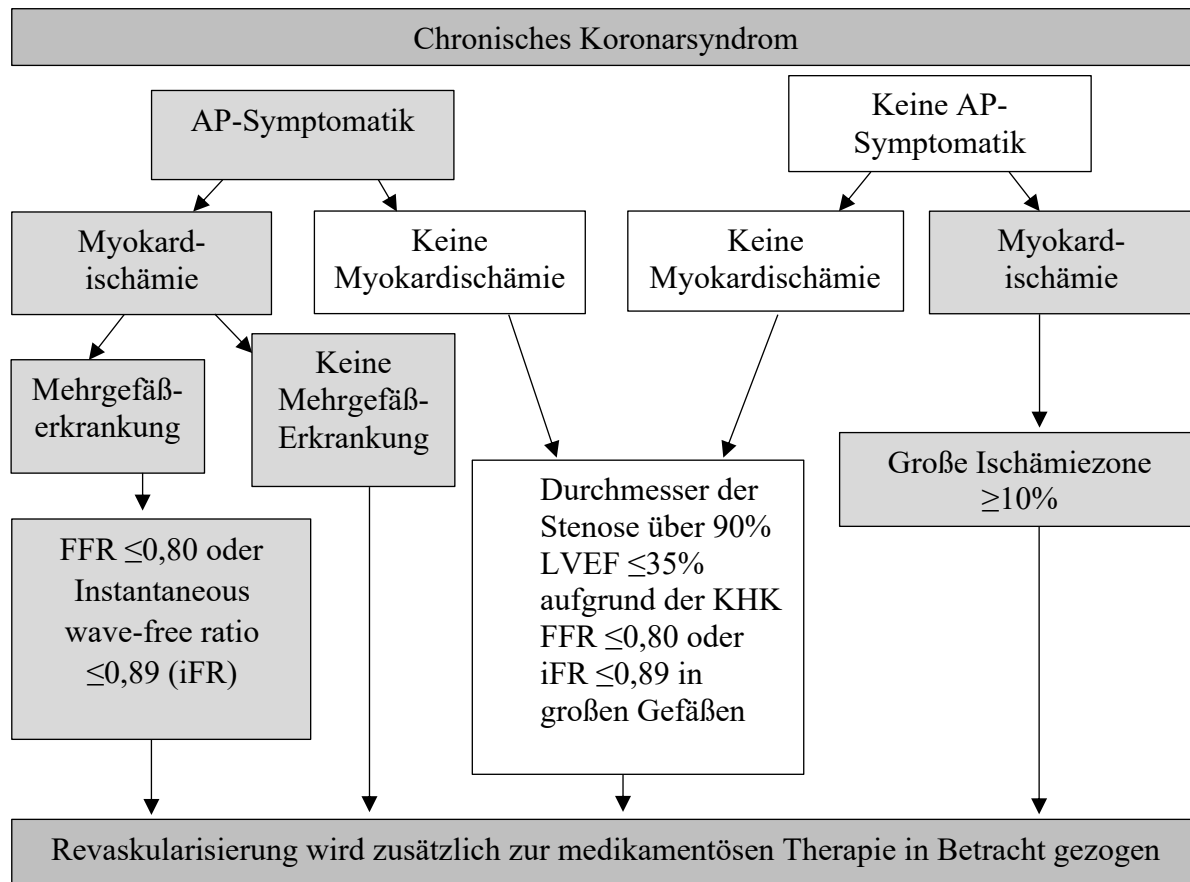
werden (Piepoli et al., 2016; Knuuti et al., 2020). Diese Therapiemaßnahmen sollten in jedem Fall auch zusätzlich zur medikamentösen Therapie und zur Revaskularisation erfolgen, um kardiovaskuläre Ereignisse vorzubeugen (Chow et al., 2010).

Medikamentös wird die KHK je nach Krankheitsbild der Patienten mit Thrombozytenaggregationshemmern, Cholesterinsenkern sowie bei arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus mit Antihypertensiva und Antidiabetiker behandelt. Dies geschieht auch immer flankierend nach interventioneller oder chirurgischer Therapie (Byrne et al., 2023; Knuuti et al., 2020). Um eine akute Linderung der AP-Symptomatik zu erreichen, können schnell wirksame Nitroglycerin-Präparate verwendet werden (Byrne et al., 2023).

Eine Revaskularisation durch eine PCI oder eine CABG kann die AP wirksam lindern und die körperliche Belastbarkeit sowie die Lebensqualität im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie verbessern (Knuuti et al., 2020). Ein Überblick zur Indikationsstellung für eine Revaskularisation beim chronischen Koronarsyndrom wird in Abbildung 9 dargestellt.

Beim ACS ist die Indikation zur Revaskularisation dringender zu stellen, um noch so viel Myokard wie möglich vor einer irreversiblen Schädigung zu bewahren. Ein STEMI sollte sofort behandelt werden, beim NSTEMI sollte die Revaskularisation innerhalb der nächsten zwei bis 72 Stunden erfolgen und bei der instabilen AP sollte je nach Risikoprofil innerhalb der nächsten zwei bis sechs Wochen therapiert werden (Sousa-Uva et al., 2019). Die Empfehlung zum Zeitpunkt der Intervention beim NSTEMI hängt vom Risikoprofil der Patienten ab (Tabelle 6).

**Abbildung 9:** Überblick zur Indikationsstellung für eine Revaskularisation beim chronischen Koronarsyndrom (Knuuti et al., 2020)



**Tabelle 6:** Empfehlungen zum Therapiezeitpunkt nach Risikoprofil beim NSTEMI (Sousa-Uva et al., 2019)

Empfehlungen zum Therapiezeitpunkt nach Risikoprofil Beim NSTEMI	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Dringende Koronarangiographie (< 2 Stunden) bei Patienten mit sehr hohem Risikoprofil (hämodynamische Instabilität oder kardiogener Schock, wiederkehrender/bleibende medikamentenresistente AP-Symptomatik, lebensbedrohliche Arrhythmien oder Herzstillstand, akutes Herzversagen, wiederkehrende dynamische ST-T-Wellen Veränderung, mechanische Komplikationen des MI)	I	C
Frühzeitige Koronarangiographie (<24 Stunden) bei Patienten mit hohem Risikoprofil (Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Score $\geq$ 140, wechselnde ST/T-Wellenänderungen mit oder ohne Symptomatik und gesicherte Diagnose eines NSTEMI auf der Grundlage von kardialen Troponin)	I	A
Koronarangiographie (<72 Stunden) bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz LVEF <40%, vorheriger Myokardinfarkt oder PCI/CABG, GRACE Score zwischen 90 und 140 oder wiederkehrende Symptome und non-invasive Feststellung der Ischämie)	I	A

## 1.5 Koronarrevaskularisation

Ist die Indikation zur Revaskularisation gestellt, stehen zwei verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Wahl: die PCI und die CABG.

Dabei unterscheidet sich der Behandlungsmechanismus der beiden Therapien. Bei der CABG können größere Areale der KHK überbrückt werden, indem kollaterale Gefäße über die gesamte Länge der Läsionen angeschlossen werden. Im Gegensatz dazu behandelt die PCI ausschließlich flusslimitierende Läsionen, um eine Reperfusion sicherzustellen (Doenst et al., 2022). Dementsprechend ist das Behandlungskonzept der CABG nicht nur als reine Revaskularisation mit dem Ziel einer Reperfusion, wie es bei der PCI der Fall ist, sondern als chirurgische Kollateralisierung mit dem Effekt einer Infarktprävention zu sehen (Doenst et al., 2022).

Zwischen den beiden Verfahren muss in einem Herzteam je nach Risiken und Nutzen für jeden Patienten entschieden werden. Zur genauen Risikoabschätzung der Operation können objektive Scores, die individuell für jeden Patienten berechnet werden, helfen.

Neben dem EuroSCORE II und dem STS-SCORE wurde im Rahmen der Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Studie der SYNTAX-Score entwickelt, um die Komplexität einer KHK zu beschreiben<sup>3</sup> (Sianos et al., 2005).

Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim chronischen Koronarsyndrom nach Indikationsstellung sind in Tabelle 7 aufgezeigt. Bei Patienten mit einem NSTEMI zeichnet sich eine frühzeitige invasive Therapie gegenüber einem konservativen Therapieansatz mit einer deutlichen Verbesserung im Langzeitüberleben und weniger weiteren kardiovaskulären Ereignissen aus (Bavry et al., 2006). Es wird empfohlen, die Wahl der Revaskularisationsart beim NSTEMI auf Grundsätzen der Empfehlungen der Revaskularisationsart beim chronischen Koronarsyndrom zu stützen (Sousa-Uva et al., 2019). Dabei sollte neben dem Ausmaß der Erkrankung auch das klinische Bild sowie die Komorbiditäten berücksichtigt werden.

---

<sup>3</sup> Link zur Berechnung des SYNTAX-SCOREs: <http://www.syntaxscore.com>

**Tabelle 7:** Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim chronischen Koronarsyndrom nach Indikationsstellung (Sousa-Uva et al., 2019)

Ausmaß des chronischen Koronarsyndroms	CABG		PCI	
	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eingefäßerkrankung				
Ohne proximaler LAD Stenose	IIb	C	I	C
Mit proximaler LAD Stenose	I	A	I	A
Zweigefäßerkrankung				
Ohne proximaler LAD Stenose	IIb	C	I	C
Mit proximaler LAD Stenose	I	B	I	C
Hauptstammstenose				
Hauptstammstenose mit niedrigem SYNTAX-Score (0-22)	I	A	I	A
Hauptstammstenose mit intermediärem SYNTAX-Score (23-32)	I	A	IIa	A
Hauptstammstenose mit hohem SYNTAX-Score ( $\geq 33$ )	I	A	III	B
Dreigefäßerkrankung ohne Diabetes mellitus				
Dreigefäßerkrankung mit niedrigem SYNTAX-Score (0-22)	I	A	I	A
Dreigefäßerkrankung mit intermediärem oder hohem SYNTAX-Score ( $>22$ )	I	A	III	A
Dreigefäßerkrankung mit Diabetes mellitus				
Dreigefäßerkrankung mit niedrigem SYNTAX-Score (0-22)	I	A	IIb	A
Dreigefäßerkrankung mit intermediärem oder hohem SYNTAX-Score ( $>22$ )	I	A	III	A

Die Therapie der Wahl bei einem STEMI ist die PCI, sofern sie innerhalb von 120 Minuten nach Eintreten des STEMI durchführbar ist. Ist die PCI in der Zeit nicht möglich, sollte eine medikamentöse Fibrinolyse erfolgen (Ibanez et al., 2018). Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim STEMI sind in Tabelle 8 aufgezeigt.

**Tabelle 8:** Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim STEMI (Ibanez et al., 2018)

Empfehlungen zur Wahl der Revaskularisationsart beim STEMI	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Eine Reperfusionstherapie ist bei allen Patienten mit Ischämiesymptomen von ≤ 12 Stunden Dauer und permanenter ST-Strecken Hebung indiziert.	I	A
Eine notfallmäßige PCI ist indiziert, sofern die empfohlenen Zeiten eingehalten werden.	I	A
Sollte die notfallmäßige PCI zeitlich nicht möglich sein, ist eine medikamentöse Fibrinolyse innerhalb der ersten 12 Stunden nach Symptombeginn, sofern keine Kontraindikationen vorliegen, indiziert.	I	A
Eine frühzeitige Angiographie (<24 Stunden) wird empfohlen, wenn sich die Symptome spontan oder nach Verabreichung von Nitroglycerin vollständig normalisiert haben (vorausgesetzt es kommt nicht zu einem Wiederauftreten der Symptome oder einer ST-Streckhebung)	I	C
Eine notfallmäßige PCI ist indiziert auch bei über 12 Stunden nach Symptombeginn, sofern anhaltende Symptome vorliegen, die auf eine ischämische hämodynamische Instabilität oder lebensbedrohliche Arrhythmien hindeuten.	I	C
Eine PCI sollte in Betracht gezogen werden bei Patienten, die sich erst spät (12-48 Stunden nach Symptombeginn) vorstellen.	IIa	B
Eine PCI einer verschlossenen infarktnahen Arterie ist bei asymptomatischen Patienten mit einem STEMI, der schon seit über 48 Stunden besteht, nicht indiziert.	III	A

### 1.5.1 Präinterventionelle Diagnostik

Vor jeder elektiven CABG und PCI sollte diagnostisch eine Echokardiographie, ein Carotis-Doppler, eine Lungenfunktionsdiagnostik, ein EKG und eine Koronarangiographie durchgeführt werden, um weitere Herzerkrankungen oder Anomalien zu erkennen und das Risiko der Operation mit der HLM einzuschätzen. Mithilfe der invasiven Messung der FFR können Koronargefäße, die auf eine hämodynamisch relevante Stenose hindeuten, genauer festgestellt werden. Es wird ein Cut-off-Wert in der FFR von 0,80 verwendet. Während Werte > 0,80 als nicht hämodynamisch relevant gelten und keine therapeutische Konsequenz haben, sind Werte < 0,80 hämodynamisch relevant und sollten invasiv behandelt werden (Sousa-Uva et al., 2019). Im Herzteam sollte dann nach genauer Risikoabschätzung evaluiert werden, welches Revaskularisationsverfahren durchgeführt werden soll.

## 1.5.2 Geschichte der Koronarrevaskularisation

Die Entwicklung von Kollateralkreisläufen um Koronarstenosen beim Menschen wurde erstmals 1880 von Ludwig Langer nachgewiesen, welcher als Therapieoption koronare Bypässe mit Gefäßen von benachbarten Organen vorschlug (Mack et al., 2021). Arthur Vineberg implantierte erstmals in einem nach ihm benanntem Verfahren die A. mammaria interna sinistra (LIMA) in den linken Ventrikel in unmittelbarer Nähe zur LAD (Vineberg et al., 1951). Die Linderung der AP-Symptomatik der Patienten, die nach dem Vineberg-Verfahren behandelt wurden, beruht dabei auf neu entstandenen Anastomosierungen zwischen LIMA und LAD, wodurch die Myokarddurchblutung verbessert werden konnte (Thomas, 1999).

1958 wurde die erste Koronarangiographie von Frank Mason Sones durchgeführt, welche revolutionär für die Diagnostik der KHK war, auch wenn die selektive Injektion von Kontrastmittel in das Koronargefäß nur versehentlich im Rahmen eines Aortogramms erfolgte (Ryan, 2002).

In den 1960er Jahren wurden zeitgleich von vielen Operateuren die ersten CABG durchgeführt, bei denen verschiedene Gefäße (Grafts) zur Überbrückung der Koronarstenosen untersucht wurden. Anfangs konnte in Studien noch kein eindeutiger Gesamtüberlebensvorteil von CABG im Vergleich zur medikamentösen Therapie festgestellt werden. Mit Hinzunahme der Routine und Verbesserung des Sicherheitsprofils wurde dann spätestens nach der bedeutenden Metaanalyse von Salim Yusuf aus dem Jahr 1994 ein Überlebensvorteil der CABG gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie deutlich (Mack et al., 2021). Zusätzlich zu genaueren Untersuchungen, die ermöglicht haben die Erkenntnisse zu gewinnen, welche Grafts bei welchen Patienten die besten Ergebnisse liefern, wurde auch nach weniger invasiven Techniken geforscht, um die operativen Nebenwirkungen zu minimieren. Zu diesem Zweck wurden minimalinvasivere Zugangswege (MIDCAB) und Eingriffe ohne Einsetzen der HLM (off-pump) durchgeführt. Diese lieferten allerdings in größeren randomisierten Studien keine besseren Ergebnisse als die klassische on-pump CABG mit kompletter Sternotomie (GOPCABE-Studie, ROOBY-Trial), können jedoch bei gewissen Patientengruppen und Risikoprofilen von Vorteil sein (Ziemer et al., 2010; Diegeler et al., 2013; Lamy et al., 2013).

Die Anfänge der perkutanen Koronarinterventionen begannen im Jahr 1977 als Andreas Grüntzig die erste Ballonangioplastie (PTCA *engl. percutaneous transluminal coronary angioplasty*) durchgeführt hat (Canfield et al., 2018). Um die per PTCA ausgeweiteten Koronargefäße auch langfristig durchgängig zu halten, wurden in den späten 1980er Jahren die ersten selbstexpandierenden Bare-Metal Stents (BMS) nach vorausgegangener PTCA implantiert (Canfield et al., 2018). Anfang der 2000er Jahre wurden die ersten drug-eluting Stents (DES) eingeführt, mit dem Bestreben die hohe Thromboseneigung und in-Stent-Restenosen, die unter den BMS auftraten, zu verringern (Iqbal et al., 2013). Im Laufe der Zeit wurden viele verschiedene weitere Stents entwickelt und es wird noch weiter daran geforscht, die optimalen Stents für die entsprechenden Risikoprofile der Patienten zu finden.

### 1.5.3 Chirurgische Koronarrevaskularisation

Im Jahr 2021 wurden 27 947 isolierte CABG in Deutschland durchgeführt, wovon knapp 24% off-pump und die restlichen 76% unter Einsatz der HLM erfolgten (Beckmann et al., 2022).

Der Zugangsweg bei der isolierten CABG erfolgt üblicherweise über eine komplette Sternotomie. Alternativ kann eine isolierte Revaskularisation von einigen Gefäßen mit einer MIDCAB (*engl. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting*) erfolgen. Hierbei wird per Minithorakotomie, bevorzugt im fünften Intercostalraum, der Operationszugang geschaffen und der Bypass ohne Einsatz der HLM angelegt (Ziemer et al., 2010). Diese weniger invasive Methode wird mit einem kürzeren postoperativen Krankenhausaufenthalt, höherer Sicherheit und Wirksamkeit sowie einer besseren Lebensqualität in Verbindung gebracht (van Praet et al., 2021). Aufgrund des kleinen Zugangsweges, der damit verbundenen hohen technischen Herausforderung sowie der Limitation auf die Koronargefäße der Vorderwand und der Tatsache, dass häufig mehrere Gefäße gleichzeitig betroffen sind, findet die MIDCAB nur bei bestimmten Patientengruppen Anwendung (Ziemer et al., 2010).

Zur Überbrückung der Koronarstenose können verschiedene autologe Grafts mit unterschiedlicher Operationstechnik angeschlossen werden. Man unterscheidet zwischen venösen und arteriellen Grafts. Venös werden die V. saphena magna (VSM) und V. saphena parva (VSP) verwendet. Zu den arteriellen Grafts zählen die LIMA, die Right Internal Mammaria Artery (RIMA), die A. radialis und die A. gastroepiploica, die als

Reserveconduit angesehen wird (Ziemer et al., 2010). Arterielle Grafts haben im Vergleich zu venösen Grafts eine längere Durchgängigkeit, wobei der Bypass der LIMA auf die LAD die besten klinischen Ergebnisse zeigt (Jannati et al., 2019). Aber auch die arteriellen Grafts unter sich unterscheiden sich in ihrer Beschaffenheit. Im Gegensatz zu den Mammaria-Arterien hat die A. radialis wenig elastische Fasern und eine breite Lamina muscularis, wodurch sie zu den Arterien vom muskulären Typ zählt (Ziemer et al., 2010). Demnach konnte gezeigt werden, dass die A. radialis als Conduit eine höhere Frühverschlussrate und mehr perioperative Funktionsstörungen durch Gefäßspasmen als die Mammaria-Arterien hat (Ziemer et al., 2010). Die Entnahme der VSM und der A. radialis ist sowohl offen als auch endoskopisch möglich. Dabei hat die Methodik keine Auswirkungen auf das Auftreten von größeren kardiovaskulären Ereignissen, lediglich das Wundbild erscheint bei der endoskopischen Entnahme besser (Zenati et al., 2019). Die Präparation der LIMA und RIMA kann entweder als Pedikel oder skelettiert erfolgen. Im Rahmen der Präparation als Pedikel werden die Mammaria-Arterien im Gewebeverbund mit den begleitenden Mammariavenen, dem perivaskulären Gewebe und der aufliegenden Faszie entfernt (Ziemer et al., 2010). Bei der skelettierten Präparation erfolgt die Entnahme des Gefäßes isoliert ohne Begleitvenen (Ziemer et al., 2010). Dabei bietet diese Methode die Vorteile, dass zwar mehr Graftlänge erhalten werden kann und weniger Wundheilungsstörungen auftreten, jedoch ergibt sich eine erhöhte Gefahr der direkten Traumatisierung der Grafts (Ziemer et al., 2010; Lytle, 2001).

Nach Präparation der Grafts erfolgt der Anschluss an die HLM und das Stilllegen des Herzens mithilfe der kardioplegischen Lösung, um optimale Bedingungen für die Kollateralisierung der Koronargefäße zu gewährleisten. Die Verwendung von Druck- oder Saugstabilisatoren bei der off pump CABG dienen zur Erleichterung der Darstellung der Koronargefäße am schlagenden Herzen (Ziemer et al., 2010). Die Grafts können direkt über die Aorta angeschlossen werden oder als quere (T-förmig) oder parallele (Y-förmig) Anastomose über die LIMA verbunden werden. Mithilfe der Transit-Time-Flow-Messung (TTFM) kann intraoperativ die Durchgängigkeit und Qualität eines Transplantats beurteilt werden.

Die Entscheidung zwischen einer dualen Plättchenhemmung (DAPT) mit Aspirin (ASS) und einem P2Y12-Rezeptor-Inhibitor oder einer alleinigen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sollte auf das individuelle Risikoprofil des Patienten abgestimmt werden (Solo et al., 2019).

Wesentliche Risiken und Komplikationen nach einer CABG sind Infektionen, Herzrhythmusstörungen, akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, mangelnde Auswurfleistung des Herzens, Schlaganfall sowie Wundheilungsstörungen und Thoraxinstabilität. Die Mortalität im Krankenhaus nach einer CABG liegt bei etwa 2,7% Prozent (Beckmann et al., 2022).

#### 1.5.4 Perkutane Koronarintervention

Im Jahr 2020 wurden 333 373 PCIs durchgeführt (Deutscher Herzbericht, 2022).

Nach Auswahl des Zugangsweges über die Leiste oder den Unterarm wird die A. femoralis bzw. die A. radialis nach vorausgegangener lokaler Betäubung punktiert und der Katheter unter Röntgenkontrolle bis zum Herzen vorgeschoben. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die A. radialis als Standardzugang, da dabei weniger größere Blutungen auftreten (Sousa-Uva et al., 2019; Valgimigli et al., 2015). Nach genauer Lokalisation der Koronarstenose mittels Koronarangiographie kann der Ballonkatheter an gewünschter Position inflatiert, und anschließend der Stent in das dilatierte Gefäß positioniert werden. Alternativ besteht die Möglichkeit eine alleinige PTCA oder eine primäre Stent-Implantation ohne vorausgegangene PTCA durchzuführen. Anhand der klinischen und angiografischen Ergebnisse ist die Stent-Implantation der alleinigen PTCA überlegen (Serruys et al., 1994). DES-Stents werden allgemein bevorzugt, da zahlreiche Studien gezeigt haben, dass sie im Vergleich zu BMS-Stents eine höhere Sicherheit und Wirksamkeit aufweisen (Sousa-Uva et al., 2019). Im Allgemeinen sollte eine DAPT für sechs Monate nach elektivem Stenting unabhängig vom Stenttyp erfolgen (Sousa-Uva et al., 2019).

Wesentliche Risiken und Komplikationen nach einer elektiven PCI sind persistierende AP, Blutungen an der Punktionsstelle, Thrombosen und Embolisierung, Verletzungen der Koronargefäße und Restenosen. Die Mortalität im Krankenhaus nach einer PCI liegt bei etwa 1,27% Prozent, bei elektiven Eingriffen sogar nur bei 0,65% (Tavakol et al., 2012).

#### 1.6 Koinzidenz von Aortenklappenstenose und koronarer Herzerkrankung

Aufgrund der identischen Risikofaktoren wie Rauchen, Alter, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas, Diabetes mellitus und körperliche Inaktivität treten die AS und die KHK vermehrt simultan auf (Libby et al., 2005; O'Brien et al., 1996). Die Prävalenz der KHK bei Patienten mit schwerer AS befindet sich je nach untersuchter Patientengruppe und Definition der KHK im Bereich zwischen 15-80% (Otto et al., 2021; Tarantini et al., 2023). Vor allem in frühen Stadien können die KHK und die AS asymptomatisch verlaufen, daher sollte vor jedem geplanten kardiovaskulären Eingriff eine Komorbidität der beiden Erkrankungen genauer untersucht werden. Auch bei symptomatischen Patienten kann sich das klinische Bild der KHK und der symptomatischen AS ähneln, so ist es von großer Bedeutung, anhand der apparativen Diagnostik das Ausmaß der Erkrankung zu bestimmen.

### 1.7 Kombination aus Aortenklappentherapie und Myokardrevaskularisation

Lange Zeit war der chirurgische Kombinationseingriff aus SAVR und CABG, trotz mangelnder randomisierter kontrollierter Studien, Standard in der Therapie der schweren AS mit begleitender KHK. Der Aortenklappenersatz mittels TAVI hat in den letzten Jahren eine wichtige Rolle in der Therapie der AS eingenommen. Demnach ergeben sich seitdem neben hybriden Ansätzen zwei verschiedene Therapiemöglichkeiten eine AS mit begleitender KHK zu behandeln: die komplette perkutane transkathetergestützte Behandlung (TAVI + PCI) und die komplette chirurgische Therapie (SAVR + CABG).

Aktuelle Leitlinien geben keine klaren Empfehlungen zum optimalen Therapiemanagement bei Patienten mit AS mit begleitender KHK vor. Es besteht die Klasse I Empfehlung bei Patienten mit schwerer AS und die Klasse IIa Empfehlung bei Patienten mit moderater AS für eine SAVR, die sich einer CABG unterziehen (Vahanian et al., 2022). Die Kombination aus TAVI und PCI scheint aber ebenfalls eine sichere Alternative zu sein (Chakravarty et al., 2016). Darüber hinaus besteht in der ESC Leitlinie die Klasse IIa Empfehlung, eine PCI bei Patienten, die sich einer TAVI unterziehen und deren Koronardurchmesser in den proximalen Segmenten um mehr als 70 % verengt ist, durchzuführen (Knuuti et al., 2020). Im Herzteam sollte je nach Risikoprofil der Patienten individuell über den optimalen Therapieweg diskutiert werden.

### 1.7.1 Chirurgischer Aortenklappenersatz und koronare Bypassoperation

Im Jahr 2021 wurden 4 267 SAVR und CABG als Kombinationseingriff in Deutschland durchgeführt (Beckmann et al., 2022).

Patienten, die sich einem Kombinationseingriff aus SAVR und CABG unterziehen, sind aufgrund der verlängerten Operations- und HLM-Zeit einem höheren operativen Risiko ausgesetzt, als bei einem isolierten SAVR. Dennoch geben retrospektive Daten Aufschluss darüber, dass bei Vorliegen einer schweren AS und KHK Patienten von einem Kombinationseingriff gegenüber einer CABG ohne SAVR profitieren (Vahanian et al., 2022). Sollten Unsicherheiten bei der Indikationsstellung zur SAVR bei einer geplanten CABG bestehen, kann die Aortenklappe intraoperativ inspiziert werden und je nach Befund entschieden werden, ob ein Aortenklappenersatz notwendig ist (Ziemer et al., 2010).

Ist die Indikation zum Kombinationseingriff gestellt, werden zunächst die Grafts präpariert und nach Anschluss an die HLM die kalzifizierte Aortenklappe reseziert, sodass sich bei der weiteren Manipulation des Herzens keine Verkalkungen lösen und in die Koronargefäße gelangen. Daraufhin erfolgt die Anlage des Bypasses und das Einbringen der Aortenklappenprothese.

### 1.7.2 Transkatheter-Aortenklappenintervention und perkutane Koronarintervention

Ist die Indikation zur TAVI und PCI gestellt, muss über den optimalen Therapiezeitpunkt, welcher noch nicht klar in den Leitlinien angegeben ist, diskutiert werden. Die Chronologie der Interventionen sollte dabei Gegenstand einer individualisierten Diskussion sein. Die jüngsten Studienergebnisse zeigen keine klaren Unterschiede in den klinischen Ergebnissen zwischen PCI vor TAVI, PCI während TAVI und PCI nach TAVI. (Costa et al., 2022; Rheude et al., 2023; Patterson et al., 2021). Demnach sollte die Entscheidung über das Timing der PCI bei Patienten, bei denen eine TAVI geplant ist, auf der Grundlage von individuellen Patientenmerkmalen und unter Abwägung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Strategie getroffen werden (Tabelle 9).

**Tabelle 9:** Auflistung der Vor- und Nachteile bei zeitgleicher Intervention, bei PCI vor TAVI und PCI nach TAVI (Dziewierz, 2023; Tarantini et al., 2023)

	PCI vor TAVI	PCI zeitgleich zur TAVI	PCI nach TAVI
Vorteile	Niedrigeres Risiko für Koronareignisse während der TAVI, einfacherer Koronarzugang	Kein zusätzlicher Gefäßzugang erforderlich	Geringeres Schlaganfallrisiko, geringeres Blutungsrisiko aufgrund der fehlenden dualen Thrombozytenaggregationshemmung vor der TAVI, zuverlässigere physiologische Beurteilung grenzwertiger Läsionen
Nachteile	Höheres Risiko einer hämodynamischen Instabilität aufgrund der schweren AS	Vermehrte Kontrastmittelbelastung mit höherem Risiko eines akuten Nierenversagens	Technisch erschwerter Zugang zu den Koronarostien, mögliche Dislokation der Transkatheter-Aortenklappe

Derzeit konnte in einigen retrospektiven Studien gezeigt werden, dass bei Patienten mit mittlerem operativen Risiko, schwerer AS und nicht komplexer KHK eine totale perkutane transkathetergestützte Therapie als Alternative zur chirurgischen Behandlung durchgeführt werden kann (Barbanti et al., 2018; Sá et al., 2022; Søndergaard et al., 2019; Tarantini et al., 2023).

## 1.8 Herzrhythmusstörungen nach kardiovaskulären Eingriffen

### 1.8.1 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem des Herzens

Das kardiale Reizbildungs- und Reizleitungssystem besteht aus speziellen Herzmuskelzellen, die in der Lage sind, autonom Aktionspotentiale zu generieren und die Erregung auf das gesamte Myokard weiterzuleiten. So wird eine koordinierte Kontraktion des Herzens gewährleistet. Die effektive Frequenz wird in der Regel vom Sinusknoten, der Region mit der schnellsten Eigenfrequenz, bestimmt. Der Sinusknoten ist im oberen Teil des rechten Atriums anterolateral der Mündung der V. cava superior lokalisiert. Von da aus wird die Erregung auf das Vorhofmyokard und am atrioventrikulären Übergang zum Atrioventrikularknoten (AV-Knoten) weitergeleitet. Der AV-Knoten befindet sich im Koch-Dreieck, welches durch das Ostium des Sinus coronarius, den anterioseptalen Teil des Trikuspidalklappenannulus und durch die Todarosehne begrenzt wird (Ziemer et al., 2010).

Der Stimulus aus den Vorhöfen wird im AV-Knoten kontrolliert und geschwächt weitergeleitet, um die Kontraktion des Vorhofs abzuwarten, sodass die Kammerkontraktion mit optimal gefüllten Ventrikeln ablaufen kann. Über das

Atrioventrikularbündel (His-Bündel) wird die Erregung vom AV-Knoten durch das Trigonum fibrosum dextrum des fibrösen Herzskeletts bis hin zum Ventrikelseptum geleitet, indem es sich in die Tawaraschenkel aufteilt. Das Trigonum fibrosum dextrum bildet die einzige Stelle der Überleitung zwischen Atrium und Ventrikel, an dem sonst elektrisch voneinander isolierten fibrösen Herzskeletts. Es befindet sich zwischen den Anuli der Trikuspidal-, Mitralklappe und Aortenklappe (Ziemer et al., 2010). Über die Tawaraschenkel und die schnell leitenden Purkinje-Fasern wird die Erregung auf beide Ventrikel bis zur Herzspitze weitergeleitet und ermöglicht so eine gleichmäßige Kontraktion der Ventrikel.

### 1.8.2 Periprozedurale Schrittmacherpflichtigkeit

Im Jahr 2021 wurden 19 490 Schrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) implantiert (Beckmann et al., 2022).

Herzrhythmusstörungen sind eine häufige Komplikation nach kardiovaskulären Eingriffen und können Ursache einer PPI sein. Auch daher werden in der Regel bei jeder herzchirurgischen Operation temporäre epimyokardiale Schrittmacherelektroden implantiert. Eine häufige Herzrhythmusstörung nach kardiovaskulären Eingriffen ist das postoperative Vorhofflimmern (VHF), welches jedoch häufig konservativ, spontan, medikamentös oder elektrisch kardiovertiert werden kann und daher seltener eine permanente Schrittmacherpflichtigkeit nach sich zieht (Hindricks et al., 2021). Bradykarde Rhythmusstörungen sind die häufigste Ursache für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach Herzoperationen. Über 50% der Fälle sind auf AV-Blockierungen zurückzuführen, während Sinusknotenerkrankungen und bradykardes Vorhofflimmern jeweils etwa 20% der PPI-Fälle nach herzchirurgischen Eingriffen ausmachen (Fröhlig et al., 2006).

Überleitungsstörungen von Atrium zum Ventrikel durch mechanische Schädigung des Erregungsleitungssystems treten aufgrund der anatomischen Lage besonders häufig bei Herzklappeneingriffen auf. Die Schrittmacherimplantationsrate nach CABG liegt bei unter einem Prozent. Im Gegensatz dazu sind es circa fünf Prozent nach einem chirurgischen Herzklappenersatz (Fröhlig et al., 2006). In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass TAVIs ein erhöhtes Risiko für postinterventionelle Reizleitungsstörungen und PPI nach sich ziehen (Fujita et al., 2020; Hamm et al., 2014). Die Rate der

Schrittmacherimplantationen nach TAVI liegt zwischen 3,4% bis 25,9% (Glikson et al., 2021).

Vor allem durch die Eigenschaft des nitinolhaltigen Materials der selbstexpandierenden TAVI-Prothesen sich radial auszudehnen und einen ständigen Druck auf das benachbarte Erregungsleitungssystem zu erzeugen, verstärken sich die Schäden an der artrioventrikulären Überleitungsregion. Somit entsteht ein erhöhtes Risiko für eine PPI nach TAVI (Steblovnik et al., 2022). Mit der Zielsetzung einer Metaanalyse, weitere Prädiktoren und Risikofaktoren, die eine mögliche PPI nach TAVI bedingen können, zu finden, konnte festgestellt werden, dass das männliche Geschlecht, Alter über 80 Jahre, VHF, vorbestehende Reizleitungsstörungen wie Linksschenkelblock (LSB), Rechtschenkelblock (RSB) sowie Artrioventrikulärer Block ersten Grades (AVB I) im EKG und Implantation der Medtronic CoreValve Prothese entscheidenden Einfluss auf die PPI nach TAVI haben (Siontis et al., 2014). Für die PPI nach chirurgischen Verfahren gelten ähnliche Risikofaktoren, wobei prozedurale Risikofaktoren wie die Dauer des extrakorporalen Kreislaufs, frühere Herzoperationen, die Verwendung von Vasopressoren und Leitungsanomalien wie VHF, intraventrikuläre Reizleitungsstörungen oder Schenkelblockbilder hinzukommen (Ravaux et al., 2021).

Die Indikationsstellung einer postinterventionellen Schrittmacherimplantation ist nach einem chirurgischen Eingriff ähnlich wie nach einer TAVI bei höhergradigem AV-Block, Linksschenkelblock mit AV-Block I Grades und bradykarden Herzrhythmusstörungen ohne Rückbildungstendenz gegeben (Epstein et al., 2013; Glikson et al., 2021). Aufgrund der möglichen Reversibilität der bradykarden Rhythmusstörungen nach kardialen Eingriffen sollte die Indikation der Schrittmacherimplantation jedoch in der Regel erst nach circa einer Woche gestellt werden (Epstein et al., 2013; Lemke et al., 2005). Aus den ESC-Leitlinien ergeben sich Klasse IC Empfehlungen zur Schrittmacherimplantation nach herzchirurgischen Eingriffen bei fünftägiger Beobachtung des kompletten oder hochgradigen AV-Blocks. Des Weiteren bestehen Klasse IIaC Empfehlungen zur Schrittmacherimplantation nach Beobachtung von Sinusknotendysfunktion bis zu sechs Wochen nach herzchirurgischen Eingriffen (Glikson et al., 2021). Ähnliche Empfehlungen der ESC-Leitlinien gelten für die Schrittmacherimplantation nach TAVI: IB Empfehlung für die Schrittmacherimplantation bei kompletten oder hochgradigen AV-Block der 24-48 Stunden nach TAVI persistiert, IC Empfehlungen für die Schrittmacherimplantation bei einem neu aufgetretenen alternierenden Schenkelblock

(Glikson et al., 2021). Zur Behandlung anderer Herzrhythmusstörungen nach der TAVI liegen nur wenige Daten vor (Glikson et al., 2021).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

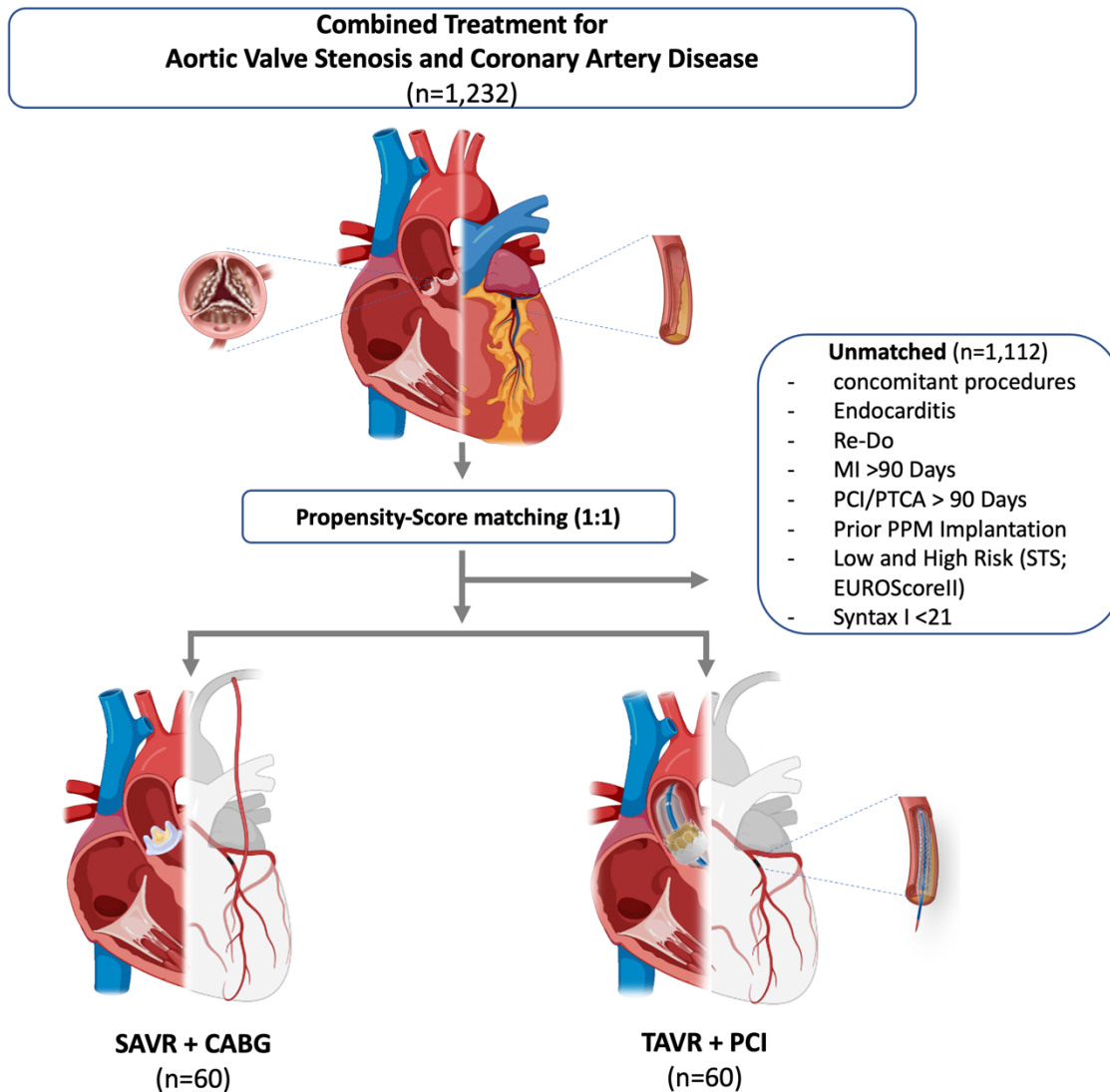
Das Patientenkollektiv von 1 232 Personen wurde aus allen Patienten mit schwerer AS und KHK gebildet die vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2020 entweder chirurgisch mit SAVR + CABG in Kombination oder per Transkatheter-Interventionen mit TAVI + PCI im Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen therapiert wurden. Die Indikation zur Therapie der AS und KHK wurde entsprechend der zum Zeitpunkt der Indikationsstellung geltenden Leitlinie der ESC und der europäischen Gesellschaft für Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS *engl. european association for cardio-thoracic surgery*) gestellt. In gemeinsamer Absprache im Herzteam erfolgte die Festlegung auf den Therapiearm. Das lokale multidisziplinäre Herzteam bestand dabei aus mindestens einem interventionellen Kardiologen und einem Herzchirurgen.

Ausschlusskriterien für diese Studie sind: ein Alter von <18 Jahren, eine Notfallindikation, eine vorherige Herzoperation oder TAVI, zusätzliche Operationen am Herzen wie Rekonstruktion oder Ersatz von Mitral-, Trikuspidalklappe oder Ersatz der Aorta ascendens, Endokarditis, die Therapie mit mechanischer Aortenklappenprothese, vorhergegangene Schrittmacherimplantation und ein MI 90 Tage vor dem Eingriff. Außerdem wurden 22 Patienten in der SAVR + CABG Gruppe und 35 Patienten in der TAVI + PCI Gruppe mit permanentem Herzschrittmacher aus der Gesamtpopulation ausgeschlossen, um nur die neu aufgetretene PPI untersuchen zu können. In der SAVR + CABG Kohorte wurden alle Eingriffe als Kombinationseingriffe gleichzeitig durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurden in der TAVI + PCI Gruppe die Eingriffe nicht zeitgleich durchgeführt, die meisten PCI erfolgten vor der TAVI. Die Patienten, die über 90 Tage vor der TAVI eine PCI erhalten haben, wurden ausgeschlossen.

Zum Vergleich der Daten beider Behandlungsmethoden und zur Korrektur von Selektionsverzerrungen wurde ein Propensity-Score-Matching auf der Grundlage von fünf präoperativen Risikovariablen durchgeführt. Die präoperativen

Patientencharakteristika vor und nach dem Propensity-Score-Matching sind in Tabelle 10 und 11 aufgeführt. Daraus ergeben sich 60 Paare mit jeweils einem Patienten, der mit TAVI + PCI und einem Patienten, der mit SAVR + CABG therapiert wurde. Die Patienten in den gematchten Therapiearmen wiesen ein mittleres präoperatives Risiko auf und die demografischen Daten beider Gruppen waren vergleichbar.

**Abbildung 10:** Patientenkollektiv Übersicht



## 2.2 Prozedurales Setting und Datenerhebung

Aus den elektronischen Patientenakten wurden retrospektiv Daten von Arztbriefen, Anamnesebögen, Laborberichten, Operationsberichten, Echokardiographiebefunden, Herzkatheteruntersuchungen (HKU), radiologischen Befunden, EKGs, Stations- und Intensivkurven sowie Anästhesieprotokollen und sonstigen Dokumentationen erfasst. Prospektive Daten zur Follow-up Erhebung wurden anhand von telefonischer

Kontaktaufnahme mit den Patienten und Angehörigen, Allgemeinmedizinern und Internisten sowie den jeweiligen Kliniken, in denen sich die Patienten postinterventionell aufgehalten haben, ermittelt. Während dieser Untersuchung wurden personenbezogene Daten erfasst und auf einem Passwort geschützten Server innerhalb der Justus-Liebig-Universität Gießen gespeichert. Die Protokolldatei wurde für Follow-up-Untersuchungen und die Kontaktaufnahme benötigt. Die Studiendaten wurden getrennt von der Protokolldatei auf einem separaten Server der Justus-Liebig-Universität-Gießen gespeichert und die Studiendatendatei aus personenbezogenen Daten gelöscht. Pseudonymisierte Studienidentifikationsnummern dienen als Bindeglied zwischen beiden Dateien. Alle Quelldaten aus klinischen Aufzeichnungen wurden pseudonymisiert und unter einer patientenspezifischen Studien-ID gespeichert.

### 2.2.1 Präinterventionelle Datenerhebung

Folgende Daten wurden als Baseline vor dem Eingriff erhoben: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Daten und Dauer des Krankenhausaufenthalts, vorherige kardiovaskuläre Eingriffe, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Funktionsklasse der New York Heart Association (NYHA), CCS Klassifikation, Diabetes mellitus mit Therapieregime, Herzrhythmus, Schrittmacherimplantation, EKG Veränderungen wie beispielsweise LSB, RSB oder AV-Blöcke, Rauchen, periphere und zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Lokalisation eines möglichen Aortenaneurysmas, Komplexität der KHK, letzte HKU, Anzahl der Stents und PCI, vorherige Myokardinfarkte, Dialysepflichtigkeit, Einnahme von Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern, aktive Endokarditis, Dringlichkeit des Eingriffs, intensivmedizinische Morbidität und mechanisch assistierte Therapie pulmonaler, renaler und kardialer Pathologie, synkopale Beschwerden, Schlaganfälle in der Vergangenheit sowie die Serologie zu Entzündungszeichen (C-reaktives Protein, Anzahl der Leukozyten), Leberparameter (Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Glutamat-Oxalacetat-Transaminase), Nierenparameter (Kreatinin, Harnsäure und glomeruläre Filtrationsrate), Schilddrüsenparameter (Thyroidea stimulierendes Hormon, Freies Trijodthyronin und freies Thyroxin) und Infarktparametern (Troponin I), Creatin-Kinase (CK), CK-M und CK-MB). Zusätzlich wurden präinterventionelle Echokardiographiedaten (die LVEF, die Schweregradeinteilung der AS, AI,

Trikuspidalklappeninsuffizienz, Mitralklappenstenose und -insuffizienz, die PHT, der pulmonalarterielle Druck (PAP) und der maximale transvalvuläre Druckgradient (Pmax), der Pmean, die AÖF und die Vmax über der Aortenklappe ausgewertet.

Anhand der gesammelten Daten vor dem Eingriff konnte das operative Risiko mittels der Scoring-Systeme, EuroSCORE II und STS-SCORE, abgeschätzt werden. Der Syntax I Score wurde anhand der Daten aus den präinterventionellen Koronarangiographien der Patienten berechnet.

### 2.2.2 Intrainterventionelle Datenerhebung

Zu beiden Therapieoptionen wurden verfahrenstechnische Angaben, die möglichen Einfluss auf das Outcome haben, erhoben. Bei den Patienten, die sich einer TAVI + PCI unterzogen haben, wurden alle PCI-Verfahren innerhalb von 90 Tagen vor der TAVI durchgeführt. Bei den Eingriffen in der SAVR + CABG Gruppe erfolgten alle koronaren Bypass-Eingriffe zum Zeitpunkt der SAVR.

Im chirurgischen Therapiearm wurde die Klappengröße, die Art der Klappe, die Operations-, die kardiopulmonale Bypass-, die Aortenklamm- und die Reperfusionzeit, die Klappengröße, die Anzahl und Art und Lokalisation der Grafts und Zielgefäße, intraoperative Komplikationen und Nebeneingriffe analysiert.

Die Datenerhebung der Patientengruppe, die mit einer TAVI + PCI behandelt wurden, beinhaltet die Interventionsdauer, die Prothesengröße, die Anzahl der Stents, den transösophageal ermittelten Aortenklappenannulusdurchmesser, die MSCT ermittelte Aortenklappenannulusfläche, den Zugang der TAVI, die Art der Transkatheteraortenklappe, die Anzahl der prä-Valvuloplastien, die Kontrastmittelmenge und Komplikationen während des Verfahrens.

Folgende chirurgische Aortenklappenprothesen wurden implantiert: PERIMOUNT Magna Ease-Herzklappe (Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) oder Medtronic Hancock II Bioprothese (Firma Medtronic, Dublin, Irland).

Für die TAVI wurde zwischen der Edwards SAPIEN 3 Transkatheter (Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA) -Herzklappe, der Symetis ACURATE (Firma Boston Scientific Corporation Marlborough, Massachusetts, USA) Transkatheter-Herzklappe und den Medtronic CoreValveR und CoreValveR Evolut Transkatheter-Herzklappen (Firma Medtronic, Dublin, Irland) gewählt.

### 2.2.3 Postinterventionelle Datenerhebung

Postinterventionell wurden Daten vom Krankenhausaufenthalt wie ein Re-Eingriff, die Beatmungsdauer und Re-Intubationen, die Liegezeit auf der Intensivstation und Normalstation, Laborparameter, kardiovaskuläre Komplikationen, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Darmischämie, postoperatives Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, Notwendigkeit von mechanischer Kreislaufunterstützung, Transfusionsbedarf, Delir, Wundheilungsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Schrittmacherpflichtigkeit und die Mortalität erfasst. Zum Vergleich der echokardiographischen Parameter erfolgte auch postinterventionelle Echokardiographie-Datenerhebung.

#### 2.2.3.1 Follow-up

Ebenso wurden vaskuläre Komplikationen, erneute kardiovaskulär bedingte Krankenhausaufenthalte, Re-Eingriffe, bei verstorbenen Patienten der Todeszeitpunkt und die Todesursache, der CCS- und NYHA-Score, Herzrhythmusstörungen mit Hilfe der Analyse von seriellen EKGs, Schrittmacherimplantationen, Medikamentenanamnese sowie jährliche echokardiographische Befunde analysiert. Das Follow-up betrug 94,2%. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die klinischen Daten lag bei 3,64 Jahre (IQR 1.84-6.03).

## 2.3 Studiendesign und Datenanalyse

### 2.3.1 Studienaufbau

Es handelt sich um eine retrospektive unizentrische Kohortenstudie am Uniklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen. Die Kohorte des chirurgischen Therapieansatzes (SAVR + CABG) wurde mit der des transkathetergestützten Therapiekonzepts (TAVI + PCI) bei einer schweren AS und KHK in Bezug auf Langzeitergebnisse mit besonderer Betrachtung auf Herzrhythmusstörungen mit PPI miteinander verglichen.

Nach Erstellen einer Datenbank mit den bereits beschriebenen Patientendaten wurde zum Vergleich der Daten beider Behandlungsmethoden, zur Korrektur von Selektionsverzerrungen und unter Berücksichtigung von unausgewogenen Kovariablen

ein 1:1 Propensity-Score-Matching anhand von präoperativen Risikovariablen durchgeführt (siehe Tabelle 10).

Die Durchführung der geplanten Studie wurde der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt und erhielt ein Ethikvotum 11. März 2021 (Reg.-Nr.: GI AZ 292/20).

### 2.3.2 Endpunkte

Die in dieser Studie verglichenen Daten lassen sich in primäre und sekundäre Endpunkte einteilen. Der primäre Endpunkt war die Kurzzeitmortalität (30 Tage). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die mittelfristige Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse (MACCE *engl. major adverse cardiac and cerebrovascular events*), Schlaganfall, wiederholte Revaskularisationen, MI, die Rate der permanenten Schrittmacherimplantation und neu entstandene Blockbilder sowie echokardiographische Parameter zur Aussage der Aortenklappenprothesenfunktion.

### 2.3.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in die Datenbank eingegeben, und statistische Analysen wurden mit dem Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) Version 26.0 für Mac OS (IBM® Corporation, veröffentlicht 2019, Armonk, New York, USA) und GraphPad Prism Version 8.0.0 für Mac OS (GraphPad Software, veröffentlicht 2018, San Diego, Kalifornien, USA) nach der Codierung durchgeführt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder als Median mit IQR dargestellt, und kategoriale Variablen werden als Zahlen und Prozentwerte angegeben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zu verschiedenen Zeitpunkten wurden mit Hilfe einer einseitigen ANOVA (Varianzanalyse) analysiert. In Fällen, in denen ein Unterschied festgestellt wurde, wurde der Tukey-Post-hoc-Test verwendet. Der Shapiro-Wilk-Test wurde verwendet, um zu prüfen, ob die Stichproben in jeder Gruppe normal verteilt waren.

Für den Vergleich normal verteilter Variablen wurde der Student's t-Test (ungepaart) verwendet, für nicht normal verteilte Variablen der Mann-Whitney U-Test oder der Wilcoxon signed-rank test. Die Daten wurden mit dem Pearson's  $\chi^2$ -Test oder dem exakten Test von Fisher verglichen, um festzustellen, ob die Messungen aus

verschiedenen Gruppen unabhängig waren. Es wurde ein Standardkonfidenzniveau von 95 % festgelegt, und ein p-Wert von weniger als 0,05 (zweiseitiger Test) wurde als statistisch signifikant angesehen. Im Fall von Mehrfachvergleichen (bspw. NYHA-class oder COPD Gold) wurde eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen.

Nach Ausschluss der Patienten mit gleichzeitigen und erneuten Eingriffen, Endokarditis, MI und PCI oder PTCA, die älter als 90 Tage waren, wurden die Faktoren, die als die wichtigsten präoperativen Störfaktoren angesehen wurden, wie Alter, Ejektionsfraktion, SYNTAX I Score, STS-Score, EURO-Score, für den Propensity-Score-Algorithmus ausgewählt. Anschließend wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um statistisch signifikante präoperative Unterschiede zu ermitteln, und es wurde eine 1:1-Anpassung des Propensity-Scores ohne Ersetzung vorgenommen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Basisdaten

In Tabelle 10 sind die baseline Charakteristika von allen 1 232 Patienten (SAVR + CABG-Gruppe n=685, TAVI + PCI-Gruppe n=547), die wegen einer schweren AS und KHK zwischen 2010 bis 2020 im Universitätsklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen therapiert wurden, aufgelistet. Die Kohorte der mit SAVR + CABG behandelten Patienten unterschied sich im Hinblick auf Patientenmerkmale und Risikofaktoren signifikant von der TAVI + PCI-Gruppe. Die TAVI + PCI-Gruppe war in der Gesamtpopulation signifikant älter ( $72,9 \pm 8,2$  vs.  $77,9 \pm 10,1$ ;  $p= 0,000$ ), hatte einen signifikant höheren Frauenanteil (30.4% (208) vs. 47.2% (258);  $p= 0,000$ ) und hatte ein höheres operatives Risiko mit einem signifikant höheren STS-SCORE ( $2,97 \pm 1,6$  vs.  $3,21 \pm 1,2$ ;  $p= 0,005$ ) und EuroSCORE II ( $7,96 \pm 5,9$  vs.  $9,83 \pm 9,64$ ;  $p= 0,000$ ). In der Gesamtpopulation hatten die Patienten in der SAVR + CABG Gruppe eine komplexere KHK mit einem signifikant höheren Syntax I Score ( $26,2 \pm 12,6$  vs.  $19,3 \pm 10,9$ ;  $p= 0,000$ ). Daher würde der einfache Vergleich der zwei Gruppen ohne weitere Selektion zu keinen zielführenden Ergebnissen führen.

Nach Korrektur der Selektionsverzerrung durch 1:1 Propensity-Score-Matching von 120 Patienten (SAVR + CABG (n=60), TAVI + PCI (n=60)) unterscheiden sich die beiden

Patientenkohorten nicht mehr signifikant voneinander. Somit haben beide Kohorten ein vergleichbares präinterventionelles Risiko und ähnliche demografische Charakteristika. Die gematchten Patienten in der SAVR + CABG Kohorte und der TAVI + PCI Kohorte haben nun ein mittleres Alter von  $77,4 \pm 3,2$  vs.  $78,7 \pm 4,1$  ( $p= 0,069$ ), einen ähnlichen Anteil an Patientinnen in beiden Gruppen ( $31,7\%$  vs.  $33,4\%$ ;  $p=1,00$ ) und ein vergleichbares intermediäres präinterventionelles Risiko mit ähnlichem STS-SCORE ( $2,97 \pm 0,9$  vs.  $3,20 \pm 1,0$ ;  $p= 0,202$ ) und EuroSCORE II ( $7,3 \pm 4,3$  vs.  $8,7 \pm 5,0$ ;  $p=0,104$ ). Die Komplexität der KHK (STS I Score  $23,5 \pm 11,2$  vs.  $21,9 \pm 9,3$ ;  $p= 0,396$ ), der BMI ( $26,5 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $25,6 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $p= 0,103$ ) und die Auswurf Funktion des Herzens ( $50,9 \pm 12,5$  % vs.  $52,4 \pm 11,2$  %;  $p= 0,514$ ) waren ebenfalls vergleichbar. Lediglich die Anzahl der präoperativ durchgeführten PCIs und der präoperativ liegenden Stents waren in der TAVI + PCI Gruppe signifikant höher als in der SAVR + CABG Gruppe (PCI: 81 vs. 12;  $p= 0,000$ , Stents: 125 vs. 18;  $p= 0,000$ ).

**Tabelle 10:** Präoperative Patientenmerkmale vor und nach dem Propensity-Score-Matching

Variable, n (%) or mean $\pm$ SD	All Patients (n=1232)			Propensity Score-Matched Patients (n=120)		
	SAVR n=685	TAVI n=547	p-Value	SAVR+ CABG n=60	TAVI+ PCI n=60	p-Value
Age, years	72.9 (8.2)	77.9 (10.1)	0.000	77.4 (3.2)	78.7 (4.1)	0.069
Female	208 (30.4)	258 (47.2)	0.000	19 (31.7)	20 (33.3)	1.000
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.7 (11.6)	28.7 (19.2)	0.980	26.5 (2.5)	25.6 (3.5)	0.103
IDDM	86 (17.8)	56 (23)	0.006	8 (13.3)	14 (23.3)	0.238
COPD Gold III-IV	20 (21.5)	20 (33.3)	0.104	6 (10)	2 (3.3)	0.272
NYHA class III- IV	341 (85.3)	196 (69.0)	0.566	46 (76.7)	40 (66.7)	0.311
Extracardiac arteriopathy	194 (28.3)	112 (20.5)	0.002	25 (41.7)	25 (41.7)	1.000
Neurological events	89 (13)	47 (8.6)	0.014	12 (20)	10 (16.7)	0.814
Myocardial infarction, <90 days	119 (17.4)	42 (7.7)	0.002	35 (58.3)	25 (41.7)	0.100
Previous PCI	106 (15.5)	183 (33)	0.000	12	81	0.000
Number of stents	184	383	0.000	18	125	0.000
Coronary artery disease with >50% of stenosis	485 (70.5)	242 (48.4)	0.000	60	60	1.000
Ejection fraction, %	52.4 (11.8)	53.8 (14.4)	0.051	50.9 $\pm$ 12.5	52.4 $\pm$ 11.2	0.514
Pacemaker implantation (%)	22 (3.2)	35 (6.4)	0.000	0 (0)	0 (0)	1.000
Atrial fibrillation	105 (15.3)	102 (18.6)	0.000	16 (26.7)	21 (35)	0.429
Pulmonary arterial pressure (mm Hg)	38.7 (11.5)	44.6 (14.4)	0.000	44.7 (11.4)	47.8 (13.6)	0.189
Creatinin level <50 ml/min	0.95 (0.23)	0.89 (0.22)	0.000	1.5 (1.5)	1.2 (0.6)	0.097
Syntax I Score (Points)	26.2 (12.6)	19.3 (10.9)	0.000	23.5 (11.2)	21.9 (9.3)	0.396
STS-SCORE, Risk of Mortality %	2.97 (1.6)	3.21 (1.2)	0.005	2.97 (0.9)	3.20 (1.0)	0.202
EuroSCORE II, %	7.96 (5.9)	9.83 (9.64)	0.000	7.3 (4.3)	8.7 (5.0)	0.104

### 3.2 Prozedurale Charakteristika

Im Folgenden sind die wichtigsten verfahrenstechnischen Merkmale aufgelistet (Tabelle 11 und Tabelle 12). In der SAVR + CABG Gruppe wurden sowohl arterielle (n=55) als auch venöse (n=42) Grafts verwendet. Der Zugangsweg für die TAVI erfolgte in den meisten Fällen transfemorale, dabei wurden sowohl selbstexpandierende als auch ballonexpandierende Klappensysteme implantiert.

Die mittlere implantierte Klappenprothesengröße war in der SAVR + CABG Gruppe signifikant kleiner als in der TAVI + PCI Gruppe ( $24,2 \pm 2,1$  mm vs.  $26,9 \pm 3,0$  mm;  $p < 0,05$ ). Die Anzahl der implantierten Stents in der TAVI + PCI-Gruppe betrug  $2,1 \pm 1,2$  pro Patienten, im Gegensatz dazu wurden  $3,0 \pm 1,3$  Graft-Anastomosen pro Patienten in der SAVR + CABG Gruppe angelegt ( $p < 0,05$ ).

**Tabelle 11:** Operative Charakteristika der SAVR + CABG Kohorte

Variable, n (%) or mean $\pm$ SD	SAVR+CABG n=60
Cardiopulmonary bypass time, min	136.3 $\pm$ 43.4
Clamp time, min	95.0 $\pm$ 39.3
Reperfusion, min	23.5 $\pm$ 15.4
Mean prosthesis size, mm	24.2 $\pm$ 2.1
$\leq$ 23 mm	33
>23 mm	27
Number of distal anastomoses	110 (3.0 $\pm$ 1.3)
arterial grafts	55
vein grafts	42
1 anastomose	18 (16.4)
2 anastomoses	15 (13.6)
3 anastomoses	36 (32.7)
4 anastomoses	29 (26.4)
5 anastomoses	12 (10.9)
21 mm	3
23 mm	30
25 mm	15
27 mm	10
29 mm	2
PERIMOUNT (Edwards Lifesciences)	13
Hancock II (Medtronic)	46
Freestyle (Medtronic)	1

**Tabelle 12:** Prozedurale Charakteristika der TAVI + PCI Kohorte

Variable, n (%) or mean $\pm$ SD	TAVI+PCI n=60
Mean prosthesis size, mm	26.9 $\pm$ 3.0
≤26 mm	33
>26 mm	27
Number of stents	125 (2.1 $\pm$ 1.2)
1 stent	20 (33.3)
2 stents	24(40)
3 stents	12 (20)
4 stents	1 (1.7)
5 stents	1 (1.7)
6 stents	2 (3.3)
TOE-derived annulus diameter (e-annulus), mm	23.9 $\pm$ 2.9
MSCT-derived annulus area (multi-slice CT), cm <sup>2</sup>	4.7 $\pm$ 0.9
Procedure time, min	71.9 $\pm$ 31.9
23 mm	10
25 mm	14
26 mm	9
27 mm	12
29 mm	11
34 mm	4
Sapien (Edwards Lifesciences)	36
Evolut/ CoreValve (Medtronic)	24

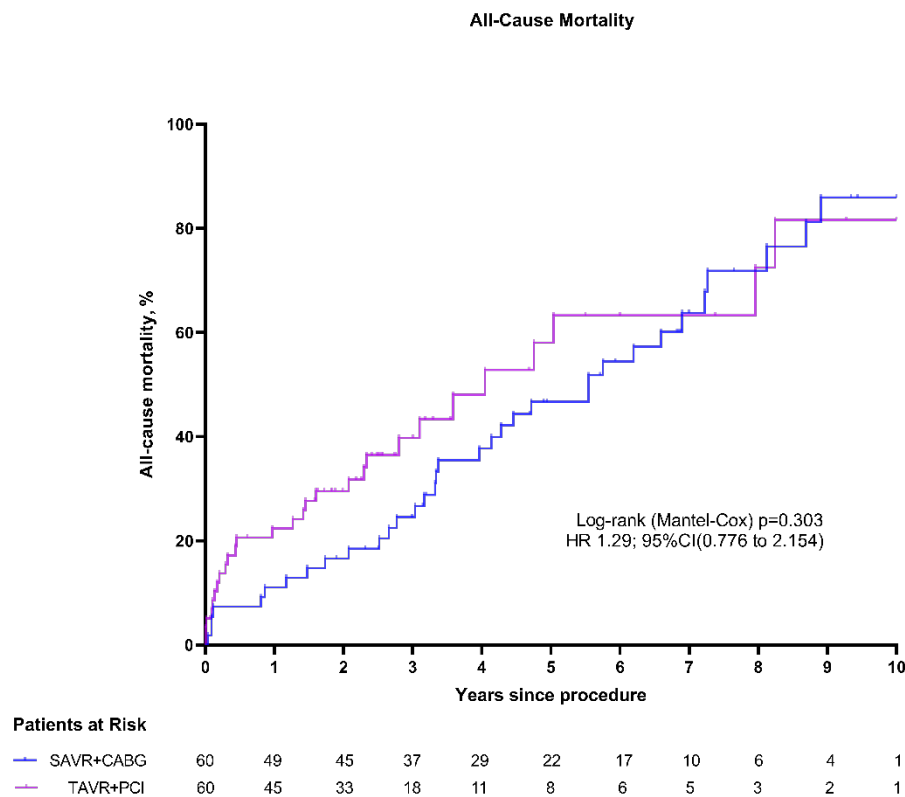
### 3.3 Klinische Kurz- und Langzeitergebnisse

#### 3.3.1 Mortalität und kardiale Komplikationen

Insgesamt betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für die klinischen Daten 3,64 Jahre (IQR 1.84-6.03). Beim Langzeitüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, d. h. im Median 5,55 Jahre nach SAVR + CABG gegenüber 4,05 Jahren nach TAVI + PCI (p=0,312; HR 0,765; 95% CI 0,44 bis 1,32).

Die Kaplan-Meier-Schätzungen in Abbildung 11 für die Gesamtmortalität nach bis zu zehn Jahren Nachbeobachtung war in der SAVR + CABG Gruppe im Vergleich zur TAVI + PCI Gruppe numerisch geringer, jedoch ohne statistische Signifikanz (p= 0,303, HR 1,29; 95% CI (0,776-2,154)).

**Abbildung 11:** Gesamtmortalität nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich



Die im Langzeitvergleich auftretenden kardialen Komplikationen (Schlaganfall, Rehospitalisierung, MI und Re-Intervention nach SAVR + CABG oder nach TAVI + PCI) sind in Tabelle 13 aufgelistet. Sowohl in der SAVR + CABG Gruppe als auch in der TAVI + PCI Gruppe haben 7% der Patienten einen Schlaganfall mit schweren Folgen erlitten. Ein Schlaganfall mit schweren Folgen wird in dieser Arbeit gemäß der Rankin-Skala ab einem Wert von  $\geq 4$  definiert, welcher eine erhebliche Pflegeabhängigkeit oder Bettlägerigkeit mit vollständiger Hilfsbedürftigkeit umfasst.

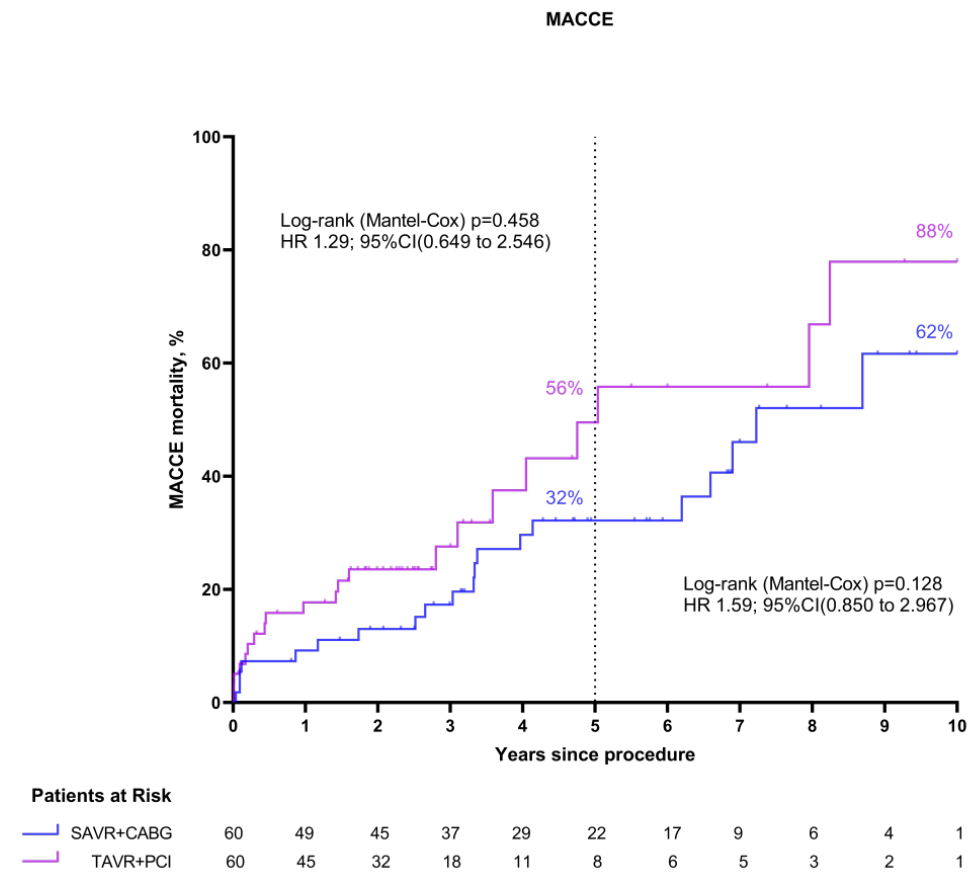
Die Anzahl an Rehospitalisierungen aufgrund von kardiovaskulären Beschwerden (80 vs. 76;  $p=0,682$ ) sowie die Anzahl an postinterventionellen MI (5(8,3%) vs. 2 (3%);  $p=0,439$ ) war in der TAVI + PCI Gruppe numerisch höher, jedoch ohne statistische Signifikanz. Insgesamt gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die Rate an kardiovaskulären Komplikationen und Re-Interventionen zwischen den beiden Kohorten.

**Tabelle 13:** Auftreten von kardialen Komplikationen im Langzeitvergleich nach SAVR + CABG vs. nach TAVI + PCI im Vergleich

Variable, n (%) or mean $\pm$ SD	SAVR+CABG n=60	TAVR+PCI n=60	p-Value
Stroke (severe disorders)	4 (7)	4 (7)	1.000
Rehospitalization	76 (2.5)	80 (2.3)	0.682
Myocardial infarction	2 (3.0)	5 (8.3)	0.439
Re PCI/PTCA	6 (10)	8 (13)	0.777
Re AVR	2 (3)	1 (2)	1.000

Die MACCE bedingte Letalität nach fünf Jahren Nachbeobachtung war in der SAVR + CABG Gruppe nach Kaplan-Meier-Methode numerisch geringer geschätzt als in der TAVI + PCI Gruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p= 0,458$ , HR 1,29; 95% CI (0,649-2,546) (Abbildung 12).

**Abbildung 12:** MACCE bedingte Letalität nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich

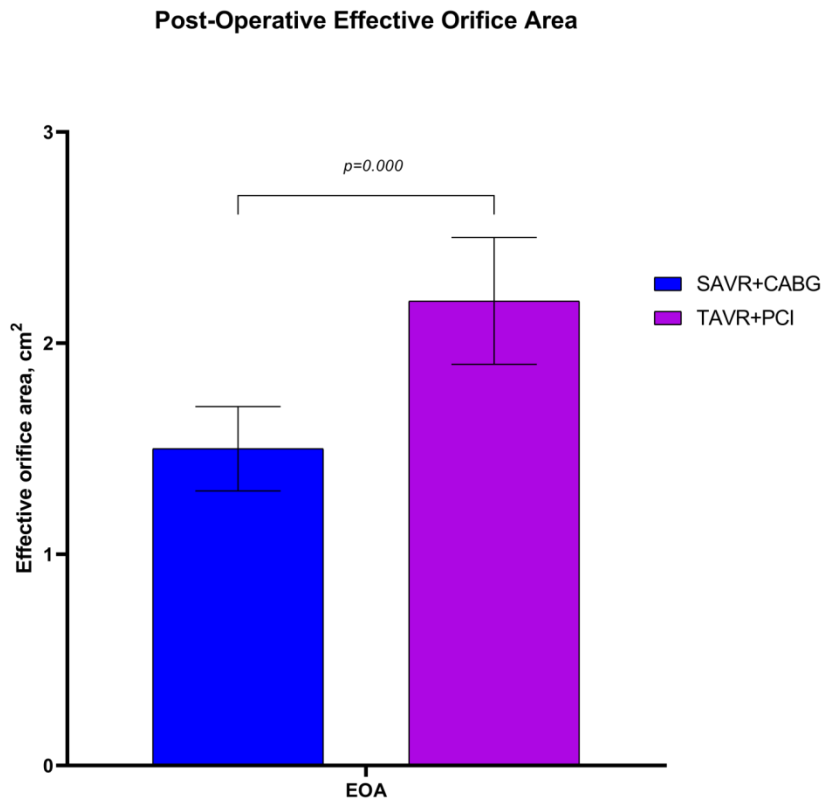


### 3.3.2 Echokardiographische Daten

In den Abbildungen 13 und 14 wurden die echokardiographischen Parameter zur Aortenklappenprothesenfunktion nach beiden untersuchten Therapiearten im Vergleich dargestellt. Es wurde festgestellt, dass sowohl der Pmax als auch der Pmean in der SAVR + CABG Gruppe postoperativ innerhalb der ersten 30 Tage höher sind als in der TAVI + PCI Gruppe. Pmax ist dabei signifikant höher (20,72 mmHg (SD 8.60) vs. 16,69 mmHg (SD 8.86);  $p=0,044$ ) in der SAVR + CABG Gruppe und der Unterschied im Pmean erreicht nahezu Signifikanzniveau (10,44 mmHg (SD 4.17) vs. 8,78 mmHg (SD 3.99);  $p= 0,057$ ). Auch im Hinblick auf die effektive AÖF nach Aortenklappenersatz wurden in der TAVI + PCI Gruppe bessere Werte ausgemacht. Die effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese war nach TAVI + PCI signifikant größer als nach SAVR + CABG (1,49 cm<sup>2</sup> (0.19) vs. 2,29 cm<sup>2</sup> (SD 0.31);  $p= 0,000$ ).

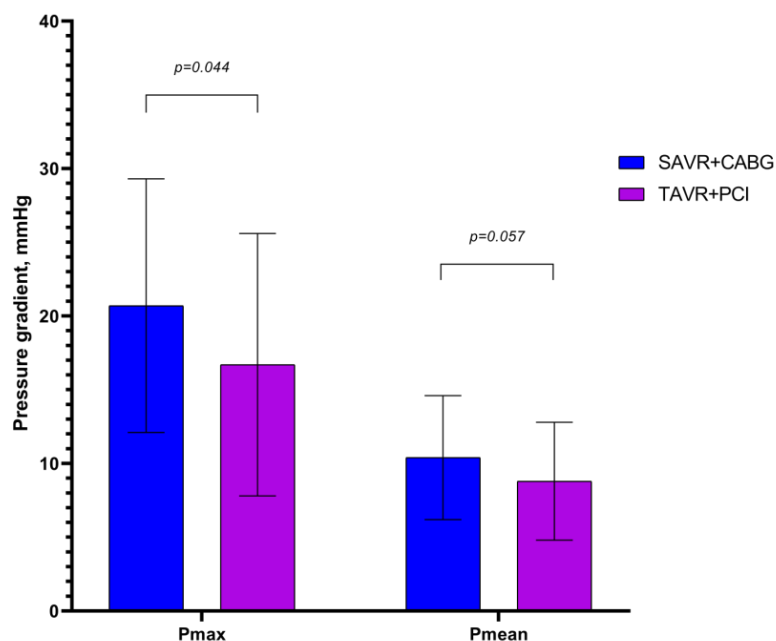
Insgesamt lagen die postinterventionellen echokardiographischen Daten aber bei beiden Gruppen in einem akzeptablen Bereich, sodass nach dem Aortenklappenersatz keine schwere AS mehr vorlag.

**Abbildung 13:** Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappenprothese innerhalb von 30 Tagen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich



**Abbildung 14:** Druckgradient über der Aortenklappenprothese innerhalb von 30 Tagen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich

### Post-Operative Pressure Gradient

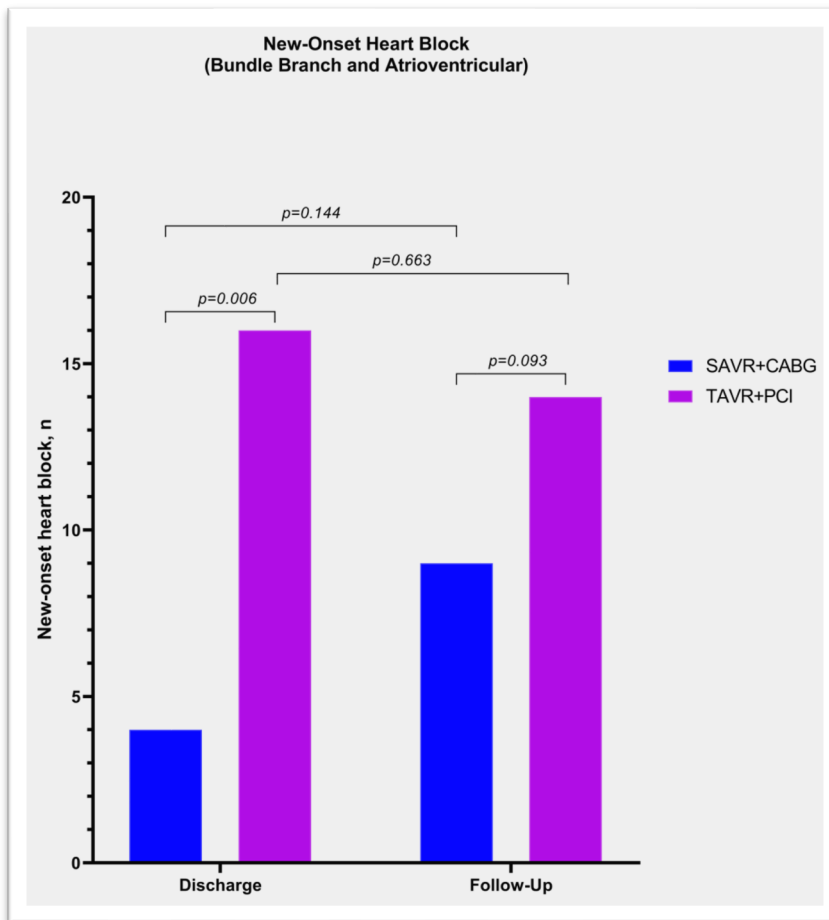


### 3.3.3 Postinterventionelle Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherimplantationsraten

Unter den mit 1:1 Propensity-Score-Matching untersuchten 120 Patienten wies die TAVI + PCI Gruppe im Vergleich zur SAVR + CABG Gruppe eine signifikant höhere Anzahl an neu aufgetretenen Blockbildern während des Krankenhausaufenthalts auf (16 vs. 4;  $p=0,006$ ). Auch die Anzahl an neu aufgetretenen Blockbildern in der Nachbeobachtung war in der TAVI + PCI Gruppe höher (14 vs. 9;  $p=0,093$ ). Frühe Zeitpunkte werden in dieser Arbeit als der Zeitraum während des Krankenhausaufenthalts (innerhalb von 30 Tagen postoperativ) definiert, während späte Zeitpunkte die Nachbeobachtungsphase mit einem Median von 3,64 Jahren umfassen.

In Abbildung 15 ist außerdem dargestellt, dass sich die Anzahl von früh aufgetretenen Blockbildern von der Anzahl der spät aufgetretenen Blockbilder in dem jeweiligen Therapiearm numerisch unterscheidet, jedoch ohne statistische Signifikanz. Dabei lässt sich eine Tendenz erkennen, dass Blockbilder in der SAVR + CABG Gruppe eher zu späteren Zeitpunkten auftreten (4 vs. 9;  $p=0,144$ ), wohingegen in der TAVI + PCI Gruppe die Blockbilder etwa gleichermaßen zu frühen und späten Zeitpunkten auftreten (16 vs. 14;  $p=0,663$ ).

**Abbildung 15:** Neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Kurz- und Langzeitvergleich



In Tabelle 14 ist dargestellt, dass die frühen und späten Raten des neu aufgetretenen postinterventionellen AV-Blocks (I-II°) in TAVI + PCI Gruppe signifikant höher sind als in der SAVR + CABG Gruppe (28% vs. 12%;  $p= 0,011$ ). Auch neu aufgetretene Schenkelblöcke sind nach TAVI + PCI numerisch häufiger aufgetreten als nach SAVR + CABG (22% vs. 10%;  $p= 0,132$ ). Neu aufgetretenes VHF ist jedoch mit einer numerisch höheren Rate nach SAVR + CABG als nach TAVI + PCI festzustellen (30% vs. 17%;  $p= 0,130$ ).

**Tabelle 14:** Art der neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen nach SAVR + CABG vs. TAVI + PCI im Kurz- und Langzeitvergleich

Early onset and Follow-Up		SAVR+CABG	TAVR+PCI	p-Value
AV-Block (<3rd degree)		7 (12%)	17 (28%)	0.011
Bundle Branch Block		6 (10%)	13 (22%)	0.132
Atrial fibrillation		18 (30%)	10 (17%)	0.130

Die Schrittmacherimplantationsraten nach SAVR + CABG vs. nach TAVI + PCI im Kurz- und Langzeitvergleich werden in Tabelle 15 aufgelistet. Die Rate für eine frühe 30-Tages-Schrittmacherimplantation in der TAVI + PCI Gruppe ist signifikant höher als in der SAVR + CABG Gruppe (16,7% vs. 5%; p= 0,039). Die Wahrscheinlichkeit nach einer Intervention während des Krankenhausaufenthaltes schrittmacherpflichtig zu werden, ist demnach über 3-mal höher in der TAVI + PCI Gruppe als in der SAVR + CABG Gruppe (unadjustierte OR 3,8, 95% CI (0,01-2,68)). Im Langzeitvergleich ist die Rate an späten Schrittmacherimplantationen ebenfalls numerisch höher in der TAVI + PCI Gruppe (11,7% vs. 8,3%, p=0,583, unadjustierte Sub-HR, 1,42, 95% CI (0,904-1,602)). Die Sub-HR wurde in diesem Zusammenhang im Langzeitvergleich verwendet, um auch die Patienten zu berücksichtigen, die während der Beobachtungszeit aufgrund von Tod oder anderen Ursachen keine PPI erhalten haben.

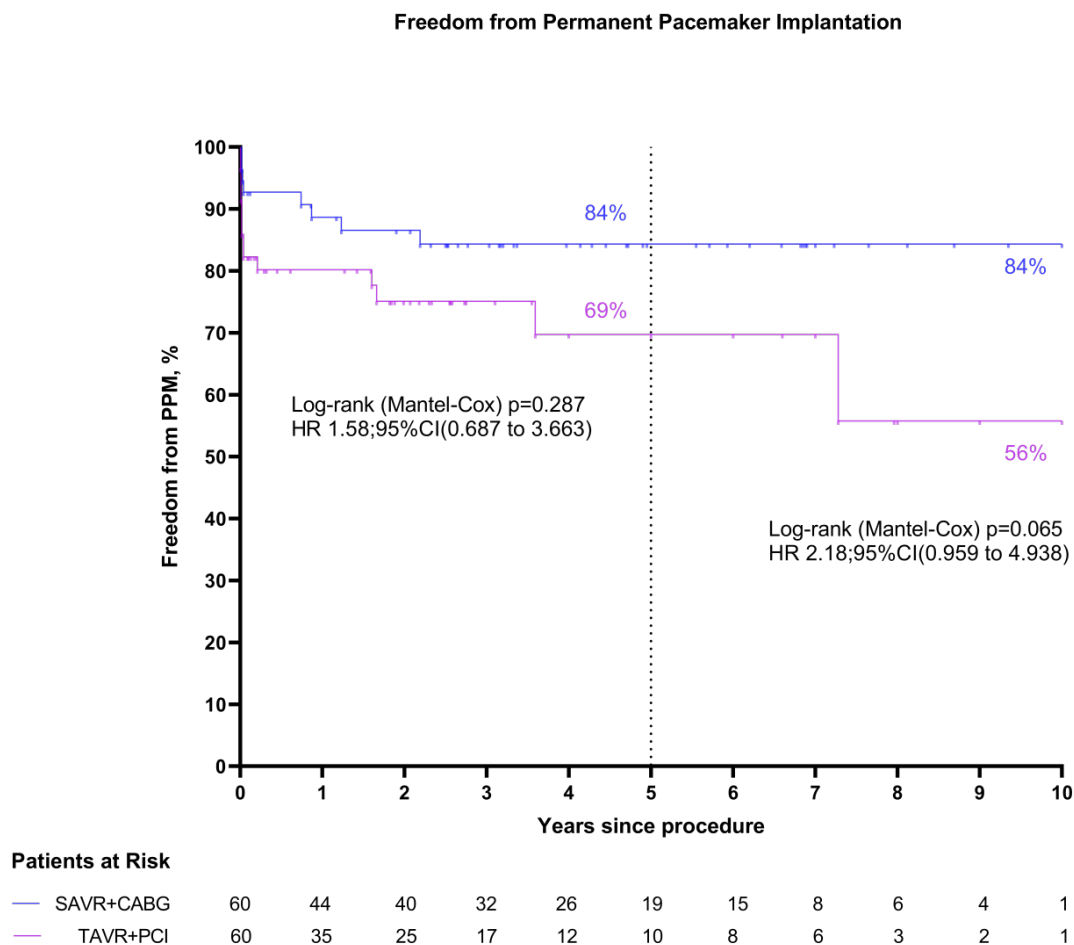
**Tabelle 15:** Schrittmacherimplantationsraten nach SAVR + CABG vs. nach TAVI + PCI im Kurz- und Langzeitvergleich

	SAVR+CABG n (%)	TAVR+PCI n (%)	p-Value; 95%CI(LL-UL)
<b>Discharge</b>	3 (5%)	10 (16,7%)	0.039; OR 3.8, [0.01 to 2.68]
<b>Late</b>	5 (8.3%)	7 (11,7%)	0.583; HR 1.4, [-0.90 to 1.60]

Die Kaplan-Meier-Schätzung (Abbildung 16) lässt Rückschlüsse auf das Leben mit Freiheit von permanenter Schrittmacherimplantation nach SAVR + CABG vs. nach TAVI + PCI ziehen. In der untersuchten SAVR + CABG Gruppe lebten etwa 84% fünf

Jahre nach der Intervention ohne permanente Schrittmacher, im Gegensatz dazu sind es lediglich 69% in der TAVI + PCI Gruppe (Log-rank (Mantel-Cox)  $p=0,287$ , HR: 1,58; 95% CI (0,687-3,663)). Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit wird der Unterschied zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher, erreicht jedoch kein Signifikanzniveau (Log-rank (Mantel-Cox)  $p=0,065$ , HR: 2,18; 95% CI (0,959-4,938)).

**Abbildung 16:** Freiheit von permanenten Herzschrittmachern nach SAVR und CABG vs. nach TAVI und PCI im Vergleich

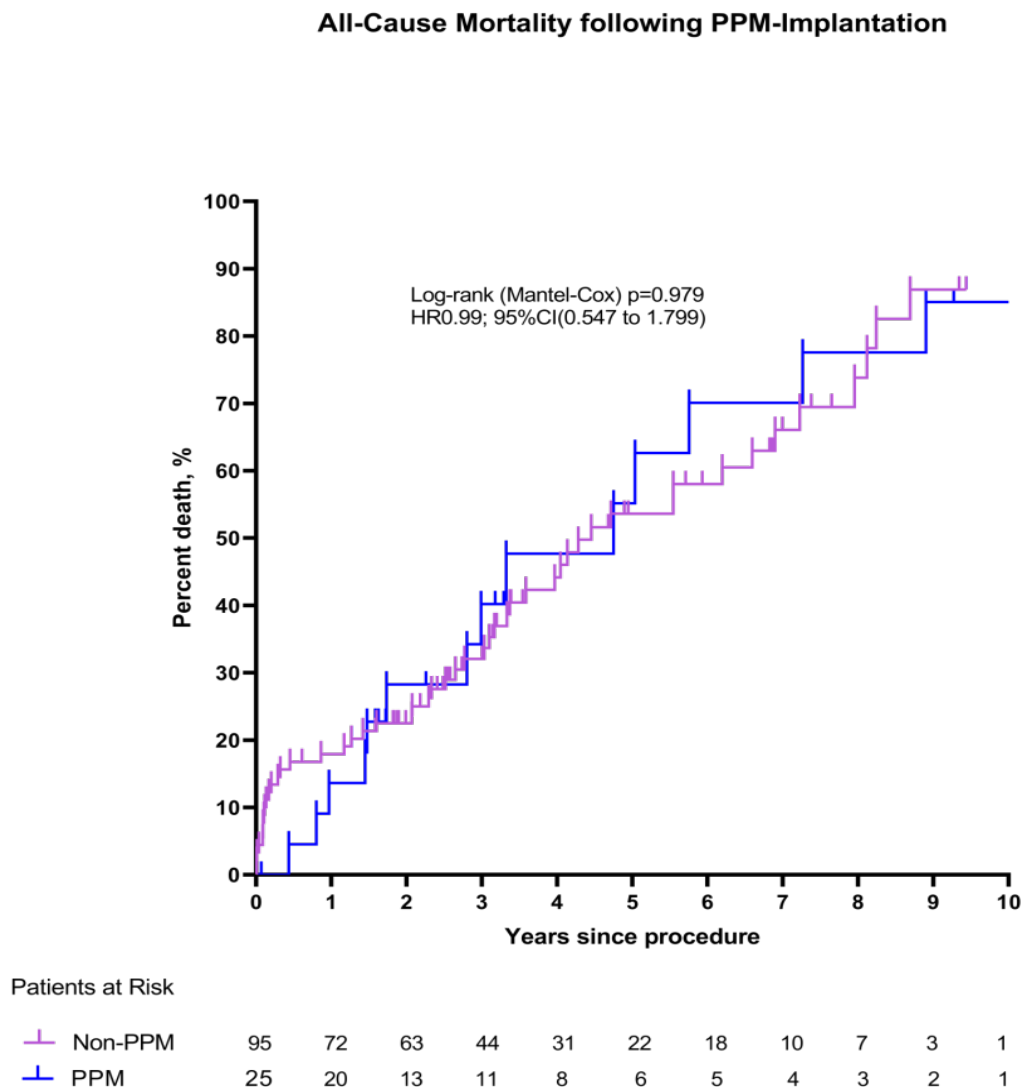


### 3.4 Überlebensvergleich von Patienten mit und ohne PPI

Der Einfluss von PPI auf das Überleben nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz ist in folgender Abbildung 17 dargestellt. Von den insgesamt 120 mit Propensity-Score-Matching untersuchten Patienten wurden 25 mit einem permanenten Herzschrittmacher versorgt und 95 Patienten waren nach dem Eingriff nicht schrittmacherpflichtig. Die beiden Kaplan-Meier Kurven (Abbildung 17 und 18)

beschreiben die Todesrate nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz für die Kohorte Patienten mit permanentem Schrittmacher und die Kohorte Patienten ohne permanenten Schrittmacher. Aus dieser Schätzung ist hervorgegangen, dass die beiden Kohorten sich nicht wesentlich unterscheiden (Log-rank (Mantel-Cox);  $p=0,979$ , HR 0,99; 95% CI (0,547-1,799)). Somit konnte kein Einfluss der PPI auf das Langzeitüberleben nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz in Kombination festgestellt werden.

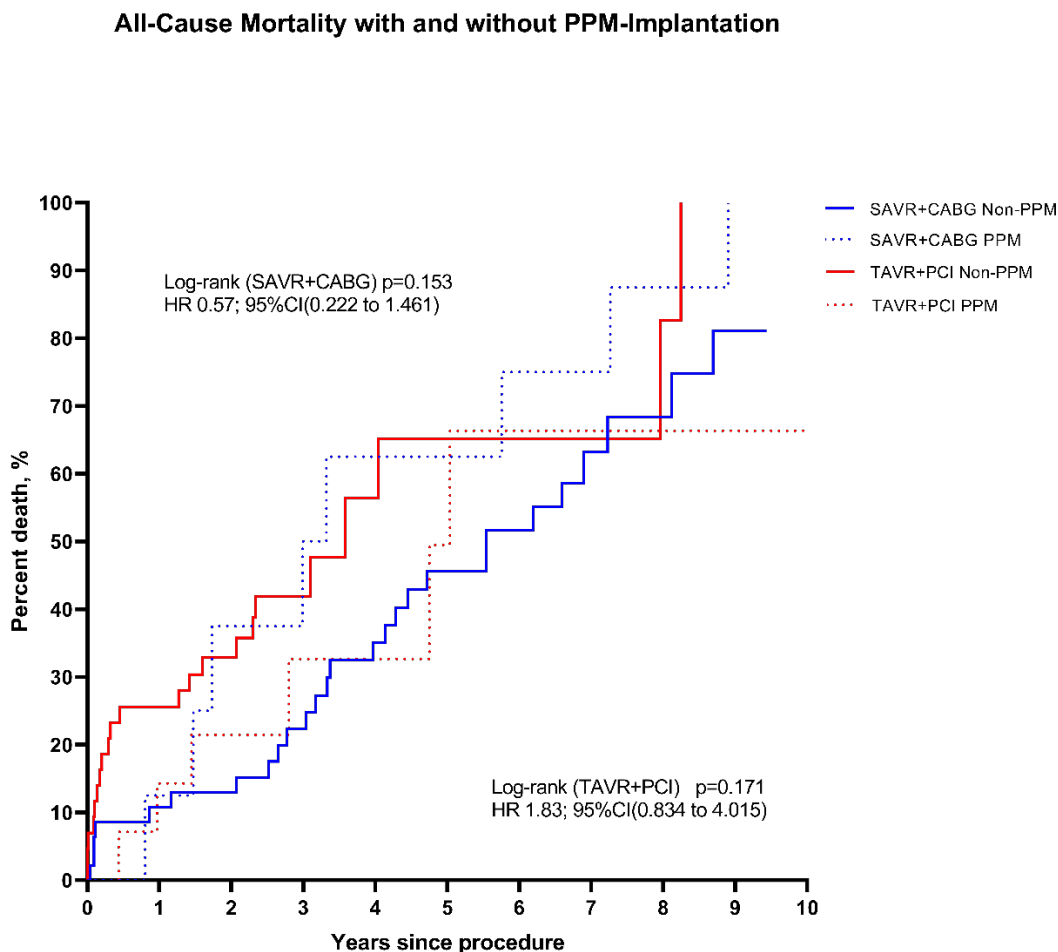
**Abbildung 17:** Überlebensvergleich der Patienten nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappentherapie mit PPI vs. ohne PPI



Eine genauere Untersuchung über den Einfluss der PPI auf das Langzeitüberleben ist in Abbildung 18 dargestellt. Hierbei wurde der Einfluss der PPI in den jeweiligen Kohorten (SAVR + CABG und TAVI + PCI) einzeln betrachtet. Dazu wurden vier Gruppen

gebildet: eine aus den 8 Patienten nach SAVR + CABG mit PPI, eine aus den 52 Patienten nach SAVR + CABG ohne PPI, eine aus den 17 Patienten nach TAVI + PCI mit PPI und eine aus den 43 Patienten nach TAVI + PCI ohne PPI. Dabei wurde deutlich, dass die Todesrate der SAVR + CABG Gruppe mit PPI numerisch höher ist als ohne (Long-Rank;  $p=0,153$ , HR 0,57; 95% CI (0,222-1,46)). Im Gegensatz dazu ist die Mortalität der TAVI + PCI Gruppe mit PPI numerisch niedriger als ohne (Long-Rank;  $p=0,171$ , HR 1,83; 95% CI (0,834- 4,015)). Diese Unterschiede erreichten jedoch kein Signifikanzniveau, somit konnte kein entscheidender Einfluss der PPI auf das Überleben in den beiden Therapiearmen gezeigt werden.

**Abbildung 18:** Überlebensvergleich der Patienten mit und ohne PPI in der SAVR + CABG Kohorte und TAVI + PCI Kohorte



## 4. Diskussion

#### 4.1 Bedeutung der erhobenen Daten für den klinischen Alltag

Um die Entscheidung treffen zu können, in welchem Therapiearm die Patienten mit schwerer AS und begleitender KHK versorgt werden, ist das Herzteam von enormer Bedeutung. Da noch keine klaren Empfehlungen in den Leitlinien zur Behandlung der schweren AS mit begleitender KHK vorliegen, muss dort individuell für jeden Patienten die optimale Behandlungsstrategie diskutiert werden.

Diese Arbeit konnte zeigen, dass TAVI + PCI eine ähnliche Mortalität und klinische Langzeitergebnisse im Vergleich zu SAVR + CABG aufweist und somit eine Alternative zur Behandlung der schweren AS und KHK zu sein scheint. Es wurde jedoch ein höheres Risiko für PPI nach TAVI + PCI im Vergleich zu SAVR + CABG aufgezeigt, welches in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden muss.

Für die klinische Entscheidung sind weiterhin weitere Erkenntnisse erforderlich, und es muss im Herzteam offen die optimale Behandlungsstrategie diskutiert werden. Hierbei ist zu beachten, dass für eine evidenzbasierte qualitätsgesicherte Therapie der Patienten neue Behandlungsstrategien nicht nur ähnliche klinische Ergebnisse aufweisen, sondern eine klare Verbesserung zur etablierten Methode darstellen sollten. Dies konnte bei der Behandlung einer schweren AS und KHK mit TAVI + PCI anstelle von SAVR + CABG noch nicht belegt werden.

Zur Diskussion über den optimalen Behandlungsweg ist die präinterventionelle Diagnostik entscheidend. Hierbei ist neben der operativen Risikostratifizierung die apparative Diagnostik von großer Relevanz. Die CT Untersuchungen, die vor jeder TAVI durchgeführt werden, könnten dabei auch wichtige Informationen über die Morphologie der Aortenklappe für das chirurgische Therapieregime liefern und sollten somit auch offen im Herzteam ausgetauscht werden.

Die partizipative Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten ist für den Therapieerfolg essenziell. Hierbei sollte nicht nur auf die geringere Invasivität der transkatheteregestützten Methode gegenüber der chirurgischen Therapiemethode eingegangen werden, sondern klare harte Endpunkte, wie die Mortalität, das Langzeitüberleben, die Haltbarkeit der Klappenprothese und kardiovaskuläre Komplikationen sollten im Vordergrund stehen.

Demnach bieten die in dieser Arbeit hervorgegangenen Daten Grundlage für eine offene Diskussion im Herzteam, welche bei der Entscheidungsfindung über den optimalen

Therapiearm bei Patienten mit schwerer AS und KHK im klinischen Alltag helfen können.

#### 4.2 Vergleich mit anderen Studien

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren AS und KHK in einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 3,64 Jahren mit einem vergleichbaren intermediären operativen Risiko und intermediärer Komplexität der KHK ähnliche Mortalitätsraten nach TAVI + PCI wie nach SAVR + CABG aufwiesen.

Bisher haben nur einige wenige Studien mit kleinen Fallzahlen einen Vergleich der beiden Behandlungsstrategien bei schwerer AS und KHK untersucht. Unsere Ergebnisse stehen in Bezug auf die Mortalitätsraten im Einklang mit der Studie von Barbanti et al. aus 2018. In dieser Studie wurden nach Propensity-Score-Matching ähnliche 3-Jahres Überlebensraten zwischen den beiden Therapiearmen erfasst (Kaplan-Meier-Schätzung der Sterbefreiheit für SAVR + CABG und TAVI + PCI Patienten von 0,742 bzw. 0,650; log-rank  $p=0,105$ ) (Barbanti et al., 2018).

Größere Fallzahlen konnten in einer Metaanalyse von Sá et al. von 2022 analysiert werden. Dabei wurden acht Studien eingeschlossen, die den Vergleich von SAVR + CABG vs. TAVI + PCI untersucht haben (Sá et al., 2022). Insgesamt wurden in dieser Metaanalyse 33 286 Patienten (29 838 mit SAVR + CABG und 3 448 mit TAVI + PCI) miteinander verglichen. Hierbei wurde gezeigt, dass nach TAVI + PCI die 30-Tages Mortalitätsraten zwar geringer waren (OR 0,63; 95% CI (0,51-0,80);  $p < 0,001$ ), jedoch die 5-Jahres Langzeitüberlebensraten bei der SAVR + CABG Gruppe signifikant höher ausfielen (HR 1,64; 95% CI (1,36-1,96);  $p < 0,001$ ) (Sá et al., 2022).

Das in unserer Arbeit verwendete Propensity-Score-Matching ist zwar eine sehr gute Methode, um zwei Kohorten retrospektiv miteinander zu vergleichen, jedoch können damit nur bekannte gemessene Störvariablen adjustiert werden. Nur in randomisierten kontrollierten Studien werden bekannte und unbekannte Patientenmerkmale und Risikofaktoren auf die zwei Kohorten gleichermaßen verteilt, wodurch die aussagekräftigsten Schlussfolgerungen über den Therapieeffekt getroffen werden können (Kuss et al, 2016).

Die SURTAVI-Studie ist die einzige randomisierte kontrollierte Studie, die den kompletten chirurgischen Ansatz mit der kompletten transkathetergestützten Therapie bei AS und KHK miteinander vergleicht (Søndergaard et al., 2019). Die SURTAVI-Studie hat Erwähnungen in den aktuellen Leitlinien gefunden, da hier gezeigt werden konnte, dass kein signifikanter Unterschied in der 30-Tages- und 2-Jahres-Gesamtmortalität nach TAVI + PCI im Vergleich zu nach SAVR + CABG bei Patienten mit schwerer AS und geringer bis mäßiger Komplexität der KHK mit mittlerem operativen Risiko festgestellt werden konnte (30-Tages-Gesamtmortalität: 4,1% vs. 3,7%;  $p= 0,84$ / 2-Jahres Gesamtmortalität: 16%, 95% CI (11.1-22.9) vs. 14%, 95% CI (9.2-21.1);  $p= 0.62$ ) (Søndergaard et al., 2019; Vahanian et al., 2022).

Wie auch in unserer Studie konnte in der SURTAVI-Studie kein signifikanter Unterschied in Bezug auf kardiovaskuläre Komplikationen und Re-Interventionen festgestellt werden. In Hinblick auf die PPI stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit denen der SURTAVI-Studie. Hierbei trat die permanente Schrittmacherimplantationsrate zwei Jahre nach TAVI + PCI ebenfalls signifikant häufiger als nach SAVR + CABG auf (28,9%, 95% CI (22,0-36,2) vs. 8,9%, 95% CI (5-14,2);  $p < 0,01$ ) (Søndergaard et al., 2019).

Die SURTAVI-Studie hat jedoch einige Limitationen. Zum einen war die Nachbeobachtungszeit nur zwei Jahre und es konnte somit keine Aussage über das Langzeitüberleben der Patienten getroffen werden. Zum anderen lag der mittlere Syntax I Score der therapierten Patienten bei nur  $8,1 \pm 5,6$  in der TAVI + PCI Gruppe und bei  $8,4 \pm 5,6$  in der SAVR + CABG Gruppe und die Patienten mit einem Syntax I Score  $> 22$  wurden ausgeschlossen (Søndergaard et al., 2019). Im Vergleich dazu wurden in unserer Studie die Patienten mit einem mittleren Syntax I Score von  $21,9 \pm 9,3$  in der TAVI + PCI Gruppe und  $23,5 \pm 11,2$  in der SAVR + CABG Gruppe untersucht. Demnach wurden in der SURTAVI-Studie nur Patienten mit einer unkomplizierten, nicht weit fortgeschrittenen KHK untersucht. Das zeigen auch die Daten zu der Anzahl der versorgten Gefäße pro Patienten mit PCI ( $1,4 \pm 0,7$  (SURTAVI) vs.  $2,1 \pm 1,2$ ) und mit CABG ( $1,5 \pm 0,7$  (SURTAVI) vs.  $3,0 \pm 1,3$ ) im Vergleich zu unserer Studie.

Die Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten SURTAVI-Studie sind aufgrund dieser Limitationen nur beschränkt auf alle Patienten mit AS und KHK anwendbar und es braucht weitere randomisierte kontrollierte Studien, um klare Empfehlungen in den Leitlinien zu schaffen. Nichtsdestotrotz konnte die Studie zeigen, dass TAVI + PCI eine sichere Methode in der definierten Patientengruppe darstellt.

Sowohl die alternde Bevölkerung als auch der Fortschritt in der kathetergestützten Klappentherapie führen dazu, dass das Patientenkollektiv zum Behandlungszeitpunkt immer älter wird. Inzwischen waren 20,7% der Patienten bei kardialen Eingriffen im Jahr 2021 über 80 Jahre alt, im Gegensatz dazu waren es nur 13,8% im Jahr 2012 (Beckmann et al., 2022). Im Alter nimmt sowohl die Schwere als auch die Komplexität der AS und KHK zu. Demnach sind schwere AS mit hochkomplexen fortgeschrittenen KHK Realität. So wurden sie auch in unseren baseline Daten beschrieben (mittlerer Syntax I Score  $26,2 \pm 12,6$  SAVR Gruppe und  $19,3 \pm 10,9$  TAVI Gruppe).

Dieser Problematik haben sich Alperi et.al. in ihrer Studie angenommen, in der sie Patienten mit einer schweren AS und einer komplexen KHK miteinander verglichen haben (Alperi et al., 2021). Hierbei wurden retrospektiv nur Patienten, bei denen ein Syntax I Score  $> 22$  vorlag, untersucht und nach 1:1 Propensity-Score-Matching die TAVI + PCI Kohorte mit der SAVR + CABG Kohorte verglichen. Der mittlere Syntax I Score lag bei  $26,3 \pm 8,1$  in der TAVI + PCI Gruppe und  $26,3 \pm 8,1$  in der SAVR + CABG Gruppe (Alperi et al., 2021). Die Ergebnisse dieser Studie unterscheiden sich von den Studien, bei denen Patienten mit geringerer Komplexität der KHK miteinander verglichen wurden. Zwar waren die Gesamtmortalitäts- und MACCE-Raten nach einem medianen Beobachtungszeitraum von drei Jahren ähnlich, jedoch gab es eine signifikant höhere Rate an neuen Koronarrevaskularisationen in der TAVI + PCI Gruppe (HR 5,38, 95% CI (1,73-1,67);  $p= 0,003$ ). Außerdem wurden in der TAVI + PCI-Gruppe höhere Raten an Gesamtmortalität und MACCE in einer Landmark-Analyse beobachtet, die den Zeitraum der ersten 30 Tage nach der Intervention ausschloss (Alperi et al., 2021).

Die in den bisherigen Studien zum Vergleich der SAVR + CABG mit TAVI + PCI gesammelten Daten können als Grundlage für künftige randomisierte Studien dienen. Sie legen nahe, dass eine TAVI + PCI bei Patientengruppen mit schwerer AS, mäßiger bis intermediärer Komplexität der KHK und intermediärem operativen Risiko eine akzeptable sichere Alternative zum Goldstandard SAVR + CABG zu sein scheint. Jedoch muss die Komplexität der KHK bei der Therapiewahl berücksichtigt werden und erhöhten PPI-Raten nach TAVI Beachtung geschenkt werden.

#### 4.3 Relevanz der periprozeduralen permanenten Schrittmacherimplantation nach Aortenklappentherapie und Koronarrevaskularisation

In unserer Arbeit konnte gezeigt werden, dass die frühe permanente Schrittmacherimplantationsrate nach TAVI + PCI signifikant höher war als nach SAVR + CABG (16,7% vs. 5%;  $p=0,039$ ). Insgesamt haben über 28% der Patienten in unserer Studie nach TAVI + PCI einen permanenten Schrittmacher erhalten. Im Gegensatz dazu waren es nur 13% der Patienten nach SAVR + CABG. Unsere Daten stehen im Einklang mit Daten einer Metaanalyse von Zito et. al. Hierbei wurde gezeigt, dass Raten die PPI nach TAVI bei 6,2%-34,8% lagen (Zito et al., 2022). Ursache für eine PPI waren in den meisten Fällen AV-Blöcke. Auch unsere Studie konnte signifikant höhere Raten an AV-Blöcken in der TAVI + PCI Kohorte feststellen.

Auslöser für die höhere Rate an Blockbildern und PPI nach TAVI + PCI könnte neben den oben bereits erwähnten allgemeinen Risikofaktoren und unbekanntem Störvariablen auch der durchschnittlich größere Klappenprothesendurchmesser der TAVI-Prothese gegenüber der chirurgischen Aortenklappenprothese sein. In den von uns untersuchten Kohorten lag die mittlere implantierte Klappengröße in der TAVI Gruppe bei  $26,9 \pm 3,0$  mm und war somit deutlich größer als die mittlere Klappengröße der SAVR Gruppe mit  $24,2 \pm 2,1$  mm.

Dies habe zwar einen positiven Einfluss auf die echokardiographischen Flussgradienten und die effektive Aortenklappenprothesenöffnungsfläche ( $P_{max}$  20,72 mmHg (SD 8.60) vs. 16,69 mmHg (SD 8.86);  $p=0,044$ ,  $P_{mean}$  10,44 mmHg (SD 4.17) vs. 8,78 mmHg (SD 3.99);  $p=0,057$ ), AÖF 1,49 cm<sup>2</sup> (SD 0.19) vs. 2,29 cm<sup>2</sup> (SD 0.31);  $p=0,000$ ), jedoch wird vermutlich durch den größeren Klappendurchmesser auch mehr Druck auf die umliegende Anulusregion ausgeübt. Dieser erhöhte Druck auf das atrioventrikuläre Überleitungssystem und die damit verbundene mögliche Schädigung dieser Region könnte eine Ursache für die gehäuft auftretenden Blockbilder nach einer TAVI sein. Ebenso könnte das Vorhandensein von Kalkspornen im Bereich des Reiz-Leitungssystems, die bei der TAVI nicht abgetragen, sondern lediglich mit Druck an die Anulusregion gepresst werden, einen Einfluss auf die erhöhten Raten an Blockbildern nach TAVI haben.

Einen Vorteil, den der größere Klappenprothesendurchmesser jedoch bieten könnte, ist, dass somit eine mögliche Re-TAVI mithilfe einer Valve-in-Valve Implantation

gewährleistet werden kann, ohne eine zu kleine Öffnungsfläche zu erwarten. Ein weiterer Vorteil der TAVI ist, dass die Rate an Fehlanpassung der Patientenprothese (PPM *engl. patient prosthesis mismatch*) nach TAVI mit selbstexpandierenden Aortenklappenprothesen geringer als nach SAVR ist (Singh et al., 2022).

Unabhängig von der Ursache wurden im deutschen Herzchirurgie-Report von 2021 berichtet, dass die 30-Tages-Mortalitätsrate nach einer Schrittmacher- oder ICD-Implantation etwa 1% beträgt und somit ein erhöhtes Risiko für die Patienten darstellt (Beckmann et al., 2022). Demnach stellt sich die Frage über den Einfluss der PPI auf die Langzeitergebnisse nach TAVI + PCI und SAVR + CABG.

In unserer Arbeit konnte kein direkter Zusammenhang zwischen PPI nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz und erhöhten Mortalitätsraten festgestellt werden. Die Kaplan-Meier Schätzung zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Mortalitätsraten zwischen den Patienten, die nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz einen permanenten Schrittmacher bekommen haben, und bei denen keine Schrittmacherimplantation erfolgte (Long-rank (Mantel-Cox)  $p=0,979$ , HR 0,99 95% CI (0,547-1,799)).

Neu auftretende Reizleitungsstörungen nach TAVI sind ein bekanntes Problem. Demnach gibt es auch einige Studien, die einen Zusammenhang der PPI mit der Mortalität untersucht haben. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen konnte anhand einer Metaanalyse aus 31 Beobachtungsstudien von Zito et al. gezeigt werden, dass Patienten, die nach einer TAVI eine PPI erhalten haben, eine höhere Gesamtmortalitätsrate (16,6% vs. 15,1%; RR 1,13; 95% CI (1,05-1,22);  $p<0,001$ ) und eine höhere Re-Hospitalisierungsrate aufgrund einer Herzinsuffizienz (16,5% vs. 12,0%; RR 1,32; 95% CI (1,13–1,52);  $p<0,001$ ) gegenüber den Patienten nach TAVI ohne PPI in einem Beobachtungszeitraum von über einem Jahr hatten (Zito et al., 2022). Nach einem mittleren Follow-up Zeitraum von 22 Monaten waren die Todesfälle nach TAVI mit PPI im Vergleich zu TAVI ohne PPI ebenfalls höher (22,9% vs. 19,6%; RR 1,18, 95% CI (1,10–1,25);  $p<0,001$ ) (Zito et al., 2022). In einer Untergruppenanalyse aus dieser Studie, die die Patienten anhand des STS-SCOREs staffelte, wurde deutlich, dass nur bei der Kohorte mit hohem operativen Risiko (STS-Score  $\geq 8\%$ ) ein signifikanter Einfluss der PPI nach TAVI auf das Gesamtmortalitätsrisiko vorlag (Zito et al., 2022). Bei den Untergruppen mit intermediärem (4-8%) und niedrigem STS-SCORE (<4%) konnte auch

eine ähnliche Tendenz, jedoch kein signifikanter Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen den Patienten, die nach TAVI eine PPI erhalten haben, und denen ohne PPI nach TAVI festgestellt werden (Zito et al., 2022).

Auch die von uns untersuchte Studienpopulation hatte einen geringen bis intermediären STS-SCORE (SAVR + CABG  $2,97\% \pm 0,9$  vs. TAVI + PCI  $3,20\% \pm 1,0$ ), somit stehen die von uns erhobenen Daten mit den Daten der Metaanalyse im Einklang. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass in der Metaanalyse von Zito et al. nur Patienten, die eine isolierte TAVI erhalten haben, untersucht wurden. Ein möglicher Einfluss der KHK und deren Behandlung auf die Mortalitätsrate nach PPI wurde dabei nicht untersucht.

Es wurde auch postuliert, dass eine perioperative ischämische Schädigung des Reizleitungsgewebes im Bereich des Septums, die zum Teil durch eine Erkrankung der LAD begünstigt wird, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von postoperativen Blockbildern spielen könnte (Caspi et al., 1989; Mosseri et al., 1991). Demnach sind die aus dieser Metaanalyse erhobenen Daten nur begrenzt auf unsere Daten übertragbar.

Aufgrund des hohen Alters unseres Patientenkollektives von im Mittel 77,4 Jahren in der SAVR + CABG Gruppe und 78,7 in der TAVI + PCI Gruppe und der damit verbundenen begrenzten Lebenserwartung lassen sich potenzielle negative Langzeitauswirkungen der PPI auf das Überleben der Patienten möglicherweise nicht aufdecken.

Ein Grund dafür, dass in unserer Studie kein Einfluss der PPI auf die Gesamtmortalität nachgewiesen wurde, könnte sein, dass der Beobachtungszeitraum mit im Median 3,64 Jahren eventuell zu kurz war, um eine klinisch erkennbare Herzinsuffizienz und eine erhöhte Mortalitätsrate aufzudecken.

In der Studie von Mehaffey et al. wurde mit der These, dass sich die Auswirkungen der PPI auf die Mortalitätsrate erst nach einer gewissen Zeit manifestieren würden, gezielt ein längerer Beobachtungszeitraum von im Mittel 7,5 Jahren gewählt (Mehaffey et al., 2018). Es konnte statistisch signifikant belegt werden, dass eine PPI nach SAVR das Langzeitüberleben unabhängig verringert (HR 1,48, 95% CI (1,02-1,94);  $p=0,02$ ) (Mehaffey et al., 2018). Aufgrund der Tatsache, dass die TAVI erst in den letzten Jahren weit verbreitet ist und erst seit kurzem auch bei jüngeren Patienten häufiger durchgeführt wird, fehlen Daten zu Langzeitauswirkungen der PPI nach TAVI. Demnach könnten die Ergebnisse von Mehaffey et al. Hinweise auf die möglichen Langzeitfolgen der PPI nach TAVI bieten.

Wichtig zu beachten ist, dass auch andere postoperative Erregungsleitungsstörungen, die keine Indikation zur Schrittmacherimplantation darstellen, klinische Langzeitergebnisse beeinflussen könnten. Wie aus den Daten unserer Studie zu entnehmen, sind die Raten an neu aufgetretenen AV-Blockierungen (<3. Grades) nach TAVI + PCI signifikant höher als nach SAVR + CABG (28% vs. 12%;  $p=0,011$ ). Auch die Rate an neu aufgetretenen Schenkelblöcken war in der TAVI + PCI Gruppe numerisch höher, jedoch ohne Signifikanzniveau (22% vs. 10%;  $p=0,132$ ).

Eine Studie von Houthuizen et. al aus dem Jahr 2012 konnte zeigen, dass Patienten mit neu aufgetretenem LSB nach einer TAVI höhere Mortalitätsraten aufwiesen als Patienten ohne LSB in einem Beobachtungszeitraum von über einem Jahr (37,8% vs. 24%;  $p=0,002$ ) (Houthuizen et al., 2012). Entscheidend ist hierbei, dass Patienten mit PPI in dieser Studie ausgeschlossen wurden, um eine Verfälschung der Ergebnisse wegen des Einflusses der permanenten Schrittmacher auf die Erregungsleitungsstörung zu vermeiden. Die Ergebnisse dieser Studie könnten somit Hinweise dazu liefern, dass ein LSB nach TAVI ein unabhängiger und wichtiger Risikofaktor für die Gesamtmortalität nach TAVI sein könnte (Houthuizen et al., 2012).

Ursachen für den möglichen Einfluss des neu aufgetretenen post-TAVI LSB auf die Mortalitätsrate könnte laut Regueiro et al. und Houthuizen et. al die LSB-induzierte ventrikuläre Dyssynchronie mit folgender systolischer Dysfunktion sein (Regueiro et al., 2016; Houthuizen et al., 2012). Die Entstehung von ventrikulären Arrhythmien und klinischem Herzversagen könnte dadurch begünstigt werden (Regueiro et al., 2016; Houthuizen et al., 2012). Außerdem sei ein Fortschreiten zu höhergradigen bis vollständigen AV-Blöcken mit plötzlichem Herztod möglich (Houthuizen et al., 2012).

Obwohl in unserer Arbeit kein unabhängiger Zusammenhang der PPI nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz mit der Gesamtmortalität festgestellt werden konnte, scheint eine PPI, wie es in anderen Studien bereits gezeigt wurde, trotzdem einen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben. Außerdem könnten nicht nur schrittmacherpflichtige, sondern auch nicht schrittmacherpflichtige Blockbilder, die in der TAVI + PCI Gruppe signifikant höher auftraten, Einfluss auf das Langzeitüberleben haben. Auch weil die Rate an TAVI, die bei jüngeren Patienten mit längerer Lebenserwartung durchgeführt werden, immer mehr zunimmt, müssen mögliche Auswirkungen der PPI nach einer TAVI über einen längeren Beobachtungszeitraum

untersucht werden, um mehr Evidenz in der Therapieentscheidung zu schaffen. Deshalb sollte zum einen weiterhin nach Strategien zur Verringerung der Raten an Erregungsleitungsstörungen während der Eingriffe gesucht werden und zum anderen die Rate der PPI nach Koronarrevaskularisation und Aortenklappenersatz in der Therapieentscheidung im Herzteam berücksichtigt werden.

#### 4.4 Alternative Behandlungsstrategien

Aktuell geht in allen chirurgischen Fachrichtungen der Trend immer mehr in Richtung zu minimalinvasiveren Operationsverfahren. Speziell bei kardiovaskulären Eingriffen nehmen nicht nur transkathetergestützte Eingriffe zu, auch kardiochirurgische Verfahren werden immer häufiger versucht minimalinvasiver zu gestalten.

Neben der minimalinvasiven Mitralklappenchirurgie, die inzwischen in vielen Kliniken bei isolierten Mitralkappenoperationen Standard geworden ist, gewinnen auch andere minimalinvasivere kardiochirurgische Verfahren immer mehr an Bedeutung. Beispielsweise wurden 2011 nur 11% der isolierten SAVR mit einer partiellen Sternotomie durchgeführt, im Gegensatz dazu waren es 33% im Jahr 2021 (Funkat et al., 2012; Beckmann et al., 2022). Auch die rechtsanteriore mini-Thorakotomie bietet einen immer populärer werdenden Zugangsweg beim chirurgischen Aortenklappenersatz (Tamagnini et al., 2021). Immer beliebter sind auch herzchirurgische Eingriffe ohne Einsatz der HLM. 2011 wurden nur 14,67 % der CABG off-pump durchgeführt, wohingegen zehn Jahre später 2021 knapp 24% der CABG off-pump durchgeführt wurden (Funkat et al., 2012; Beckmann et al., 2022).

Bei diesem Trend ist zu erwähnen, dass minimalinvasivere Verfahren vergleichbare Langzeitergebnisse liefern und somit keine klaren Verbesserungen der neueren Therapieoptionen im Vergleich zu den klassischen Operationen zeigen (Shneider et al., 2020; Ziemer et al., 2010; Diegeler et al., 2013; Lamy et al., 2013). Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich bei minimalinvasiven Operationsverfahren in der Herzchirurgie die geringere Invasivität in vielen Fällen nur in Hinsicht auf die Schnittlänge oder den leicht geringeren Schaden beim Zugangsweg beschränken und bei primären Endpunkten in den Langzeitergebnissen meistens keine Verbesserung zu klassischen Operationsverfahren aufweisen. Außerdem sind die minimalinvasiven Methoden in der Herzchirurgie, aufgrund des kleinen Zugangsweges, der damit verbundenen hohen technischen

Herausforderung sowie der Limitation, durch die nur vorselektierte Patienten mit minimalinvasiven Techniken operiert werden können, in ihrer Anwendbarkeit noch begrenzt.

Es ist essenziell, die harten Endpunkte wie Mortalität und kardiovaskuläre Komplikationen im Gespräch mit den Patienten in den Vordergrund zu stellen und nicht nur auf die geringere Invasivität zu verharren. Trotzdem scheinen immer mehr kardiochirurgische Kollegen, einen minimalinvasiven Behandlungsweg anzustreben, da viele Patienten weiche Endpunkte wie das kosmetische Bild nach der Operation fordern würden (Doenst et al., 2017). Auch aus diesen Gründen gibt es neben dem klassischen kompletten chirurgischen und kompletten transkathetergestützten Verfahren auch Hybridverfahren, um eine AS mit begleitender KHK zu therapieren.

Da isolierte Aortenklappenersatzeingriffe inzwischen zu über zweidrittel per TAVI erfolgen (im Jahr 2021 in Deutschland) und die TAVI bei multimorbiden Patienten mit hohem operativen Risiko guten Erfolg verzeichnet, ist die TAVI eine gute Therapieoption neben der SAVR (Beckmann et al., 2022).

In einer randomisierten kontrollierten Studie von Mohr u. Morice et al. zum Vergleich der Langzeitergebnisse nach fünf Jahren zwischen isolierter CABG und PCI konnte gezeigt werden, dass vor allem bei komplexerer KHK mit intermediärem bis hohem SYNTAX-SCORE (>22) die CABG der PCI vorzuziehen ist (Mohr et al., 2013).

In diesen Gruppen waren sowohl die MI- als auch die MACCE-Raten im 5-Jahres-Vergleich in der PCI-Gruppe signifikant höher als in der CABG-Gruppe (SYNTAX-SCORE= 23-32, MI: 11,2% vs. 3,6%;  $p < 0,01$ , MACCE: 36% vs. 25,8%;  $p < 0,01$ / SYNTAX-SCORE  $\geq 32$ , MI: 10,1% vs. 3,9%;  $p < 0,01$ , MACCE: 44% vs. 26,8%;  $p < 0,01$ ) (Mohr et al., 2013). Ein Grund für die Überlegenheit der CABG gegenüber der PCI ist die effektivere Infarktprävention (Doenst et al., 2022). Bei der PCI ist lediglich die Reperfusion der flusslimitierenden Läsionen das therapeutische Ziel der Behandlung. Die überwiegende Mehrheit der spontanen MI resultiert jedoch aus nicht-flusslimitierenden KHK-Läsionen, die nur durch eine chirurgische Kollateralisierung bei der CABG überbrückt werden können (Doenst et al., 2022).

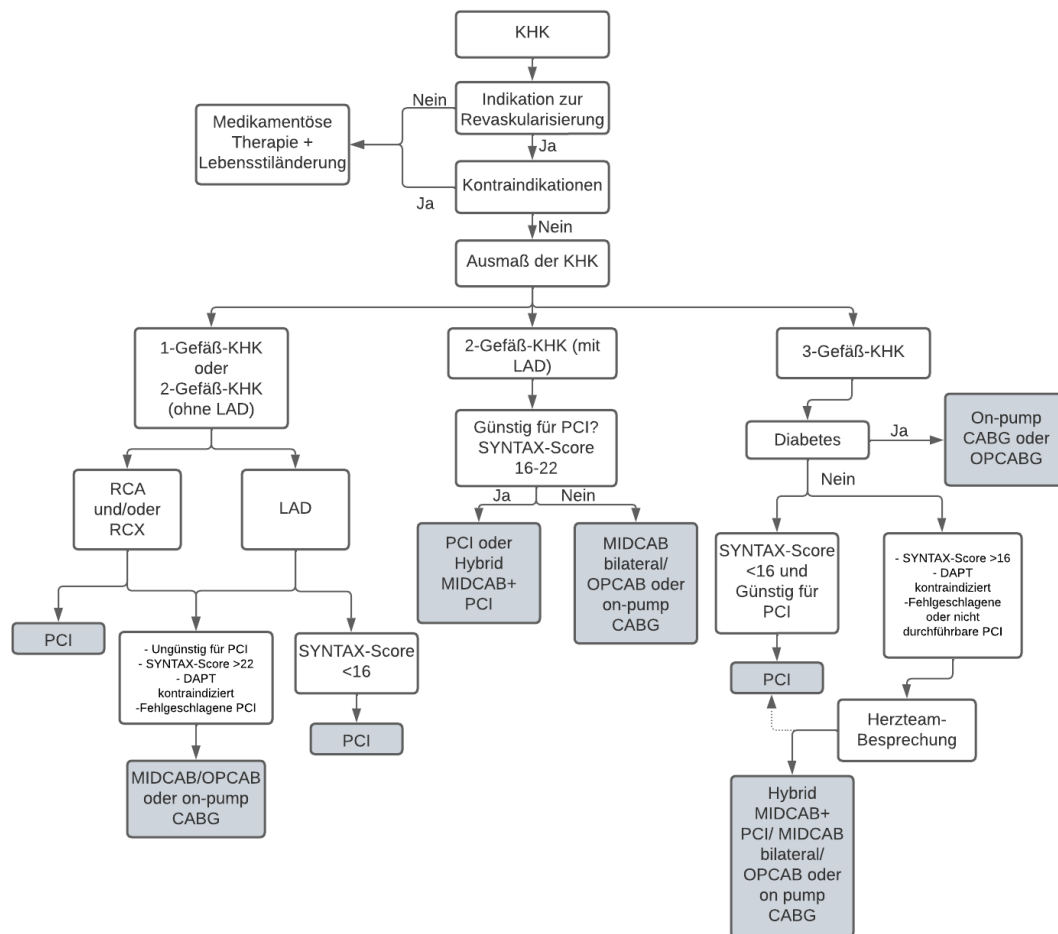
Auch in unserer Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten nach CABG numerisch weniger postoperative MI als nach PCI hatten (3% vs. 8,3%;  $p = 0,439$ ). Deshalb kann darüber diskutiert werden, ob man eine Kombination aus TAVI mit einer CABG sinnvoll ist. Der Kombinationseingriff aus TAVI + CABG wurde nur 37 mal im Jahr 2021 in Deutschland durchgeführt, im Vergleich dazu gab es 4 267 SAVR + CABG als

Kombinationseingriff (Beckmann et al., 2022). Ein Grund für die geringen Fallzahlen des TAVI + CABG Kombinationseingriffes sind die mangelnden Daten zur Evidenz dieser Behandlungsstrategie. Außerdem sagt den Patienten, die sich einer TAVI unterziehen wollen, oftmals die geringere Invasivität zu, welche bei einer begleitenden CABG zu Nichte gemacht werden würde.

Eine Lösung, um diese Gruppe an Patienten sicher zu therapieren, könnte demnach sein, die TAVI als Hybridverfahren mit einer minimalinvasiven CABG zu kombinieren. Eine Übersicht zur Entscheidungsfindung zum therapeutischen Vorgehen bei isolierter KHK unter Berücksichtigung von minimalinvasiveren Revaskularisations-Strategien (MIDCAB und die koronararterielle Bypassoperation ohne extrakorporale Zirkulation (OPCAB)) zeigt Abbildung 19 von Van den Eynde et al aus dem Jahr 2021.

Den Therapieerfolg der TAVI mit MIDCAB, OPCAB, PCI oder on-Pump CABG zu vergleichen, könnte in zukünftigen Arbeiten Aufschluss über die Sicherheit dieser Methoden geben.

**Abbildung 19:** Überblick zur Entscheidungsfindung zum therapeutischen Vorgehen bei isolierter KHK unter Berücksichtigung von minimalinvasiven Revaskularisations-Strategien (van den Eynde et al., 2021)



Eine Alternative zur Implantation von chirurgischen Bioprothesen und der TAVI könnten neben der Implantation von mechanischen Aortenklappenprothesen auch die Aortenklappenrekonstruktionsverfahren sein. Die Idee der rekonstruktiven Verfahren ist es, dass sie durch das autologe Material einen geringeren Verschleiß und somit eine längere Haltbarkeit als die biologischen Herzklappen aufweisen sollen (Ziemer et al., 2010). Deshalb wird den rekonstruktiven Verfahren vor allem bei jüngeren Patienten mit Aortenklappenvitien in den letzten Jahren immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Außerdem bieten sie einen Vorteil gegenüber den mechanischen Klappenprothesen in Bezug auf die nicht notwendige lebenslange Blutverdünnung (Ziemer et al., 2010). 2011 betrug der Anteil von Aortenklappen-rekonstruktionsverfahren an isolierten chirurgischen Aortenklappenoperationen nur 0,8%, im Jahr 2021 ist der Anteil auf 2,3% gestiegen (Funkat et al., 2012; Beckmann et al., 2022). Dies könnte sowohl an der geringeren Fallzahl der chirurgischen Aortenklappenoperationen aufgrund der steigenden Anzahl an TAVI liegen als auch an der Verbesserung und zunehmenden Standardisierung

und Wiederholbarkeit der rekonstruktiven Verfahren. Aus den langjährigen Arbeiten von Schäfers et al. sind zahlreiche standardisierte Operationsverfahren zur Rekonstruktion der Aortenklappe entstanden, die insbesondere bei angeborener oder erworbener AI erfolgreich eingesetzt werden (Schneider et al., 2020; Aicher et al. 2014). Ein weiteres Rekonstruktionsverfahren ist die Ozaki-Prozedur, die auch bei einer degenerativen AS durchgeführt werden kann und bereits an einigen wenigen Zentren in Deutschland etabliert wurde (Ozaki et al., 2011). Dieses Verfahren ist jedoch noch in der Forschung und es benötigt weitere Studien, um die Sicherheit und Reproduzierbarkeit des rekonstruktiven Operationsverfahren zu belegen, sodass es in Zukunft eine bedeutendere Rolle spielen könnte.

Inwieweit solche rekonstruktive Verfahren auch in Kombination mit einer Versorgung der KHK in Zukunft durchgeführt werden können, muss in weiteren Studien untersucht werden. Sie sollten im Einzelfall diskutiert werden und könnten eventuell bei einigen jüngeren Patienten Vorteile bieten.

Die meisten Patienten werden wahrscheinlich weiterhin entweder komplett klassisch chirurgisch mit SAVR + CABG oder komplett transkathetergestützt mit TAVI + PCI erfolgen.

#### 4.5 Studienlimitationen und Ausblick

Eine grundlegende Limitation besteht im Studiendesign. Es handelt sich hierbei um eine retrospektive Kohortenstudie. Ein prospektives Studiendesign würde die Qualität der in dieser Studie erfassten Daten erhöhen, ist jedoch mit einem hohen logistischen Aufwand, Kosten und weiteren Hürden verbunden. Die Aussagekraft unserer Studie ist außerdem limitiert, da es sich um eine monozentrische Studie handelt, in der nur Patienten, die am Uniklinikum Gießen und Marburg am Standort Gießen therapiert wurden, eingeschlossen worden sind.

Aufgrund der Unterschiede der beiden Patientengruppen wurden mittels 1:1 Propensity-Score-Matching zwei vergleichbare Patientengruppen geschaffen, was zu einer relativ kleinen Stichprobengröße führte. Deshalb konnte trotz des großen Patientenkollektivs, welches untersucht wurde (n=1 232), nur eine geringe Fallzahl nach 1:1 Propensity-Score-Matching analysiert werden (n=120). Die Aussagekraft seltener Endpunkte ist damit reduziert.

Obwohl das Propensity-Score-Matching eine sehr nützliche Methode in der Datenanalyse zur Schätzung der Auswirkungen der zwei Kohorten auf die Langzeitergebnisse ist, können damit nur bekannte gemessene Störvariablen adjustiert werden. Demnach kann es zum potenziellen Vorhandensein nicht erfasster unbekannter unangepasster Störvariablen zwischen den beiden Behandlungsuntergruppen kommen. Aus diesen Gründen kann diese Analyse keine randomisierten kontrollierten Studien ersetzen und die Interpretation der Resultate dieser Arbeit sollten mit Vorsicht betrachtet werden.

Darüber hinaus gibt es mehrere potenziell störende Aspekte, die eine Einschränkung darstellen. Zum einen wurden die echokardiographischen Untersuchungen von verschiedenen Ärzten mit unterschiedlichen Geräten durchgeführt, wenngleich nur eine kleine Anzahl erfahrener Ärzte an der echokardiographischen Bewertung der Studienpatienten beteiligt war. Zum anderen wurden unerwünschte Ereignisse selbst eingeschätzt. Wichtig zu erwähnen ist auch, dass sich die therapeutische Strategie im Jahr 2017 für die Patienten, die mit TAVI + PCI behandelt wurden, verändert hat. Ab 2017 wurde in unserer Klinik die transapikale TAVI größtenteils von der transfemorale TAVI abgelöst. Diese Änderung könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, daher sollten künftige Studien die Zeiträume 2010-2017 mit dem heutigen Stand vergleichen.

Größere randomisierte kontrollierte Studien, bei denen die Behandlung von Patienten mit schwerer AS und begleitender KHK untersucht wird, sind notwendig, um klare Empfehlungen für die Leitlinien zu formulieren. Außerdem wäre es hilfreich, in künftigen Studien auch alternative Behandlungsmethoden, wie beispielsweise TAVI + CABG, auf ihre Sicherheit und Langzeitergebnisse im Vergleich zu TAVI + PCI und SAVR + CABG zu überprüfen.

## 5. Zusammenfassung

Die Implantation eines permanenten Schrittmachers ist eine häufige Komplikation nach einem Aortenklappenersatz. Bei Patienten mit gleichzeitig bestehender schweren AS und

KHK wurde die kombinierte perkutane Behandlung (TAVI + PCI) bislang noch nicht mit dem chirurgischen Ansatz (SAVR + CABG) hinsichtlich des PPI-Risikos und der langfristigen Ergebnisse verglichen.

Alle 1.232 Patienten, die sich zwischen Januar 2010 und Dezember 2020 in unserem Zentrum einer TAVI + PCI oder SAVR + CABG unterzogen, wurden in die Analyse eingeschlossen. Zur Vergleichbarkeit der Daten beider Behandlungsmethoden und zur Korrektur von Selektionsverzerrungen wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt. Die in den gematchten Gruppen eingeschlossenen Patienten wiesen ein ähnliches perioperatives Risiko auf, und die demografischen Merkmale beider Gruppen waren vergleichbar. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die klinischen Daten betrug 3,64 Jahre.

Unter den 120 Propensity-Score-gematchten Paaren (60:60) wies die TAVI + PCI Gruppe im Vergleich zur SAVR + CABG Gruppe eine signifikant höhere Rate an PPI innerhalb von 30 Tagen (16,7% vs. 5%;  $p=0,039$ ; unadjustierte OR 3,8, 95% CI (0,01-2,68)) sowie erhöhte Werte für das Auftreten von PPI im Langzeitvergleich auf (11,7% vs. 8,3%,  $p=0,583$ , unadjustierte Sub-HR, 1,42, 95% CI (0,904-1,602)). Beim Langzeitüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, d. h. im Median 5,55 Jahre nach SAVR + CABG gegenüber 4,05 Jahren nach TAVI + PCI ( $p=0,312$ ; HR 0,765; 95% CI 0,44 bis 1,32).

Ein höheres Risiko für PPI nach TAVI + PCI im Vergleich zu SAVR + CABG sollte bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Für die klinische Entscheidungsfindung sind weitere Erkenntnisse erforderlich.

## 6. Summary

Permanent pacemaker implantation is a frequent complication occurring after aortic valve replacement. For patients with coexisting severe aortic stenosis and coronary artery

disease, the completely percutaneous transcatheter approach (TAVI + PCI) has not been compared with the surgical approach (SAVR + CABG) regarding the risk for PPM implantation and long-term outcomes exist.

All 1,232 patients who underwent TAVI and PCI or SAVR with CABG between January 2010 and December 2020 in our center were included. Propensity score matching was performed to compare the data of both treatment methods and to correct for selection bias. The patients in the matched study groups were at intermediate perioperative risk, and the demographic data of both groups were comparable. The median follow-up time for clinical data was 3.64 years.

Among the 120 propensity score-matched pairs (60:60), the TAVI + PCI group had a significantly higher rate of early PPI within 30 days compared to the SAVR + CABG group (16.7% vs. 5%;  $p=0.039$ ; unadjusted OR 3.8, 95% CI (0.01-2.68)) and increased rates of PPI in the long-term comparison (11.7% vs. 8.3%,  $p=0.583$ , unadjusted sub-HR, 1.42, 95% CI (0.904-1.602)). There were no significant differences between groups for long-term survival, respectively: median of 5.55 years after SAVR + CABG versus 4.05 years after TAVI + PCI ( $p = 0.312$ ; HR: 0.765; 95% CI: 0.44–1.32).

A higher risk for PPM implantation after TAVR PCI compared with SAVR CABG should be considered in the therapy decision. More evidence is needed to guide the clinical decision.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aicher, D., Schäfers, HJ. (2014) Technische Durchführung der Aortenklappenrekonstruktion. *Z Herz- Thorax- Gefäßchirurgie* 28, 96–106.
- Alperi, A., Mohammadi, S., Campelo-Parada, F., Munoz-Garcia, E., Nombela-Franco, L., Faroux, L., et al. (2021). Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Complex Coronary Artery Disease. *JACC. Cardiovascular interventions*, 14(22), 2490–2499.

- Aluru, J. S., Barsouk, A., Saginala, K., Rawla, P., & Barsouk, A. (2022). Valvular Heart Disease Epidemiology. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, *10*(2).
- Andell, P., Li, X., Martinsson, A., Andersson, C., Stagmo, M., Zöller, B., et al. (2017). Epidemiology of valvular heart disease in a Swedish nationwide hospital-based register study. *Heart (British Cardiac Society)*, *103*(21), 1696–1703.
- Austen, W. G., Edwards, J. E., Frye, R. L., Gensini, G. G., Gott, V. L., Griffith, L. S., et al. (1975). A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*, *51*(4 Suppl), 5–40.
- Banovic, M., Putnik, S., Penicka, M., Doros, G., Deja, M. A., Kockova, R., et al. (2022). Aortic Valve Replacement Versus Conservative Treatment in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. *Circulation*, *145*(9), 648–658.
- Barbanti, M., Buccheri, S., Capodanno, D., D'Errigo, P., Ranucci, M., Rosato, S., et al. (2018). Transcatheter or surgical treatment of severe aortic stenosis and coronary artery disease: A comparative analysis from the Italian OBSERVANT study. *International journal of cardiology*, *270*, 102–106.
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., Bonis, M. de, Hamm, C., Holm, P. J., et al. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, *38*(36), 2739–2791.
- Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., Chambers, J. B., Evangelista, A., Griffin, B. P., et al. (2009). Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, *22*(1), 1-23; quiz 101-2.
- Bavry, A. A., Kumbhani, D. J., Rassi, A. N., Bhatt, D. L., & Askari, A. T. (2006). Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *Journal of the American College of Cardiology*, *48*(7), 1319–1325.
- Beckmann, A., Meyer, R., Lewandowski, J., Markewitz, A., Blaßfeld, D., & Böning, A. (2022). German Heart Surgery Report 2021: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, *70*(5), 362–376.
- Bonzel, T., Erbel, R., Hamm, C. W., Levenson, B., Neumann, F.-J., Rupprecht, H.-J., & Zahn, R. (2008). Perkutane Koronarinterventionen (PCI) [Percutaneous coronary interventions (PCI)]. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*, *97*(8), 513–547.
- Bularga, A., Bing, R., Shah, A. S., Adamson, P. D., Behan, M., Newby, D. E., et al. (2020). Clinical outcomes following balloon aortic valvuloplasty. *Open heart*, *7*(2).
- Busch, S., Nikolaou, K., Johnson, T., Rist, C., Knez, A., Reiser, M., & Becker, C. (2007). Quantifizierung von Stenosen der Koronararterien: 64-Zeilen-CT-Angiographie und Dual Source vs. Herzkatheter [Quantification of coronary artery stenoses: comparison of 64-slice and dual source CT angiography with cardiac catheterization]. *Der Radiologe*, *47*(4), 295–300.
- Byrne, R. A., Rossello, X., Coughlan, J. J., Barbato, E., Berry, C., Chieffo, A., et al. (2023). 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, *44*(38), 3720–3826.

- Campeau, L. (2002). The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *The Canadian journal of cardiology*, 18(4), 371–379.
- Canfield, J., & Totary-Jain, H. (2018). 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of personalized medicine*, 8(4).
- Carabello, B. A. (2013). Introduction to aortic stenosis. *Circulation research*, 113(2), 179–185.
- Caspi, J., Amar, R., Elami, A., Safadi, T., & Merin, G. (1989). Frequency and significance of complete atrioventricular block after coronary artery bypass grafting. *The American journal of cardiology*, 63(9), 526–529.
- Chakravarty, T., Sharma, R., Abramowitz, Y., Kapadia, S., Latib, A., Jilaihawi, H., et al. (2016). Outcomes in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement and Left Main Stenting: The TAVR-LM Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(8), 951–960.
- Chow, C. K., Jolly, S., Rao-Melacini, P., Fox, K. A. A., Anand, S. S., & Yusuf, S. (2010). Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*, 121(6), 750–758.
- Clavel, M.-A., Messika-Zeitoun, D., Pibarot, P., Aggarwal, S. R., Malouf, J., Araoz, P. A., et al. (2013). The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(24), 2329–2338.
- Costa, G., Marinho, V., Costa, M., Goncalves, L., & Teixeira, R. (2022). Meta-analysis comparing outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with versus without percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal*, 43(Supplement\_2).
- Cribier, A., Savin, T., Saoudi, N., Rocha, P., Berland, J., & Letac, B. (1986). Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet (London, England)*, 1(8472), 63–67.
- Diegeler, A., Börgermann, J., Kappert, U., Breuer, M., Böning, A., Ursulescu, A., et al. (2013). Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *The New England journal of medicine*, 368(13), 1189–1198.
- Deutsche Herzstiftung e.V. 33. Deutscher Herzbericht 2021. Sektorübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main 2022. URL: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf> [letzter Zugriff: 05.01.2025]
- Doenst, T., Diab, M., Sponholz, C., Bauer, M., & Färber, G. (2017). The Opportunities and Limitations of Minimally Invasive Cardiac Surgery. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(46), 777–784.
- Doenst, T., Thiele, H., Haasenritter, J., Wahlers, T., Massberg, S., & Haverich, A. (2022). The Treatment of Coronary Artery Disease. *Deutsches Arzteblatt international*, 119(42), 716–723.
- Dziewierz, A. (2023). The time is always right to do what is right: TAVI and timing of PCI. *International journal of cardiology*, 371, 128–129.
- Egbe, A. C., Luis, S. A., Padang, R., & Warnes, C. A. (2016). Outcomes in Moderate Mixed Aortic Valve Disease: Is it Time for a Paradigm Shift? *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), 2321–2329.

- Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A. M., Freedman, R. A., Gettes, L. S., et al. (2013). 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(3), e6-75.
- Eveborn, G. W., Schirmer, H., Heggelund, G., Lunde, P., & Rasmussen, K. (2013). The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study. *Heart (British Cardiac Society)*, 99(6), 396–400.
- Faggiano, P., Ghizzoni, G., Sorgato, A., Sabatini, T., Simoncelli, U., Gardini, A., & Rusconi, C. (1992). Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. *The American journal of cardiology*, 70(2), 229–233.
- Frank, O. (1959). On the dynamics of cardiac muscle. *American Heart Journal*, 58(2), 282–317.
- Fröhlig, G., Carlsson, J., Jung, J., Koglek, W., Lemke, B., & Markewitz, A., et al. (Eds.) (2006). *Herzschrittmacher- und Defibrillator-Therapie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Fujita, B., Schmidt, T., Bleiziffer, S., Bauer, T., Beckmann, A., Bekeredjian, R., et al. (2020). Impact of new pacemaker implantation following surgical and transcatheter aortic valve replacement on 1-year outcome. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 57(1), 151–159.
- Funkat, A.-K., Beckmann, A., Lewandowski, J., Frie, M., Schiller, W., Ernst, M., et al. (2012). Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*, 60(6), 371–382.
- García, E., Unzué, a. L., & Teijeiro, R. (2024). The challenging pathway to TAVI: in memory of Alain Cribier. *REC: interventional cardiology (English Edition)*.
- Glikson, M., Nielsen, J. C., Kronborg, M. B., Michowitz, Y., Auricchio, A., Barbash, I. M., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, 42(35), 3427–3520.
- Hamm, C. W., Möllmann, H., Holzhey, D., Beckmann, A., Veit, C., Figulla, H.-R., et al. (2014). The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European Heart Journal*, 35(24), 1588–1598.
- Head, S. J., Çelik, M., & Kappetein, A. P. (2017). Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *European Heart Journal*, 38(28), 2183–2191.
- Helgason, D., Long, T. E., Helgadottir, S., Palsson, R., Sigurdsson, G. H., Gudbjartsson, T., et al. (2018). Acute kidney injury following coronary angiography: a nationwide study of incidence, risk factors and long-term outcomes. *Journal of nephrology*, 31(5), 721–730.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., et al. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, 42(5), 373–498.

- Houthuizen, P., van Garsse, L. A. F. M., Poels, T. T., Jaegere, P. de, van der Boon, R. M. A., Swinkels, B. M., et al. (2012). Left bundle-branch block induced by transcatheter aortic valve implantation increases risk of death. *Circulation*, *126*(6), 720–728.
- Hufnagel, C. A., & Gomes, M. N. (1976). Late follow-up of ball-valve prostheses in the descending thoracic aorta. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, *72*(6), 900–909.
- Ibanez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., et al. (2018). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, *39*(2), 119–177.
- Iqbal, J., Gunn, J., & Serruys, P. W. (2013). Coronary stents: historical development, current status and future directions. *British medical bulletin*, *106*, 193–211.
- Iung, B. (2003). A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *European Heart Journal*, *24*(13), 1231–1243.
- Iung, B., Delgado, V., Rosenhek, R., Price, S., Prendergast, B., Wendler, O., et al. (2019). Contemporary Presentation and Management of Valvular Heart Disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. *Circulation*, *140*(14), 1156–1169.
- Jannati, M., Navaei, M. R., & Ronizi, L. G. (2019). A comparative review of the outcomes of using arterial versus venous conduits in coronary artery bypass graft (CABG). *Journal of family medicine and primary care*, *8*(9), 2768–2773.
- Kahlert, P., Eggebrecht, H., Plicht, B., Kraff, O., McDougall, I., Decker, B., et al. (2010). Towards real-time cardiovascular magnetic resonance-guided transarterial aortic valve implantation: in vitro evaluation and modification of existing devices. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, *12*(1), 58.
- Kelly, T. A., Rothbart, R. M., Cooper, C., Kaiser, D. L., Smucker, M. L., & Gibson, R. S. (1988). Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *The American journal of cardiology*, *61*(1), 123–130.
- Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, *41*(3), 407–477.
- Kolte, D., Vlahakes, G. J., Palacios, I. F., Sakhujia, R., Passeri, J. J., Inglessis, I., & Elmariah, S. (2019). Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, *74*(12), 1532–1540.
- Kumar, N., Khera, R., Fonarow, G. C., & Bhatt, D. L. (2018). Comparison of Outcomes of Transfemoral Versus Transapical Approach for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American journal of cardiology*, *122*(9), 1520–1526.
- Kurtz, C. E., & Otto, C. M. (2010). Aortic stenosis: clinical aspects of diagnosis and management, with 10 illustrative case reports from a 25-year experience. *Medicine*, *89*(6), 349–379.
- Kuss, O., Blettner, M., & Börgermann, J. (2016). Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Deutsches Arzteblatt international*, *113*(35-36), 597–603.

- Lamy, A., Devereaux, P. J., Prabhakaran, D., Taggart, D. P., Hu, S., Paolasso, E., et al. (2013). Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *The New England journal of medicine*, 368(13), 1179–1188.
- Lancellotti, P., Tribouilloy, C., Hagendorff, A., Popescu, B. A., Edvardsen, T., Pierard, L. A., et al. (2013). Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 14(7), 611–644.
- Lemke, B., Nowak, B., & Pfeiffer, D. (2005). Leitlinien zur Herzschrittmachertherapie [Guidelines for heart pacemaker therapy]. *Zeitschrift für Kardiologie*, 94(10), 704–720.
- Libby, P., & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25), 3481–3488.
- Lytle, B. W. (2001). Skeletonized internal thoracic artery grafts and wound complications. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 121(4), 625–627.
- Mack, M. J., Squiers, J. J., Lytle, B. W., DiMaio, J. M., & Mohr, F. W. (2021). Myocardial Revascularization Surgery: JACC Historical Breakthroughs in Perspective. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(4), 365–383.
- Mehaffey, J. H., Haywood, N. S., Hawkins, R. B., Kern, J. A., Teman, N. R., Kron, I. L., et al. (2018). Need for Permanent Pacemaker After Surgical Aortic Valve Replacement Reduces Long-Term Survival. *The Annals of thoracic surgery*, 106(2), 460–465.
- Mohr, F. W., Morice, M.-C., Kappetein, A. P., Feldman, T. E., Ståhle, E., Colombo, A., et al. (2013). Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet (London, England)*, 381(9867), 629–638.
- Mosseri, M., Meir, G., Lotan, C., Hasin, Y., Applebaum, A., Rosenheck, S., et al. (1991). Coronary pathology predicts conduction disturbances after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 51(2), 248–252.
- Nashef, S. A. M., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 41(4), 734-44; discussion 744-5.
- Nkomo, V. T., Gardin, J. M., Skelton, T. N., Gottdiener, J. S., Scott, C. G., & Enriquez-Sarano, M. (2006). Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368(9540), 1005–1011.
- Numasawa, Y., Kohsaka, S., Ueda, I., Miyata, H., Sawano, M., Kawamura, A., et al. (2017). Incidence and predictors of bleeding complications after percutaneous coronary intervention. *Journal of cardiology*, 69(1), 272–279.
- O'Brien, K. D., Reichenbach, D. D., Marcovina, S. M., Kuusisto, J., Alpers, C. E., & Otto, C. M. (1996). Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 16(4), 523–532.
- Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., Gentile, F., et al. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American

- Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e72-e227.
- Ozaki, S., Kawase, I., Yamashita, H., et al. (2011). Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 12, 550–553.
- Paitazoglou, C., Meincke, F., Hanke, T., Laß, M., Noack, J., Grüning, A., et al. (2021). The ALSTER-TAVI All-Comers Registry: Procedural and 1-Year Clinical Outcomes of Balloon-Expandable vs Self-Expanding Contemporary TAVI Valves. *The Journal of invasive cardiology*, 33(5), E356-E364.
- Park, D. Y., An, S., Kassab, K., Jolly, N., Attanasio, S., Sawaqed, R., et al. (2023). Chronological comparison of TAVI and SAVR stratified to surgical risk: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Acta cardiologica*, 78(7), 778–789.
- Patterson, T., Clayton, T., Dodd, M., Khawaja, Z., Morice, M. C., Wilson, K., et al. (2021). ACTIVATION (Percutaneous Coronary Intervention prior to transcatheter aortic Valve implantation): A Randomized Clinical Trial. *JACC. Cardiovascular interventions*, 14(18), 1965–1974.
- Pawade, T. A., Newby, D. E., & Dweck, M. R. (2015). Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(5), 561–577.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., et al. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37(29), 2315–2381.
- Ravaux, J. M., van Kuijk, S. M., Di Mauro, M., Vernooy, K., Bidar, E., Mariani, S., et al. (2021). Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation after surgical aortic valve replacement: Data of the Netherlands Heart Registration (NHR). *Journal of cardiac surgery*, 36(10), 3519–3527.
- Regueiro, A., Abdul-Jawad Altisent, O., Del Trigo, M., Campelo-Parada, F., Puri, R., Urena, M., et al. (2016). Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 9(5).
- Rheude, T., Costa, G., Ribichini, F. L., Pilgrim, T., Amat Santos, I. J., Backer, O. de, et al. (2023). Comparison of different percutaneous revascularisation timing strategies in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 19(7), 589–599.
- Robert Koch-Institut (2017). *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*.
- Roberts, W. C., & Ko, J. M. (2005). Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*, 111(7), 920–925.
- Russo, M., Taramasso, M. (2017) The evolution of surgical valves. *Cardiovascular Medicine*, 20(12), 285–292.

- Ryan, T. J. (2002). The coronary angiogram and its seminal contributions to cardiovascular medicine over five decades. *Circulation*, *106*(6), 752–756.
- Sá, M. P., Sun, T., Fatehi Hassanabad, A., Awad, A. K., van den Eynde, J., Malin, J. H., et al. (2022). Complete transcatheter versus complete surgical treatment in patients with aortic valve stenosis and concomitant coronary artery disease: Study-level meta-analysis with reconstructed time-to-event data. *Journal of cardiac surgery*, *37*(7), 2072–2083.
- Sack, S., Naber, C., Kahlert, P., Malyar, N., Guttersohn, A., Eggebrecht, H., et al. (2005). Die perkutane Herzklappenimplantation in Aortenposition [Percutaneous heart valve implantation in the aortic position]. *Herz*, *30*(5), 433–437.
- Schneider, U., Schäfers, HJ. (2020). Aortenklappenrekonstruktion. *Z Herz- Thorax-Gefäßchirurgie* *34*, 297–309
- Serruys, P. W., Jaegere, P. de, Kiemeneij, F., Macaya, C., Rutsch, W., Heyndrickx, G., et al. (1994). A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *The New England journal of medicine*, *331*(8), 489–495.
- Shang, M., Kahler-Quesada, A., Mori, M., Yousef, S., Geirsson, A., & Vallabhajosyula, P. (2021). Progression of aortic stenosis in patients with bicuspid aortic valve. *Journal of cardiac surgery*, *36*(12), 4665–4672.
- Shneider, Y. A., Tsoi, M. D., Fomenko, M. S., Pavlov, A. A., & Shilenko, P. A. (2020). Effektivnost' i bezopasnost' protezirovaniya aortal'nogo klapana cherez «mini-J» sternotomiyu: randomizirovannoe issledovanie, sredne-otdalennye rezul'taty [Aortic valve replacement via J-shaped partial upper sternotomy: randomized trial, mid-term results]. *Khirurgiya*. (7), 25–30.
- Sianos, G., Morel, M.-A., Kappetein, A. P., Morice, M.-C., Colombo, A., Dawkins, K., et al. (2005). The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, *1*(2), 219–227.
- Singh, R., Kapoor, P. M., & Prakash, M. (2022). Patient Prosthesis Mismatch. *Journal of Cardiac Critical Care TSS*, *06*(01), 69–77.
- Siontis, G. C. M., Jüni, P., Pilgrim, T., Stortecky, S., Büllsfeld, L., Meier, B., et al. (2014). Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(2), 129–140.
- Smith, C. R., Leon, M. B., Mack, M. J., Miller, D. C., Moses, J. W., Svensson, L. G., et al. (2011). Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *The New England journal of medicine*, *364*(23), 2187–2198.
- Solo, K., Lavi, S., Kabali, C., Levine, G. N., Kulik, A., John-Baptiste, A. A., et al. (2019). Antithrombotic treatment after coronary artery bypass graft surgery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *367*, 15476.
- Søndergaard, L., Popma, J. J., Reardon, M. J., van Mieghem, N. M., Deeb, G. M., Kodali, S., et al. (2019). Comparison of a Complete Percutaneous versus Surgical Approach to Aortic Valve Replacement and Revascularization in Patients at Intermediate Surgical Risk: Results from the Randomized SURTAVI Trial. *Circulation*.
- Sousa-Uva, M., Neumann, F.-J., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., et al. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization.

- European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 55(1), 4–90.
- Steblovnik, K., & Bunc, M. (2022). Technical Aspects and Development of Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Journal of cardiovascular development and disease*, 9(8).
- Stoeckel D, Pelton A, Duerig T. (2004) Self-expanding nitinol stents: material and design considerations. *Eur Radiol.* (2):292-301.
- Tamagnini, G., Biondi, R., & Giglio, M. D. (2021). Aortic Valve Replacement Via Right Anterior Mini-Thoracotomy: the Conventional Procedure Performed Through a Smaller Incision. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 36(1), 120–124.
- Tarantini, G., Dvir, D., & Tang, G. H. L. (2021). Transcatheter aortic valve implantation in degenerated surgical aortic valves. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 17(9), 709–719.
- Tarantini, G., Tang, G., Nai Fovino, L., Blackman, D., van Mieghem, N. M., Kim, W.-K., et al. (2023). Management of coronary artery disease in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions in collaboration with the ESC Working Group on Cardiovascular Surgery. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*.
- Tavakol, M., Ashraf, S., & Brener, S. J. (2012). Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Global journal of health science*, 4(1), 65–93.
- Thomas, J. L. (1999). The Vineberg legacy: internal mammary artery implantation from inception to obsolescence. *Texas Heart Institute Journal*, 26(2), 107–113.
- Thomas, S. J., & Lowenstein, E. (1979). Anesthetic management of the patient with valvular heart disease. *International anesthesiology clinics*, 17(1), 67–96.
- Vahanian, A., Beyersdorf, F., Praz, F., Milojevic, M., Baldus, S., Bauersachs, J., et al. (2022). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, 43(7), 561–632.
- Valgimigli, M., Gagnor, A., Calabró, P., Frigoli, E., Leonardi, S., Zaro, T., et al. (2015). Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 385(9986), 2465–2476.
- van den Eynde, J., Bennett, J., McCutcheon, K., Adriaenssens, T., Desmet, W., Dubois, C., et al. (2021). Heart team 2.0: A decision tree for minimally invasive and hybrid myocardial revascularization. *Trends in cardiovascular medicine*, 31(6), 382–391.
- van Praet, K. M., Kofler, M., Shafti, T. Z. N., El Al, A. A., van Kampen, A., Amabile, A., et al. (2021). Minimally Invasive Coronary Revascularisation Surgery: A Focused Review of the Available Literature. *Interventional cardiology (London, England)*, 16, e08.
- Vineberg, A., & Miller, G. (1951). Treatment of Coronary Insufficiency. *Canadian Medical Association Journal*, 64(3), 204–210.
- Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., et al. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 45(36), 3415–3537.
- Yacoub, M. H., & Cohn, L. H. (2004). Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function: Part II. *Circulation*, 109(9), 1064–1072.

- Zenati, M. A., Bhatt, D. L., Bakaeen, F. G., Stock, E. M., Biswas, K., Gaziano, J. M., et al. (2019). Randomized Trial of Endoscopic or Open Vein-Graft Harvesting for Coronary-Artery Bypass. *The New England journal of medicine*, *380*(2), 132–141.
- Zhang, X.-L., Zhang, X.-W., Lan, R.-F., Chen, Z., Wang, L., Xu, W., & Xu, B. (2021). Long-term and Temporal Outcomes of Transcatheter Versus Surgical Aortic-valve Replacement in Severe Aortic Stenosis: A Meta-analysis. *Annals of surgery*, *273*(3), 459–466.
- Ziemer G, Haverich A. Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen: Springer-Verlag; 2010.
- Zilberszac, R., Gabriel, H., Schemper, M., Zahler, D., Czerny, M., Maurer, G., & Rosenhek, R. (2013). Outcome of combined stenotic and regurgitant aortic valve disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(14), 1489–1495.
- Zito, A., Princi, G., Lombardi, M., D'Amario, D., Vergallo, R., Aurigemma, C., et al. (2022). Long-term clinical impact of permanent pacemaker implantation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology: journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, *24*(7), 1127–1136.

## 8. Publikationsverzeichnis

Mündliche Präsentation auf der 52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am 13.02.2023 in Hamburg.

Abstract: Taghiyev ZT, Fuchs MV, Jaeger KE, Niemann B, Roth P, Nef H, Böning A. Permanent Pacemaker Implantation after Combined Percutaneous Treatment for Coronary Artery Disease and Aortic Valve Stenosis. Thorac Cardiovasc Surg 2023; 71(S 01): S1-S72 2023 Jan 23.

Koautorenschaft: Taghiyev ZT, Jaeger KE, Fuchs MV, Roth P, Doerr O, Böning A. Renal Function After Combined Treatment for Coronary Disease and Aortic Valve Replacement. Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Nov 29.

## 9. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning, sowie bei meinen Betreuern, Herrn Dr. med. Peter Roth und Herrn Dr. med. Timur Taghiyev, für ihre hervorragende Betreuung, ihre fachliche Expertise und ihre wertvolle Unterstützung während meiner Dissertation bedanken. Ich habe einen großen Teil meines Studiums als Student, Doktorand und studentische Hilfskraft in ihrer Klinik verbracht, konnte viel von ihnen lernen und habe wertvolle Erfahrungen für meinen späteren Arztberuf mitgenommen

Ganz besonders möchte ich meiner Mutter Julia danken, die mich seit klein auf unermüdlich unterstützt hat und stets ihre eigenen Bedürfnisse hintenangestellt hat, um ihre Kinder an erste Stelle zu setzen. Auch danke ich meinem Großvater Ewald, meinem Vater Nikolaus und meinem großen Bruder Thomas, die sowohl im medizinischen Bereich als auch im Leben stets als Vorbilder für mich vorangegangen sind und mich bei dieser Arbeit begleitet haben. Meinen Großeltern Viktor und Ira gilt ebenfalls ein großer Dank, da sie für mich wie zweite Eltern sind und mich stets mit ihrem Optimismus und ihrer Fröhlichkeit beflügelt haben. Bedanken möchte ich mich auch bei meinem besten Freund Niko, der mich seit der Schulzeit mit Rat, Anregungen und produktiven Gesprächen stets motiviert hat und den ich inzwischen schon lange zu meiner Familie zähle.

Ich möchte mich von Herzen ganz besonders bei meiner Freundin Sina bedanken, die mir während des gesamten Studiums mit viel Geduld, Ermutigung und Zuspruch ein großer Rückhalt war und mich auch bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation enorm unterstützt hat.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort/Datum

---

Unterschrift