

**Einfluss einer Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-
Blockade auf die Prognose von Patienten mit
Aortenklappenstenose nach einer Transkatheter-
Aortenklappenimplantation**

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

vorgelegt von Bänsch, Celine
aus Chemnitz

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Kardiologie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Fischer-Rasokat

Gutachter: Prof. Dr. med. Andreas Böning

Tag der Disputation: 06.12.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aortenklappenstenose	1
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.1.2	Pathophysiologie und Klinik	2
1.1.3	Diagnostik	3
1.2	Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose	5
1.2.1	Medikamentöse Therapie	5
1.2.2	Operative Therapie	6
1.2.3	Transkatheter-Aortenklappenimplantation	6
1.2.3.1	TAVI-Verfahren	7
1.2.3.2	Indikationen zur TAVI	8
1.3	Physiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Auswirkungen einer medikamentösen Blockade	8
1.3.1	Einfluss der RASI auf den linken Ventrikel	9
1.3.2	RASI nach TAVI	10
1.4	Fragestellung und Hypothese	12
2	Patienten und Methoden	14
2.1	Patientenkollektiv	14
2.1.1	Gesamtkollektiv	14
2.1.2	Patienten jünger oder älter als 80 Jahre	14
2.1.3	Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer Ejektionsfraktion $\geq 40\%$	14
2.1.4	Ethikvotum	15
2.2	Datenerhebung	15
2.2.1	Basischarakteristika	15
2.2.2	Prozedurale Daten	15
2.2.3	Entlassmedikation	16
2.2.4	Folgeuntersuchungen	16
2.2.4.1	Medikamentenadhärenz	17
2.3	Endpunkte	17
2.4	Statistische Analyse	17
2.4.1	Vergleich von kategorialen und kontinuierlichen Variablen	18
2.4.2	Kaplan-Meier-Analyse	18
2.4.3	Cox-Regressionsanalyse	18

3	<i>Ergebnisse</i>	20
3.1	Gesamtkollektiv	20
3.1.1	Charakterisierung der Patienten des Gesamtkollektivs	20
3.1.2	Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz.....	23
3.1.2.1	Patienten jünger und älter als 80 Jahre	27
3.1.3	Analysen zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität.....	29
3.1.4	Untersuchungen zur prognostischen Relevanz von RASI nach TAVI.....	31
3.2	Patienten mit Charakteristika einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) und Patienten mit einer Ejektionsfraktion \geq 40 % (non-HFrEF)	33
3.2.1	Charakterisierung von Patienten mit HFrEF und non-HFrEF Patienten.....	34
3.2.2	Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz.....	40
3.2.3	Analysen zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit HFrEF	44
4	<i>Diskussion</i>	47
4.1	Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz im Gesamtkollektiv	47
4.2	Einfluss der Verschreibung von RASI auf die Mortalität	50
4.2.1	Einfluss der RASI in Bezug auf das Patientenalter	51
4.3	Prognostische Relevanz einer Verschreibung von RASI nach TAVI	52
4.3.1	Einfluss der RASI in Bezug auf das Geschlecht	52
4.3.2	Einfluss von RASI bei Patienten mit begleitender Statintherapie.....	53
4.3.3	Einfluss von RASI bei Patienten mit begleitender Betablockertherapie.....	54
4.4	RASI bei Patienten mit Symptomen einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz und Patienten mit einer Ejektionsfraktion \geq 40 %	56
4.5	Schlussfolgerungen	59
4.6	Limitationen	60
4.7	Ausblick	61
5	<i>Zusammenfassung</i>	63
6	<i>Abstract</i>	65
	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	67
	<i>Tabellenverzeichnis</i>	68

<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>69</i>
<i>Literaturverzeichnis.....</i>	<i>72</i>
<i>Publikationsverzeichnis.....</i>	<i>86</i>
<i>Ehrenwörtliche Erklärung.....</i>	<i>87</i>
<i>Danksagung.....</i>	<i>88</i>

Für meine Familie und Kai

1 Einleitung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (engl.: Transcatheter Aortic Valve Implantation; TAVI) hat in den vergangenen 10 Jahren die Behandlung der Aortenklappenstenose (AS) deutlich verändert. Sie stellt mittlerweile eine etablierte Behandlungsmethode für Patienten mit intermediärem sowie hohem operativem Risiko dar.^{5,55,56,85,97} Derzeit wird bereits der Nutzen einer TAVI bei Patienten mit niedrigem Risiko untersucht. Im Gegensatz zu den schnellen technischen Entwicklungen dieser Methode sind die Empfehlungen zur Behandlung von Patienten nach erfolgter TAVI vage. Verschiedene Beobachtungsstudien haben einen positiven Zusammenhang zwischen der Verschreibung von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAS) für Patienten nach TAVI und einer besseren Prognose im nachfolgenden Beobachtungszeitraum feststellen können.^{4,35} Erste Empfehlungen zur generellen medikamentösen Therapie nach TAVI mittels entsprechender Medikamente zur Senkung des Gesamtmortalitätsrisikos gingen zuletzt in die aktuellen amerikanischen Leitlinien ein.⁷⁶

Die Daten bezüglich der medikamentösen Behandlung von Patienten nach TAVI stammen hauptsächlich aus großen Registern, die jeweils spezifische Unzulänglichkeiten aufweisen. Zu diesen Mängeln gehören beispielsweise ein kurzer Beobachtungszeitraum³⁹, ein einziger verwendeter Prothesentyp¹⁶, fehlende Informationen zur medikamentösen Adhärenz im Nachbeobachtungszeitraum³⁹ sowie detaillierte Informationen über Begleitmedikationen⁸⁸.

Die vorliegende Studie wurde vor dem Hintergrund durchgeführt, die Effekte von RAS nach erfolgreicher TAVI weiter zu evaluieren. Hierfür wurden die Einflüsse auf die Mortalität der Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren nach TAVI, unter Berücksichtigung der medikamentösen Adhärenz sowie der Begleitmedikationen, in verschiedenen Gruppen untersucht.

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Aortenklappenstenose ist nach der arteriellen Hypertonie und der koronaren Herzkrankheit (KHK) die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in westlichen

Ländern.^{11,42} Die kalzifizierende AS stellt zudem den häufigsten Herzklappenfehler im Erwachsenenalter dar.^{43,68} Ein exponentieller Anstieg der Prävalenz ist mit zunehmendem Alter der Patienten zu beobachten.^{13,27} Diese beträgt im Alter zwischen 50 und 59 Jahren noch 0,2 %, steigt aber im Alter von 80-89 Jahren rapide auf einen Wert von 9,8 % an.²⁷ Die valvuläre Stenose, hervorgehend aus einer angeborenen bikuspidalen Klappe, die degenerative und die post rheumatische Stenose lassen sich als häufigste Typen der Aortenstenose definieren. Die valvuläre Stenose stellt hierbei die Hauptursache bei Patienten im Alter unter 55 Jahren dar, während die degenerative Stenose den häufigsten Typ bei Patienten im Alter von über 55 Jahren ausmacht.¹¹

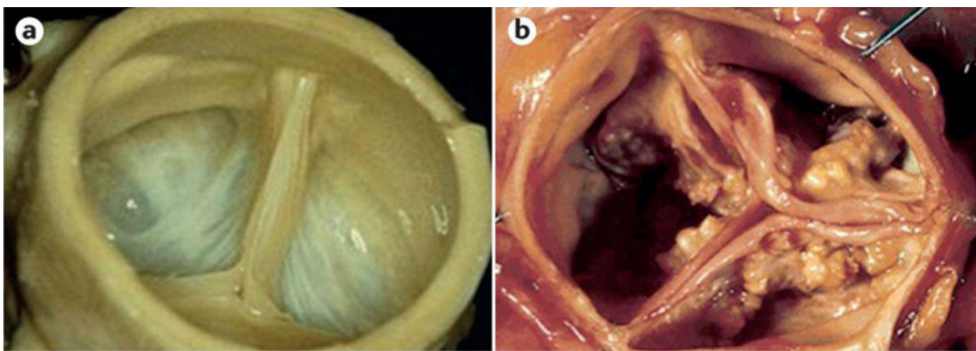


Abbildung 1 Degeneration der Aortenklappe: a) physiologische Aortenklappe, b) Aortenklappe mit kalzifizierter schwerer Stenose. Mit freundlicher Genehmigung reproduziert von Lindman et al.⁵⁸, Copyright 2016 Springer Nature.

1.1.2 Pathophysiologie und Klinik

Die Aortenstenose wurde für lange Zeit als eine rein degenerative Erkrankung angesehen, bei der es durch Abnutzung über die Jahre zu einer Einlagerung von Kalzium in die Klappensegel kommt.^{8,58,91,115} Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich zudem um einen aktiven und komplexen pathobiologischen Prozess handelt. Dieser wird durch chronische Entzündungen, Ablagerungen von Lipoproteinen, eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), osteoblastische Transformationen von interstitiellen Zellen der Klappe sowie aktive Kalzifizierung reguliert (Abbildung 2).^{8,66,67,69,83,99}

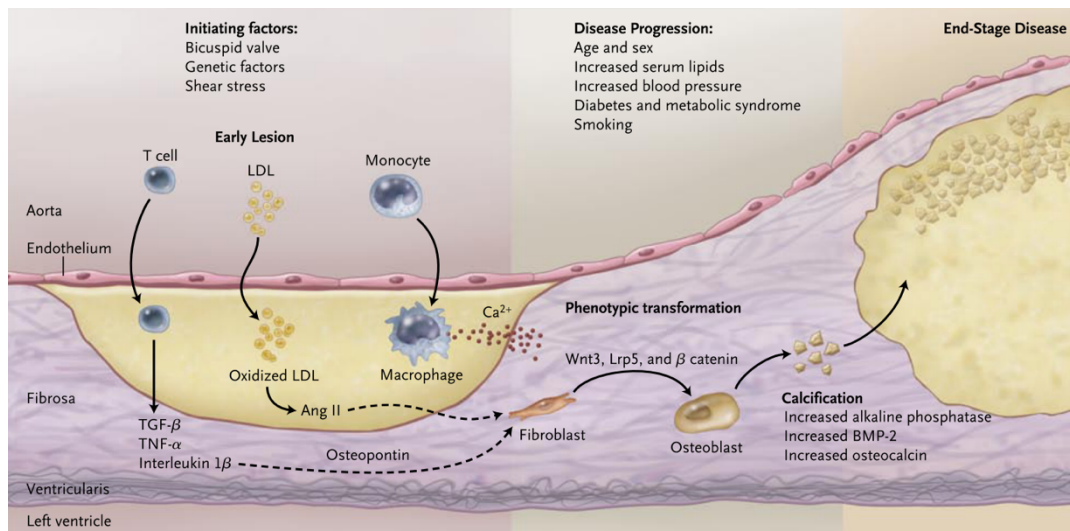


Abbildung 2 Pathogenese der kalzifizierten Aortenklappenstenose. Abkürzungen: Ang II, Angiotensin II; BMP-2, bone morphogenic protein 2; LDL, low density lipoprotein; Lrp5, Low-density lipoprotein receptor-related protein 5; TGF- β , tumor growth factor β ; TNF- α , Tumornekrosefaktor- α . Mit freundlicher Genehmigung reproduziert von Otto⁷⁵, Copyright 2008 Massachusetts Medical Society.

Die Kalzifikation der Aortenklappe führt zu einer erhöhten Steifheit der Klappensegel und einer Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche (AÖF). Diese beiden Gegebenheiten führen zu einem erhöhten Druckgradienten über der Klappe sowie einer erhöhten Nachlast, auf welche das Myokard mit einer konzentrischen Hypertrophie reagiert.^{13,61} Die systolische Funktion kann durch diesen Mechanismus meist bis zum Endstadium der Erkrankung aufrechterhalten werden. Die Hypertrophie des linken Ventrikels (LVH) ist jedoch mit einer schlechteren klinischen Prognose assoziiert und kann über die Zeit eine Herzinsuffizienz als Folge nach sich ziehen.^{13,107}

Die fortschreitende Einengung der Klappe mit begleitender Druckbelastung des linken Ventrikels und die daraus resultierende linksventrikuläre Hypertrophie führen zu der klassischen Symptomtrias der AS, welche aus Herzinsuffizienz mit ggf. Belastungsdyspnoe, Synkopen und Angina pectoris besteht.²⁵ Durch die oben beschriebenen Kompensationsmechanismen des Herzens kommt es jedoch häufig erst in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung zum Auftreten dieser Symptome.¹¹

1.1.3 Diagnostik

Die körperliche Untersuchung und die Auskultation, mit ihrem typischen systolischen Austreibungsgeräusch in Spindelform (crescendo-decrescendo) im 2. Interkostalraum rechts¹¹, sind zwar wichtige Punkte in der Stufendiagnostik, aber nicht akkurat genug, um

die Diagnose und den Schweregrad der Aortenstenose zu beurteilen. Die Echokardiographie stellt daher den Goldstandard zur Diagnostik der AS dar. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, eine zuverlässige Evaluation der Klappenanatomie und -bewegungen durchzuführen sowie den Grad der Einengung der Klappe, die Herzfunktion und Wanddicke des linken Ventrikels zu bestimmen und mögliche weitere Klappenvitien und Pathologien der Aorta zu erfassen.^{76,106}

Folgende Parameter sind nach der Leitlinie der European Association of Cardiovascular Imaging und der American Society of Echocardiography zur Beurteilung des Schweregrades der AS zu erheben: die aortale Maximalgeschwindigkeit (die antegrade systolische Geschwindigkeit über der Klappe mittels Doppler-Sonographie; v_{\max}) (Abbildung 3), der mittlere transvalvuläre Druckgradient über der Klappe (die Druckdifferenz zwischen linkem Ventrikel und der Aorta in der Systole; Δp), die Öffnungsfläche der Aortenklappe sowie als Erweiterung die AÖF im Bezug zur Körperoberfläche (KOF) und die v_{\max} -Ratio (Verhältnis zwischen den Maximalgeschwindigkeiten im linken Ventrikel und über der Aortenklappe).⁷

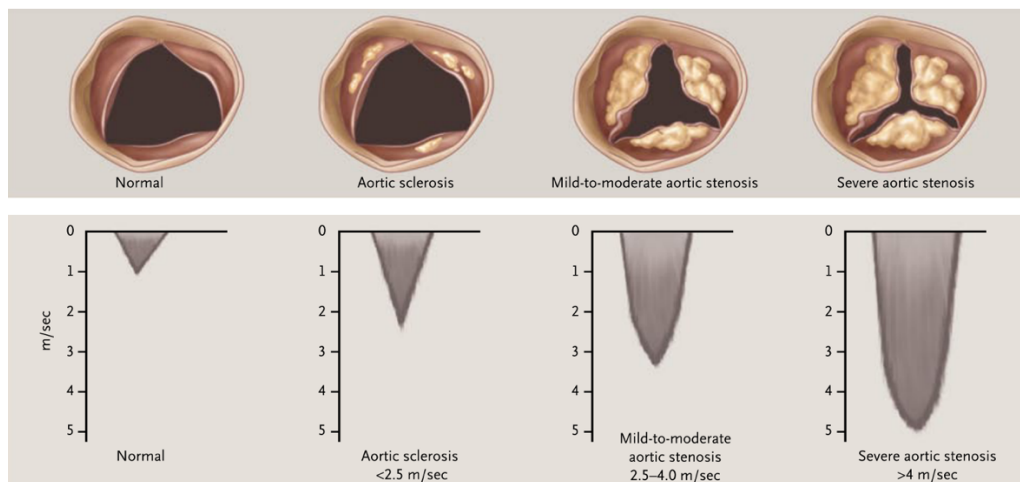


Abbildung 3 Klappenanatomie und Flussgeschwindigkeiten: Im oberen Abschnitt sind die verschiedenen Anatomien der Aortenklappe während der Systole in Abhängigkeit des Schweregrades der Stenose dargestellt. Im unteren Abschnitt sind die jeweils dazugehörigen Dopplergeschwindigkeiten zu sehen. Mit freundlicher Genehmigung reproduziert und adaptiert von Otto⁷⁵, Copyright 2008

Massachusetts Medical Society.

Die jeweiligen Werte zur Einteilung der verschiedenen Schweregrade sind in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1 Graduierung der Aortenstenose

Schweregrad	v_{\max} (m/s)	Δp (mmHg)	AÖF (cm ²)	AÖF/KOF (cm ² /m ²)	v_{\max} -Ratio
leicht	2,6 – 2,9	< 20	> 1,5	> 0,85	> 0,50
mittel	3,0 – 4,0	20 – 40	1,0 – 1,5	0,60 – 0,85	0,25 – 0,50
schwer	> 4,0	> 40	< 1,0	< 0,60	< 0,25

v_{\max} = aortale Maximalgeschwindigkeit; Δp = mittlerer Druckgradient über der Klappe; AÖF = Öffnungsfläche der Aortenklappe; KOF = Körperoberfläche; adaptiert nach Baumgartner et al.⁷

Patienten, deren Messwerte nicht alle demselben Schweregrad entsprechen, stellen ein Problem bezüglich der exakten Interpretation des Schweregrades dar. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer hochgradigen Aortenstenose und einer eingeschränkten systolischen Funktion des linken Ventrikels können aufgrund der geringen linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) trotz eingeschränkter Klappenöffnung die maximale Flussgeschwindigkeit und der mittlere transvalvuläre Druckgradient relativ niedrig sein.⁷

Vier Kategorien lassen sich unter Einbeziehung der EF und des linksventrikulären Schlagvolumenindex (linksventrikuläres Schlagvolumen in Bezug auf die Körperoberfläche, SVi) grob unterscheiden¹⁰⁶:

- 1) High gradient AS (HG-AS) ($\Delta p \geq 40$ mmHg, $v_{\max} \geq 4,0$ m/s, AÖF ≤ 1 cm²)
- 2) Low-flow, low-gradient AS (LFLG-AS) mit reduzierter Ejektionsfraktion ($\Delta p < 40$ mmHg, AÖF ≤ 1 cm², EF < 50 %, SVi ≤ 35 ml/m²)
- 3) Low-flow, low-gradient AS mit erhaltener Ejektionsfraktion ($\Delta p < 40$ mmHg, AÖF ≤ 1 cm², EF ≥ 50 %, SVi ≤ 35 ml/m²)
- 4) Normal-flow, low-gradient AS mit erhaltener Ejektionsfraktion ($\Delta p < 40$ mmHg, AÖF ≤ 1 cm², EF ≥ 50 %, SVi > 35 ml/m²)

1.2 Therapiemöglichkeiten der Aortenklappenstenose

1.2.1 Medikamentöse Therapie

Eine effektive medikamentöse Therapie der AS existiert zurzeit nicht. Es ist lediglich eine symptomatische Therapie der Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz, medikamentös durchführbar.^{76,106} Eine sorgfältige Kontrolle des Blutdrucks ist bei der Anwendung von RASI nötig, da aufgrund der bestehenden

Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt das Herzzeitvolumen zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks sonst nicht entsprechend gesteigert werden kann.^{11,76,106}

Die Therapie mit Statinen wird bei Patienten mit kalzifizierender Aortenstenose in der aktuellen Leitlinie des American College of Cardiology und der American Heart Association⁷⁶ als 1A-Empfehlung zur primären und sekundären Prävention der Atherosklerose angegeben. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die Statintherapie nicht der Prävention des hämodynamischen Prozesses der AS dient.⁷⁶

Abschließend lässt sich jedoch festhalten, dass die einzig verfügbaren definitiven Therapien der AS der chirurgische oder kathetergestützte Klappenersatz darstellen.

1.2.2 Operative Therapie

Der chirurgische Klappenersatz wird für Patienten mit einem Alter < 75 Jahre empfohlen, die ein geringes Risiko für intra- und postoperative Komplikationen aufweisen. Dies wird mithilfe des STS-PROM-Score und EuroScore II (ES II) bestimmt und ist jeweils bei Werten < 4 % anzunehmen.^{103,106} Ein zeitgleicher Ersatz der Aortenklappe ist bei Patienten mit schwerer AS, die sich einer Bypass-Operation, einer Operation an der Aorta ascendens oder an einer anderen Klappe unterziehen, empfohlen.^{103,106}

Eine weitere Gruppe mit primärer Indikation zur Operation stellen Patienten dar, die an sich operabel sind und aufgrund der Klappenanatomie und / oder der vaskulären Gegebenheiten für eine TAVI ungeeignet sind.⁷⁶

Ein operativer Klappenersatz sollte zudem bei Patienten mit asymptomatischer schwerer AS erfolgen, wenn sie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 50 %, einen abnormalen Belastungstest mit Blutdruckabfall, eine rasche Progression der Stenose oder ein erhöhtes B-natriuretisches Peptid (BNP) aufweisen.⁷⁶

1.2.3 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Das Verfahren der Transkatheter-Aortenklappenimplantation wurde erstmals im Jahre 2002 von Cribier et al.²¹ beschrieben. Ziel der Entwicklung dieses Verfahrens war es, den Ersatz der Aortenklappe für Patienten mit symptomatischer, schwerer Aortenstenose zu ermöglichen, die aufgrund ihrer Komorbiditäten keiner Operation mehr zugeführt werden

können.³⁷ Die heutige Studienlage zeigt aber, dass die TAVI mittlerweile nicht mehr wie ursprünglich nur für Patienten mit hohem Operationsrisiko geeignet ist, sondern die Indikation auch für Patienten mit intermediärem Operationsrisiko gestellt werden kann.³⁷ Leon et al.⁵⁶ konnten in ihrer Studie zeigen, dass es bei der Behandlung von Patienten mit intermediärem Risiko keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Todesrate und der Rate an Schlaganfällen zwischen TAVI und chirurgischem Klappenersatz gab.

1.2.3.1 TAVI-Verfahren

Die alte erkrankte Klappe wird beim Verfahren der TAVI primär mit einem Ballonkatheter gedehnt. Die sich in einem Metallgerüst (Stent) befindende neue Klappe, eine speziell gefaltete Bioprothese aus meist tierischem Perikard, wird anschließend mit Hilfe eines Führungsdrahtes auf Höhe der nativen Klappe positioniert und expandiert. Die Expansion erfolgt dabei unter einer hochfrequenten ventrikulären Stimulation (180-200 Schläge pro Minute), um die Herzbewegungen zu reduzieren.^{41,77} Die Prothese verankert sich im Klappenring und presst die sklerotische Klappe in die Aorta, wodurch diese somit im Ausflusstrakt verbleibt (Abbildung 4).⁷⁷ Bei den Klappenmodellen kann zwischen ballonexpandierenden (z.B. die Edwards SAPIEN, Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien, USA) und selbstexpandierenden Klappen (z.B. die Medtronic CoreValve, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) unterschieden werden.¹⁴

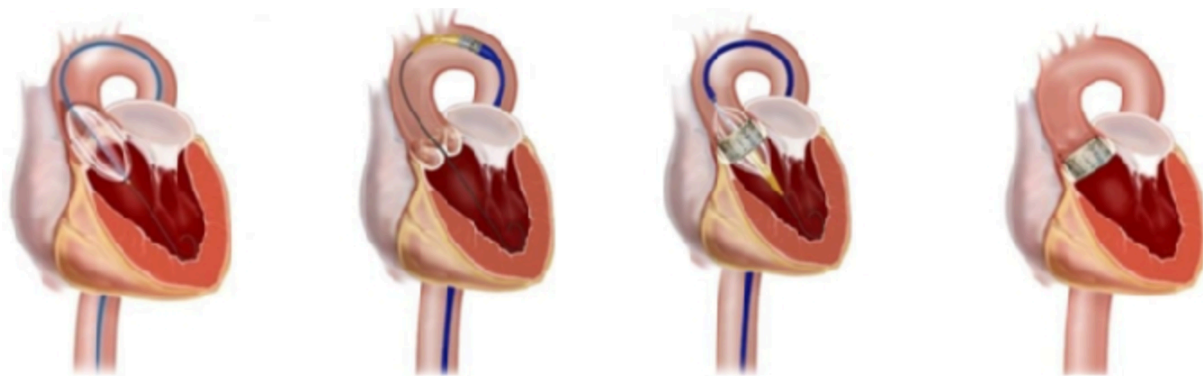


Abbildung 4 TAVI-Verfahren mit transfemoralem Zugang: von links nach rechts 1) Aufdehnung der erkrankten Klappe mittels Ballonkatheter, 2) Positionierung des Führungsdrahtes, 3) Einbringen des Stents und Expansion der Bioprothese, 4) Position der Bioprothese nach Abschluss des Prozedere. Mit freundlicher Genehmigung der Uniklinik Köln und Herrn Prof. Dr. Baldus⁴⁹ reproduziert.

Die Frage nach dem am besten geeigneten arteriellen Zugang muss nach einer sorgfältigen Begutachtung des Patienten gestellt werden. Der transfemorale Zugang stellt

hierbei das am häufigsten präferierte Verfahren dar. Ein Vorteil dieses Zugangsweges besteht darin, dass er lediglich einer Lokalanästhesie der Punktionsstelle bedarf.⁷⁷

Alternative Zugangswege sind der transapikale, transaxilläre oder der retrograde Zugang über die Aorta.^{37,77}

1.2.3.2 Indikationen zur TAVI

Eine Indikation für die TAVI besteht für Patienten in einem Alter ≥ 75 Jahren oder für Patienten, welche ungeeignet für einen chirurgischen Eingriff sind beziehungsweise ein hohes Risiko für intraoperative Komplikationen (STS-PROM-Score und EuroScore II > 8 %) aufweisen.¹⁰⁶

Eingriffe an der Aortenklappe müssen in ausgewiesenen Herzklappenzentren durchgeführt werden, welche über eine kardiologische und herzchirurgische Abteilung verfügen und das Konzept eines strukturierten und kooperativen Herzteams verfolgen. Die Entscheidung zwischen einem chirurgischen und einem Transkathetereingriff muss, vor allem für Patienten auf die nicht explizit die oben genannten Kriterien zutreffen, auf einer sorgfältigen Bewertung der klinischen, anatomischen und verfahrenstechnischen Faktoren durch dieses Herzteam basieren. Die Vorteile und Risiken des jeweiligen Verfahrens sind hierbei für jeden Patienten einzeln abzuwägen.^{76,106}

1.3 Physiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und Auswirkungen einer medikamentösen Blockade

Die Epitheloidzellen des juxtaglomerulären Apparates der Niere sezernieren die Protease Renin, welche das hauptsächlich in der Leber gebildete Glykopeptid Angiotensinogen zu Angiotensin I spaltet. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) spaltet aus diesem wiederum zwei Aminosäuren ab und bildet dadurch das Angiotensin II. Angiotensin II stimuliert die Sekretion des Mineralokortikoides Aldosteron und beeinflusst somit den Blutdruck, das Extrazellulärvolumen sowie den Natrium- und Kaliumhaushalt.⁵²

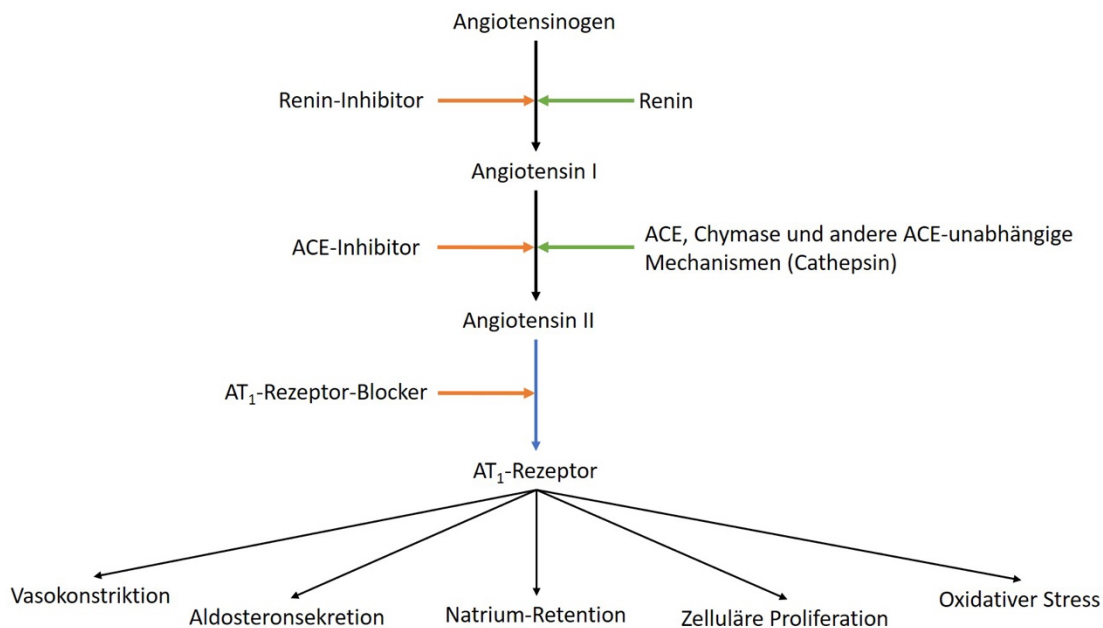


Abbildung 5 RAAS und seine Inhibitoren; grüne Pfeile: Förderung der Umwandlung; rote Pfeile: Inhibition der Umwandlung / Rezeptorblockade; blauer Pfeil: Bindung an den nachstehenden Rezeptor.
 adaptiert nach Sayer et al. ⁹³

1.3.1 Einfluss der RASI auf den linken Ventrikel

Eine fortschreitende Klappenverengung führt zu einer Drucküberlastung des linken Ventrikels und bedingt somit dessen Hypertrophie, welche die Wandspannung und Leistungsfähigkeit der Herzkammer meist über viele Jahre aufrechterhält. Dieser Prozess dekompensiert jedoch mit der Zeit und die Patienten gehen von einer Hypertrophie in eine Herzinsuffizienz über. Diese Entwicklung unterliegt komplexen Mechanismen, steht aber in einem engen Zusammenhang mit der Fibrosierung des Myokards, Schädigung von Myozyten und Zelltod. Es kommt des Weiteren zu einem ungünstigen Umbau der extrazellulären Matrix mit Degradation und Störung der Matrixstruktur.^{10,46} Die Veränderungen werden durch verschiedene Faktoren begünstigt, zu denen auch das RAAS gehört, das damit ein mögliches Ziel für pharmakologische Therapien darstellt.^{10,110}

Eine Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie, eine Verbesserung der Myokardkontraktilität und eine Verringerung des Fortschreitens der kongestiven Herzinsuffizienz, auch bei bestehender AS, konnten unter RASI-Therapie in Studien im Tiermodell nachgewiesen werden.^{60,111} Es zeigte sich in diversen Studien mit Patienten, welche an einer Herzinsuffizienz litten, dass eine medikamentöse Blockade des RAAS

mit einer Verringerung der Hypertrophie des linken Ventrikels und der Fibrose einhergeht und dies wiederum zu einer Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Herzinsuffizienzsymptomatik und der Überlebensrate führte.^{51,79,113} Brilla et al.¹² konnten in ihrer Studie bei Patienten mit arterieller Hypertonie, die eine RASI-Therapie erhielten, ähnliche Beobachtungen machen. Es kam bei der untersuchten Patientengruppe zu einer Rückbildung der Myokardfibrose sowie -hypertrophie und damit zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion.

1.3.2 RASI nach TAVI

Die TAVI ist mittlerweile zu einer sicheren und effektiven Alternative zum chirurgischen Klappenersatz avanciert. Die Sterblichkeit und die Rate an Rehospitalisierungen sind dennoch bei einigen Patienten, wie z.B. jenen mit einer begleitenden Herzinsuffizienz, hoch.^{31,33} Die optimale medikamentöse Therapie für Patienten nach TAVI ist weiterhin unklar.¹⁰⁰ Es ist aber denkbar, dass Therapien zur Behandlung einer Herzinsuffizienz auch bei diesen Patienten effektiv sein könnten.

Es zeigte sich in verschiedenen Studien in der Nachbeobachtung von Patienten nach Aortenklappenersatz ein positiver Einfluss von RASI auf das Outcome.^{4,35} Der Gebrauch von RASI nach TAVI wurde auf Grundlage dieser Erkenntnisse zuletzt in der aktuellen amerikanischen Leitlinie als Klasse 2b-Empfehlung eingestuft, um mögliche Langzeitrisiken bezüglich der Gesamtmortalität zu minimieren.⁷⁶

Ein Zusammenhang zwischen RASI und der Sterblichkeit nach TAVI konnte in retrospektiven Beobachtungsstudien festgestellt werden. Folgende Ergebnisse wurden dabei beobachtet: Patienten mit RASI-Therapie wiesen eine geringere Gesamtmortalität^{16,39,45,50,54,70} sowie eine geringere kardiovaskuläre^{16,88,100} und geringere nicht kardiovaskulär bedingte Mortalität¹⁶ im Vergleich zu Patienten ohne diese medikamentöse Therapie auf.

Ein positiver Einfluss von RASI nach TAVI konnte ebenfalls auf das linksventrikuläre Remodeling in retrospektiven und prospektiven Studien anhand folgender Beobachtungen festgestellt werden: In der RASI-Gruppe zeigte sich eine größere Regression des linksventrikulären Massen-Index (LVMi)^{54,56,70,88}, des linksventrikulären Volumens⁸⁸ sowie der LVH⁸⁸ im Vergleich zu Patienten ohne RASI. Des Weiteren waren ein geringeres enddiastolisches und endsystolisches Volumen des linken Ventrikels sowie eine größere Abnahme der septalen Hypertrophie zu beobachten.⁸⁸ Die Raten bezüglich

der Rehospitalisierungen waren aufgrund von Herzinsuffizienz^{39,88,100}, zerebrovaskulären Ereignissen^{88,100} und neu aufgetretenem Vorhofflimmern^{22,88,100} im Vergleich zu Patientengruppen ohne entsprechende Behandlung signifikant niedriger.

Es gibt aber, trotz aller positiven Effekte einer RASI-Therapie nach TAVI, Aspekte, bei denen diese Therapie keinen signifikanten Vorteil erbrachte. Sun et al.¹⁰⁰ fassten in ihrer Meta-Analyse mehrere große Studien zum Effekt von RASI nach TAVI zusammen. Sie konnten hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit RASI und Patienten ohne entsprechende medikamentöse Therapie in Bezug auf die Aspekte Myokardinfarkt, schwere Blutungen, schwere vaskuläre Komplikationen, akute Nierenschädigungen, Implantation von permanenten Schrittmachern und moderate/schwere paravalvuläre aortale Regurgitation feststellen.

Die Relevanz eines positiven Effektes von RASI nach TAVI auf das Remodeling des linken Ventrikels zeigen Studien, in denen nachgewiesen werden konnte, dass eine Persistenz der LVH nach Klappenersatz mit einem schlechteren Langzeit-Outcome und einer erhöhten Mortalität einhergeht.^{35,71} Chau et al.¹⁵ beobachteten Patienten mit moderater und schwerer Hypertrophie des linken Ventrikels für einen Zeitraum von 5 Jahren nach TAVI. Sie konnten zeigen, dass die Patienten mit einer größeren Regression des LVMi eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und niedrigere Raten an Rehospitalisierungen aufwiesen. Lindmann et al.⁵⁹ wiesen ähnliche Ergebnisse nach. Sie beobachteten in ihrer Studie, dass eine fehlende Regression der LVH nach TAVI mit einer erhöhten Rehospitalisierungsrate und einer erneuten Verschlechterung der Herzinsuffizienz korrelierte.

Die hier aufgeführten Ergebnisse verdeutlichen den möglichen Benefit einer Therapie mit RASI nach TAVI und liefern Erklärungsansätze, welche Mechanismen für die beschriebenen positiven Effekte bezüglich des Outcomes der Patienten verantwortlich sein könnten.

Das retrospektive Design der angeführten Studien brachte bisher nur wenige Erkenntnisse zum Einfluss der Medikamentendosis auf die positiven Effekte der RASI-Therapie. Ledwoch et al.⁵⁴ untersuchten diesen Einfluss der verabreichten Dosis auf das klinische Outcome nach TAVI in ihrer Studie. Sie unterteilten in einer prospektiven Studie das untersuchte Patientenkollektiv in folgende Gruppen: keine RASI-Medikation, 25 % der maximalen Tagesdosis, 50 % der maximalen Tagesdosis und 100 % der maximalen

Tagesdosis. Es zeigte sich, dass mit steigender Dosis eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität nach 3 Jahren erzielt wurde. Es konnte hierbei jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit 50 % und der Gruppe mit 100 % der maximalen Tagesdosis festgestellt werden. Eine stärkere Abnahme der linksventrikulären Masse und eine Verbesserung der NYHA-Klasse nach 3 Jahren sowie eine stärkere Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach 1 Jahr konnten ebenfalls mit steigender Dosis erzielt werden. Die Autoren beobachteten in Bezug auf die Punkte kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt und Rehospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz keine signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die verabreichte Dosis die möglichen positiven Effekte einer Therapie mit RASI auf das Outcome nach TAVI bedingt. Es scheint, dass hierbei die maximale, vom Patienten gut tolerierte Tagesdosis angestrebt werden sollte.⁴⁰

1.4 Fragestellung und Hypothese

Die TAVI hat sich zur Behandlung einer AS bei Hochrisikopatienten als schonendes und sicher durchzuführendes Verfahren durchgesetzt. Im Jahr 2020 wurden allein in Deutschland 21.544 TAVIs durchgeführt (2019 waren es sogar 24.386; dieser erstmalige Rückgang ist vermutlich am ehesten infolge der COVID-19-Pandemie zu erklären).²⁴ Einige Patienten scheinen jedoch trotz technisch erfolgreicher TAVI nicht von dem Eingriff zu profitieren und weisen eine hohe 1-Jahres-Sterblichkeit nach dem Eingriff auf.³¹

Die Gründe hierfür könnten in ähnlichen pathologischen Schädigungen des Myokards wie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz liegen. Bei Letzteren wird ein anhaltend aktiviertes RAAS beobachtet und die Prognose der Patienten lässt sich durch eine Therapie mit RASI verbessern. In dieser Arbeit soll die Assoziation zwischen der Verschreibung von RASI und der weiteren Prognose von Patienten nach TAVI untersucht werden.

Folgende Fragestellungen wurden hierfür im Einzelnen bearbeitet:

1. Unterscheiden sich Patienten, denen RASI verordnet wurden, von denjenigen ohne Verordnung?
2. Wie war die medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz in verschiedenen Patientenkollektiven?

3. Wie wirkt sich eine Therapie mit RASI auf die Mortalität aus?
4. Ist der Effekt der RASI nach TAVI von weiteren Faktoren abhängig?

Folgende These liegt den Untersuchungen dieser Arbeit zugrunde: Eine medikamentöse Therapie mit RASI bei Patienten mit AS nach erfolgreicher TAVI ist mit einer günstigeren Prognose assoziiert. Dieser Effekt sollte insbesondere bei Patienten mit Charakteristika einer begleitenden Herzinsuffizienz zu beobachten sein.

2 Patienten und Methoden

Im Folgenden werden die in der Arbeit verwendeten Definitionen der verschiedenen Kollektive sowie Methoden zur Datenerhebung und statistischen Auswertung erläutert.

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Gesamtkollektiv

Alle Daten, die in dieser Arbeit aufgeführt werden, beruhen auf einem Register der Abteilung für Kardiologie und Herzchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, in welchem konsekutiv alle Patienten eingeschlossen wurden, die eine TAVI erhielten. Der Zeitraum des Patienteneinschlusses wurde für diese Arbeit von Januar 2011 bis Dezember 2020 festgelegt. Die Einschlusskriterien waren eine symptomatische, schwere AS, definiert als NYHA-Stadium \geq II und ein Aortenklappenöffnungsflächen-Index $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ oder mittlerer transvalvulärer Druckgradient $\geq 40 \text{ mmHg}$. Es wurden weiterhin nur Patienten eingeschlossen, die die TAVI über einen transfemorale Zugangsweg erhielten, wenn für diese Patienten die Entlassmedikation dokumentiert wurde und eine Nachbeobachtung möglich war. Aus diesen Einschlusskriterien ergibt sich, dass Patienten, die über einen apikalen Zugangsweg behandelt wurden, die intrahospital verstarben oder die aufgrund eines Konversionseingriffes keine TAVI erhielten, nicht eingeschlossen wurden. 2862 Patienten aus dem Register entsprachen diesen Kriterien und bilden das Gesamtkollektiv der vorliegenden Arbeit.

2.1.2 Patienten jünger oder älter als 80 Jahre

Es erfolgte eine Untersuchung bezüglich möglicher Unterschiede in der Verordnung und Einnahme von Medikamenten zwischen jüngeren und älteren Patienten. Wir wählten hierfür eine arbiträre Altersgrenze von 80 Jahren.

2.1.3 Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer Ejektionsfraktion $\geq 40 \%$

Die Diagnose einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz („Heart Failure with reduced Ejection Fraction“, HFrEF) wurde in dieser Arbeit (entsprechend der bei der Erstellung gültigen europäischen Leitlinie von 2016 ⁸¹) dann gestellt, wenn die Patienten

vor dem Aortenklappenersatz Symptome (in der Regel ein NYHA-Stadium \geq II) sowie eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 40 % aufwiesen. Alle anderen Patienten mit einer EF ≥ 40 % wurden als non-HFrEF-Patienten definiert und dienten als Vergleichsgruppe.

2.1.4 Ethikvotum

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen genehmigt (AZ 282/20). Ein Verzicht auf eine schriftliche Aufklärung der Patienten wurde von der Ethikkommission aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie ausgesprochen. Die Speicherung und weitere Verarbeitung der erhobenen Daten erfolgten nach dem aktuellen Datenschutzgesetz.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Basischarakteristika

Die Patienten wurden nach der Sicherung der Diagnose einer hochgradigen Aortenstenose mit Indikation zur TAVI elektiv zur stationären Aufnahme einbestellt. Die demographischen Daten und Informationen über kardiovaskuläre Erkrankungen wurden hierbei anamnestisch sowie anhand von Patientenunterlagen erhoben. Eine echokardiografische Untersuchung und eine Blutentnahme wurden ebenfalls im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung durchgeführt.

2.2.2 Prozedurale Daten

Die prozeduralen Daten wurden mit Hilfe der OP-Berichte sowie der Dokumente der intrahospitalen Nachuntersuchungen erhoben.

Die Definition für einen erfolgreichen Eingriff erfolgte anhand der Kriterien des Valve Academic Research Consortium 3 (VARC-3).¹⁰⁸ Diese beziehen sich auf einen Zeitraum von 30 Tagen nach dem Eingriff und beinhalten folgende Punkte, die erfüllt werden müssen:

- Kein Versterben des Patienten
- Funktionsfähige Klappe bei Abschluss des Eingriffs

- Keine Operationen im Zusammenhang mit der Klappe oder einer schwerwiegenden vaskulären oder zugangsbedingten oder kardialen Komplikation.
- Vorgesehene Leistung der Klappe (mittlerer transvalvulärer Druckgradient < 20 mmHg, Spitzenflussgeschwindigkeit < 3 m/s, Doppler-Geschwindigkeits-Index $\geq 0,25$ und maximal eine geringe Klappeninsuffizienz)

2.2.3 Entlassmedikation

Die Medikation der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Entlassung dokumentiert und während des stationären Aufenthaltes nicht systematisch geändert. Eine Ausnahme bilden antiaggregatorische Medikamente und/oder Antikoagulantien. Eine regelhafte Umstellung oder Neueinstellung einer Medikamentengruppe erfolgte nicht. In der vorliegenden Studie definierten wir, dass ACE-Hemmer (ACEI) und Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten (AT1) zur Gruppe der RASI zählten.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Patienten mit HFrEF eine medikamentöse Therapie mit RASI, β -Rezeptoren-Blockern (kurz: Betablocker, BB), Aldosteronantagonisten und SGLT2-Inhibitoren.⁶³ Zum Zeitpunkt der Behandlung und des Registereinschlusses der hier untersuchten Patienten galten RASI, Betablocker und Aldosteronantagonisten als diejenigen Medikamente, die zur Verbesserung der Prognose bei Patienten mit HFrEF indiziert waren.⁸¹ Diese drei Medikamentengruppen definierten wir in dieser Arbeit als (zu dem Zeitpunkt der Patientenrekrutierung) gültige „Herzinsuffizienzmedikation“.

Es ist zu erwähnen, dass Nephylisininhibitoren erst im Verlauf des Studienzeitraums, nämlich 2016, in Deutschland auf den Markt kamen. Eine entsprechende Therapie erhielt in den letzten beiden Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) eine Klasse IB-Empfehlung zur Therapie einer systolischen Herzinsuffizienz, jedoch nur bei Patienten mit einer EF < 40 %, die trotz einer Therapie mit RASI weiterhin symptomatisch bleiben.^{63,81} Es ist somit von einer sehr geringen Patientenzahl in der Studie auszugehen, die diese Medikamente einnahm.

2.2.4 Folgeuntersuchungen

Die (ambulante) Folgeuntersuchung der Patienten wurde 3 Monate nach der Entlassung durchgeführt. Es folgten hierauf jährliche Telefoninterviews. Die Daten der

Folgeuntersuchungen wurden mittels der ambulanten Untersuchungen in der Herzklappenambulanz, Telefoninterviews oder Arztbriefen der zuweisenden Ärzte durch ärztliches Personal der Kerckhoff-Klinik retrospektiv erhoben. Die Dokumentation der Daten erfolgte beim Verlust eines Patienten bis zum letzten Kontakt. Das Sterbedatum mit Todesursache wurde bei verstorbenen Patienten festgehalten.

2.2.4.1 Medikamentenadhärenz

Die Analysen zur Medikamentenadhärenz erfolgten nur für Patienten, bei denen Daten über die Medikation sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch zur Folgeuntersuchung vorlagen. Patienten zählten hierbei als medikamentenadhärent, wenn sie angaben, die Medikation innerhalb des genannten Zeitraums wie vereinbart eingenommen zu haben, und die weiterführende Medikation in der Patientenakte vermerkt wurde.

2.3 Endpunkte

Die Gesamtmortalität nach 3 Jahren wurde in der vorliegenden Studie als primärer Endpunkt festgelegt. Der sekundäre Endpunkt wurde als kardiovaskuläre Mortalität nach 3 Jahren anhand des Valve Academic Research Consortium-3-consensus Dokumentes¹⁰⁸ definiert. Dies beinhaltet folgende Punkte:

- Tod im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz, kardiogenem Schock, bioprothetischer Herzklappendysfunktion, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Thromboembolie, Blutung, Tamponade, vaskulären Komplikationen, Arrhythmien oder Störungen des Reizleitungssystems, kardiovaskulären Infektionen (z.B. Mediastinitis, Endokarditis) oder anderen eindeutigen kardiovaskulären Ursachen
- Intraprozeduraler Tod
- Plötzlicher Herztod
- Tod mit unbekannter Ursache

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) (IBM Corp., Armonk, NY, USA) Version 27.0 durchgeführt.

Die Daten kategorialer Variablen wurden als Anzahl und Prozentsatz der Patienten angegeben. Die Darstellung der kontinuierlichen Variablen erfolgte für normalverteilte Daten als arithmetisches Mittel mit Interquartilsabstand (engl.: „Interquartile Range“, IQR) und für nicht normalverteilte Daten als Median mit Interquartilsabstand.

Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ definierte für alle in der Studie durchgeführten Analysen ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es wurde zudem ein 95 %-Konfidenzintervall (CI) festgelegt.

2.4.1 Vergleich von kategorialen und kontinuierlichen Variablen

Der Vergleich der Basischarakteristika und der Medikamentenadhärenz erfolgte für kategoriale Variablen mittels Chi-Quadrat-Test. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um die kontinuierlichen Variablen miteinander zu vergleichen.

2.4.2 Kaplan-Meier-Analyse

Eine alleinige Betrachtung der Todesraten reichte nicht aus, um auf die Wirksamkeit der Therapie mit RASI schließen zu können. Es konnte durch diverse Gründe zum Ausscheiden von Patienten aus der Studie kommen, wie z.B. bei unvollständigen Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die Ergebnisse können verzerrt werden, wenn dies nicht berücksichtigt wird. Es bedarf daher der Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven. Entsprechende Patienten werden mit Hilfe dieser zensiert. Der Zeitpunkt des Eintritts des definierten Ereignisses, in unserer Studie der Tod der Probanden, wird mittels der Kaplan-Meier-Kurven ebenfalls erfasst, wohingegen die reine Analyse der Todesraten keine Auskunft hierüber gibt. Eine Evaluation, ob sich die beiden Überlebenskurven der Gruppen mit und ohne RASI voneinander signifikant unterscheiden, erfolgte mittels log-rank-Test.

2.4.3 Cox-Regressionsanalyse

Der Einfluss einer RASI -Therapie auf die Gesamtmortalität wird durch unterschiedliche Basischarakteristika oder prozedurale Unterschiede (Prothesentyp, Untersuchungsdauer, Erfolg der Prozedur, Grad der Restinsuffizienz), sogenannte Kovariaten, beeinflusst. Adjustierte Hazard-Ratios (HRs) wurden mittels Cox-Regressionsanalyse berechnet, um die Effekte von RASI nach TAVI auf die Mortalität zu evaluieren und dabei den Einfluss der Kovariaten zu berücksichtigen.

In einem ersten Schritt wurden Basisparameter, prozedurale Parameter und medikamentöse Parameter mit bekanntem prognostischem Einfluss auf die Mortalität (BMI, arterieller Hypertonus, KHK, vorheriger Myokardinfarkt, vorherige kardiale Dekompensation, Vorhofflimmern, Prozentpunktezah im EuroScore II, Nierenfunktion, Anämie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mittlerer Druckgradient, erfolgreicher Eingriff nach VARC-3-Kriterien¹⁰⁸, Statine, Betablocker und Aldosteronantagonisten) univariat getestet. Parameter, die einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf die Mortalität zeigten, wurden im zweiten Schritt auf Kolinearität überprüft und der multivariaten Regressionsanalyse zur Adjustierung als Kovariate zugeführt. Die Annahme der Proportionalität wurde für alle Cox-Modelle verifiziert.

Die Darstellung der HRs erfolgte mittels Forest-Plot. Eine Untersuchung auf Interaktionseffekte zwischen der Einnahme von RASI und den untersuchten Untergruppen wurde ebenfalls durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Charakterisierung der Patienten des Gesamtkollektivs

Es wurden insgesamt 2862 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 2227 bei ihrer Entlassung eine Medikation mit RASI. 635 Patienten wurde keines dieser Medikamente verschrieben. Die Basischarakteristika (demographische Daten, kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen, klinische Daten, Labordaten, echokardiographische Daten, prozedurale Daten) der Patienten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Basischarakteristika aller Patienten

Demographische Daten	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
weiblich	1162 (52,2)	336 (52,9)	1498 (52,3)	0,743
Alter, Jahre	82,0 (78,7-85,0)	82,0 (78,2-85,6)	82,0 (78,6-85,1)	0,866
BMI, kg/m ²	27,0 (24,4-30,7)	26,5 (23,7-30,1)	26,9 (24,2-30,5)	0,003
Kardiovaskuläre- und Atemwegserkrankungen	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Diabetes mellitus	732 (32,9)	207 (32,6)	939 (32,8)	0,898
Arterielle Hypertonie	2080 (93,4)	521 (82,0)	2601 (90,9)	< 0,001
KHK	1356 (60,9)	339 (53,4)	1695 (59,2)	< 0,001
Vorheriger Myokardinfarkt	270 (12,1)	64 (10,1)	334 (11,7)	0,157
Vorherige PCI	826 (37,1)	209 (32,9)	1035 (36,2)	0,053
Vorheriger CABG	238 (10,7)	59 (9,3)	297 (10,4)	0,309

Vorherige Dekompensation	621 (27,9)	241 (38,0)	862 (30,1)	< 0,001
Vorhofflimmern	885 (39,8)	295 (46,5)	1180 (41,2)	0,002
ICD bei Entlassung	57 (2,6)	17 (2,7)	74 (2,6)	0,869
Vorheriger Schlaganfall	285 (12,8)	76 (12,0)	361 (12,6)	0,579
pAVK	274 (12,3)	68 (10,7)	342 (11,9)	0,475
EuroScore II	3,0 (2,2-4,7)	3,2 (2,1-4,8)	3,0 (2,2-4,7)	0,331
STS-PROM-Score	4,0 (2,8-5,7) (n = 1636)	4,5 (2,9-7,1) (n = 472)	4,1 (2,8-6,0) (n = 2108)	< 0,001
COPD	400 (18,0)	125 (19,7)	525 (18,3)	0,322
Klinische Daten	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
NYHA III/IV	1694 (76,1)	502 (79,1)	2196 (76,7)	0,116
Dialyse	38 (1,7)	21 (3,3)	59 (2,1)	0,038
Labordaten	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
GFR, ml/min/1,73 m ²	67 (49-85)	63 (43-86)	66 (47-86)	0,007
Anämie	741 (33,3)	228 (35,9)	969 (33,9)	0,216
Echokardiographische Daten	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
EF, %	65 (55-65)	65 (55-65)	65 (55-65)	0,884
EF < 40 %	206 (9,3)	63 (9,9)	269 (9,4)	0,609
Mittlerer Druckgradient, mmHg	42 (33-52)	43 (32-51)	42 (33-52)	0,988
LVH	1563 (70,2)	444 (69,9)	2007 (70,1)	0,366

LVMi, g/m ²	129,7 (108,4-151,9) (n = 1989)	127,2 (108,8-151,7) (n = 578)	129,0 (108,6-151,8) (n = 2567)	0,289
SVi, ml/m ²	35,8 (29,4-42,5) (n = 2107)	34,4 (28,0-41,9) (n = 597)	29,0 (35,5-42,3) (n = 2704)	0,013
AÖF, cm ²	0,70 (0,60-0,80) (n = 2169)	0,70 (0,52-0,80) (n = 619)	0,70 (0,60-0,80) (n = 2788)	0,227
MI oder TI ≥ 2	355 (15,9)	142 (22,4)	497 (17,4)	< 0,001
sPAP, mmHg	43 (35-54) (n = 1424)	44 (36-55) (n = 435)	43 (35-54) (n = 1859)	0,346
Prozedurale Daten	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Ballonexpandierbare Klappe	804 (36,1)	254 (40,0)	1058 (37,0)	0,073
Erfolgreicher Eingriff nach VARC-3 ¹⁰⁸	1914 (85,9)	525 (82,7)	2439 (85,2)	0,041

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der Parameter demographische Daten, kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen, klinische Daten, Labordaten, echokardiographische Daten und prozedurale Daten bei Entlassung.

Die Daten werden als Zahl (%) oder als arithmetisches Mittel/Median (25. und 75. Quartil) angegeben. Die Anämie wurde anhand der von der WHO angegebenen Grenzwerte des Hämoglobins definiert. Hierbei galt für Männer ein Hb < 130 g/l und für Frauen ein Hb < 120 g/l als Grenzwert. Abkürzungen: AÖF, Öffnungsfläche der Aortenklappe; BMI, Body-Mass-Index; CABG, koronararterielles Bypasstransplantat; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; ICD, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK, koronare Herzkrankheit; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; LVMi, linksventrikulärer Massenindex; MI, Mitralklappeninsuffizienz; NYHA, New York Heart Association; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; STS-PROM, Society of thoracic surgeons 30-day Predicted Risk of Mortality; SVi, linksventrikulärer Schlagvolumenindex TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; VARC-3, Valve Academic Research Consortium 3

Es waren mit einem Anteil von 52,3 % der Patienten geringfügig mehr Frauen vertreten. Das durchschnittliche Alter lag bei 82,0 Jahren. Die Ermittlung der kardiovaskulären- und Atemwegserkrankungen zeigte, dass die arterielle Hypertonie mit 90,9 % am häufigsten vorlag, gefolgt von der KHK mit 59,2 %. Anamnestisch berichteten 11,7 % der Patienten bereits einen Myokardinfarkt erlitten zu haben sowie 36,2 % sich einer PCI

und 10,4 % einem CABG unterzogen zu haben. 41,2 % der Patienten litten an Vorhofflimmern und 76,6 % wiesen ein NYHA-Stadium III oder IV auf.

Die Evaluation der echokardiographischen Daten zeigte, dass die Ejektionsfraktion im Median bei 65,0 % lag und 70,1 % der Patienten eine Hypertrophie des linken Ventrikels hatten. Die Rate an erfolgreichen Eingriffen gemäß VARC-3 betrug 85,2 %.

Die Patienten mit und ohne RASI unterschieden sich nicht in der Verteilung der Geschlechter sowie im durchschnittlichen Alter der Patienten.

Betrachtet man die kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen, so wiesen die Patienten der Gruppe mit RASI signifikant höhere Werte bezüglich des BMI auf. Dieser lag mit einem Median von 27 kg/m² im Definitionsbereich des Übergewichts. Des Weiteren war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und der KHK bei Patienten mit RASI signifikant höher. Sie wiesen jedoch eine bessere Nierenfunktion mit einer niedrigeren Anzahl dialysepflichtiger Patienten sowie niedrigere Prävalenzen bezüglich vorheriger kardialer Dekompensationen, Vorhofflimmern und atrioventrikulärer Klappenfehler als Patienten ohne RASI auf. Es war zudem eine niedrigere Prozentpunktzahl des STS-PROM-Score bei Patienten mit RASI zu beobachten.

Die beiden Gruppen unterschieden sich in der Ejektionsfraktion, dem präinterventionellem durchschnittlichen transvalvulären Druckgradienten und der Rate an Patienten mit einer Hypertrophie des linken Ventrikels nicht. Die Patienten mit RASI wiesen lediglich einen höheren linksventrikulären Schlagvolumen-Index auf.

Eine etwas geringere, aber nicht signifikante Menge an ballonexpandierbaren Klappen wurde bei Patienten mit RASI implantiert. Diese zeigten zudem eine höhere Rate an erfolgreichen Eingriffen nach VARC-3 als die Patienten ohne RASI.

3.1.2 Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz

In der folgenden Tabelle ist die Entlassmedikation nach TAVI aller Patienten sowie die der Patienten mit und ohne RASI aufgeführt. Während des Krankenhausaufenthalts wurden keine systematischen Änderungen der Medikation vorgenommen (außer antithrombotische Medikation).

Tabelle 3 Medikamentöse Versorgungsrealität aller Patienten bei Entlassung

Verschriebene Medikation	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Betablocker	1668 (74,9)	468 (73,7)	2136 (74,6)	0,540
Diuretika insgesamt	1765 (79,3)	459 (72,3)	2224 (77,7)	< 0,001
Aldosteronantagonisten	406 (18,2)	104 (16,4)	510 (17,8)	0,282
Schleifendiuretika	1333 (59,9)	419 (66,1)	1753 (61,3)	0,004
Thiaziddiuretika	741 (33,3)	130 (20,5)	871 (30,4)	< 0,001
Kaliumsparende Diuretika	11 (0,5)	7 (1,1)	18 (0,6)	0,086
Calciumkanalblocker	830 (37,3)	134 (21,1)	964 (33,7)	< 0,001
Statine insgesamt	1593 (71,5)	414 (65,2)	2007 (70,1)	0,002
niedrig intensive Statin-Therapie	88 (4,0)	31 (4,9)	119 (4,2)	0,300
mäßig intensive Statin-Therapie	1308 (58,7)	334 (52,6)	1642 (57,4)	0,006
hoch intensive Statin-Therapie	197 (8,8)	49 (7,7)	246 (8,6)	0,370
Ezetimib	56 (2,5)	15 (2,4)	71 (2,5)	0,828
Acetylsalicylsäure	1240 (55,7)	324 (51,1)	1564 (54,6)	0,041
Clopidogrel	1634 (75,3)	458 (73,3)	2092 (73,1)	0,297
Orale Antikoaganzien	979 (44,0)	283 (44,6)	1262 (44,1)	0,786
Urikostatika	318 (14,3)	101 (15,9)	419 (14,6)	0,307

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der konkomitanten Medikation bei Entlassung. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%) mit entsprechender zusätzlicher Medikamentenverordnung zum Zeitpunkt der Entlassung.

Die bei Betrachtung aller Patienten am häufigsten verordneten Medikamentenklassen waren RASI (77,8 %), Diuretika insgesamt (77,7 %), Betablocker (74,6 %), Clopidogrel (73,1 %) und Statine insgesamt (70,1 %). Es wurden bevorzugt Schleifendiuretika bei den Diuretika und eine mäßig intensive Therapie bei den Statinen verschrieben. Ein sehr geringer Anteil der Probanden erhielt eine Medikation mit Ezetimib (2,5 %). Eine Betrachtung von Neprilysininhibitoren entfiel aufgrund der niedrigen Patientenzahl, die diese erhielt.

Die Patienten mit und ohne RASI wiesen bei der Verschreibung der Herzinsuffizienzmedikamente Betablocker und Aldosteronantagonisten keine Unterschiede auf. Patienten mit RASI zeigten eine signifikant höhere Rate an Verschreibungen von Diuretika insgesamt, welche sich in der häufigeren Verordnung von Schleifen- und Thiaziddiuretika widerspiegelte. Des Weiteren wurden diesen Patienten mehr Statine insgesamt verschrieben, insbesondere Statintherapien mit mäßiger Intensität. Eine konkomitante Therapie mit Calciumkanalblockern sowie Acetylsalicylsäure erhielten ebenfalls mehr der Patienten mit RASI.

Die Analysen zur Medikamentenadhärenz erfolgten nur für Patienten, bei denen Daten über die Medikation sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch zur Folgeuntersuchung vorlagen. Diese wurden im Median nach 93 (77-105) Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse der Analyse von allen Patienten sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4 Medikamentenadhärenz aller Patienten

Verschriebene Medikation	Entlassung	Folgeuntersuchung	Prozentsatz Medikamentencompliance
RASI	1170	1103	94,3 %
Betablocker	1101	1027	93,9 %
Diuretika insgesamt	1160	1060	91,4 %
Aldosteronantagonisten	283	226	79,9 %
Schleifendiuretika	891	800	89,8 %
Thiaziddiuretika	449	338	75,3 %

Kaliumsparende Diuretika	7	4	57,1 %
Calciumkanalblocker	508	408	80,3 %
Statine insgesamt	1047	995	95,0 %
niedrig intensive Statin-Therapie	59	53	89,8 %
mäßig intensive Statin-Therapie	853	779	91,3 %
hoch intensive Statin-Therapie	135	114	84,4 %
Ezetimib	40	38	95,0 %
Acetylsalicylsäure	807	703	87,1 %
Clopidogrel	1062	476	44,8 %
Orale Antikoagulanzen	671	643	95,8 %
Urikostatika	223	193	86,5 %

Angegeben ist die absolute Anzahl der Patienten mit entsprechender Medikamentenverordnung zum Zeitpunkt der Entlassung und zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung sowie der sich hieraus errechnete Prozentsatz medikamentencomplianten Patienten.

Die Adhärenz zur Therapie mit RASI wurde an 1170 Patienten bestimmt, bei denen eine Medikation mit RASI bei der Entlassung dokumentiert wurde. Diese war mit 94,3 % sehr hoch. Sehr hohe Adhärenzen konnten ebenfalls bei den Betablockern (93,3 %) und Diuretika insgesamt (91,4 %) beobachtet werden. Die Probanden zeigten bei den Aldosteronantagonisten mit 79,9 % eine deutlich niedrigere Medikamentencompliance. Die Adhärenz bezüglich Statine insgesamt und Ezetimib war mit jeweils 95,0 % ebenfalls sehr hoch. Eine Rate von lediglich 44,8 % medikamentencomplianten Patienten konnte bei Clopidogrel beobachtet werden. Dies lässt sich aber dadurch erklären, dass im Protokoll nach TAVI eine Absetzung des Medikaments nach 3 Monaten vorgesehen ist. Medikamentenadhärenzen wurden ebenfalls für Patienten mit und ohne RASI bestimmt. Diese waren für beide Patientengruppen bezüglich Betablocker und Diuretika insgesamt

sehr hoch. Sie betragen bei Patienten mit RASI 93,3 % und 92,3 % sowie bei Patienten ohne RASI 92,9 % und 92,4 %. Die Patienten ohne RASI zeigten bezüglich Aldosteronantagonisten eine Adhärenz von 87,5 %, wohingegen diese bei Patienten mit RASI lediglich bei 78,3 % lag. Die Therapie mit Statinen insgesamt wies in beiden Gruppen eine sehr hohe Rate an medikamentencomplianten Patienten auf. Diese betrug bei Patienten mit RASI 94,7 % und bei jenen ohne RASI 96,6 %.

Es lässt sich zusammenfassen, dass es keine Unterschiede in Verschreibung der Herzinsuffizienzmedikamente Betablocker und Aldosteronantagonisten zwischen den Patienten mit und ohne RASI gab. Patienten mit RASI wurden mehr Diuretika, Calciumkanalblocker sowie Statine verschrieben. Die Adhärenzen zu den Medikamenten waren, mit Ausnahme der Aldosteronantagonisten, in beiden Patientengruppen hoch bis sehr hoch.

3.1.2.1 Patienten jünger und älter als 80 Jahre

Die Prävalenz der Aortenstenose und weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen steigt mit zunehmendem Alter an. Es war daher von Interesse, zu untersuchen, ob sich die Verordnung und Einnahme der Medikamente zwischen Patienten jünger und älter als 80 Jahre unterschieden. In einem ersten Schritt wurden hierfür die Unterschiede in der Medikation bei Entlassung untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten jünger und älter als 80 Jahre

Verschriebene Medikation	Patienten mit Alter < 80 Jahre (n = 976)	Patienten mit Alter ≥ 80 Jahre (n = 1886)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
RASI	752 (77,0)	1475 (78,2)	2227 (77,8)	0,479
Betablocker	718 (73,6)	1418 (75,2)	2136 (74,6)	0,345
Diuretika insgesamt	733 (75,1)	1491 (79,1)	2224 (77,7)	0,016
Aldosteron-antagonisten	209 (21,4)	301 (16,0)	510 (17,8)	< 0,001
Schleifendiuretika	556 (57,0)	1196 (63,4)	1753 (61,3)	< 0,001
Thiaziddiuretika	293 (30,0)	578 (30,6)	871 (30,4)	0,730

Kaliumsparende Diuretika	8 (0,8)	10 (0,5)	18 (0,6)	0,352
Calciumkanalblocker	291 (29,8)	673 (35,7)	964 (33,7)	0,002
Statine insgesamt	698 (71,5)	1309 (69,4)	2007 (70,1)	0,242
niedrig intensive Statin-Therapie	26 (2,7)	93 (4,9)	119 (4,2)	0,004
mäßig intensive Statin-Therapie	562 (57,6)	1080 (57,3)	1642 (57,4)	0,870
hoch intensive Statin-Therapie	110 (11,3)	136 (7,2)	246 (8,6)	< 0,001
Ezetimib	36 (3,7)	35 (1,9)	71 (2,5)	0,003
Acetylsalicylsäure	555 (56,9)	1009 (53,5)	1564 (54,6)	0,089
Clopidogrel	696 (73,7)	1396 (75,5)	2092 (73,1)	0,286
Orale Antikoagulanzen	418 (42,8)	844 (44,8)	1262 (44,1)	0,326
Urikostatika	166 (17,0)	253 (13,4)	419 (14,6)	0,100

Vergleich der Patienten, welche bei Entlassung jünger oder älter als 80 Jahre waren, hinsichtlich der Medikation bei Entlassung. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%) mit entsprechender Medikamentenverordnung zum Zeitpunkt der Entlassung.

Von den 2862 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 976 jünger und 1886 Patienten älter als 80 Jahre. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Einnahme von RASI sowie Betablockern zwischen den Probanden beobachtet. Die Patienten über 80 Jahre zeigten signifikant höhere Raten bei der Verschreibung von Diuretika insgesamt, Schleifendiuretika, Calciumkanalblockern und einer niedrig intensiven Statin-Therapie. Die Patienten unter 80 Jahre wiesen signifikant höhere prozentuale Anteile in Bezug auf die Verschreibung von Aldosteronantagonisten, hoch intensiver Statin-Therapien und Ezetimib auf.

Die Adhärenz zur Medikation mit RASI betrug bei den Patienten jünger als 80 Jahre 93,0 % sowie bei den Patienten älter als 80 Jahre 95,0 % und war somit jeweils sehr hoch.

Die weiteren, auch zur Behandlung einer systolischen Herzinsuffizienz indizierten Medikamente wiesen für beide Altersgruppen hohe bis sehr hohe Raten medikamentencomplianten Patienten auf. Patienten jünger als 80 Jahre zeigten eine Adhärenz für Betablocker 92,9 %, für Aldosteronantagonisten 83,6 % sowie für Diuretika insgesamt 90,0 %. Die Adhärenzen betragen bei den Patienten älter als 80 Jahre für Betablocker 93,5 % sowie für Diuretika insgesamt 92,1 %. Die Aldosteronantagonisten wiesen mit 76,8 % eine wesentlich niedrigere Rate an adhärennten Patienten auf. Der Anteil medikamentencomplianten Patienten bezüglich der Einnahme von Statinen insgesamt war in beiden Altersgruppen sehr hoch und betrug bei den Patienten jünger als 80 Jahre 96,1% und bei den Patienten älter als 80 Jahre 94,5 %.

Es zeigte sich, dass keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verschreibung von RASI und Betablockern zwischen den Patienten beider Altersgruppen beobachtet werden konnten. Die über 80-jährigen Patienten wiesen höhere Raten in der Verordnung einiger Antihypertensiva (Calciumkanalblocker und Diuretika insgesamt) auf. Sehr hohe Adhärenzen konnten in beiden Patientengruppen bezüglich RASI, Betablocker, Diuretika insgesamt und Statinen insgesamt festgestellt werden. Es zeigte sich lediglich ein deutlicher Unterschied an medikamentencomplianten Patienten bei den Aldosteronantagonisten.

3.1.3 Analysen zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität

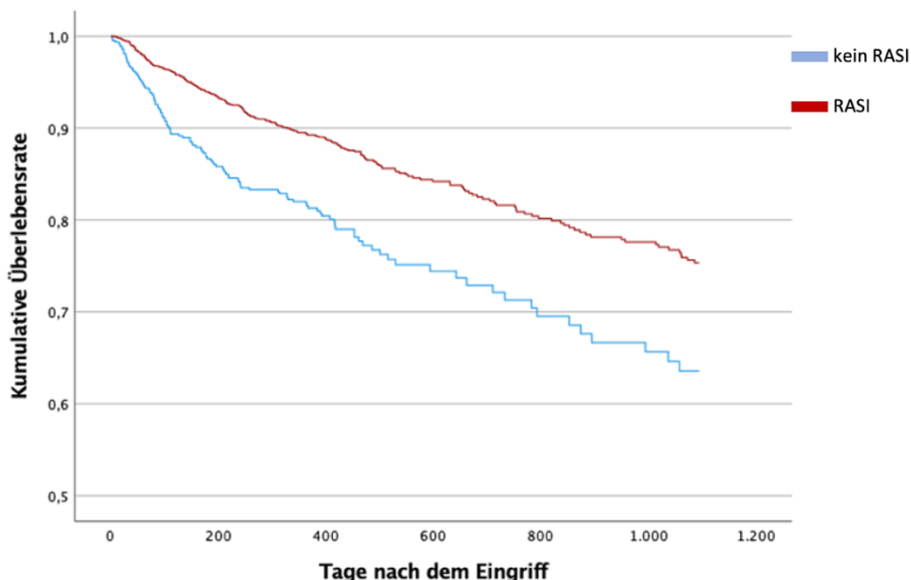
Der primäre und sekundäre Endpunkt (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) wurden für einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren nach TAVI für alle Patienten sowie Patienten mit und ohne RASI untersucht. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug hierbei 380 (124 – 498) Tage. Die jeweiligen Mortalitäten sind in Tabelle 6 zu sehen. Es zeigte sich, dass die Patienten mit RASI sowohl eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität ($p < 0,001$) als auch kardiovaskuläre Mortalität ($p = 0,001$) als die Patienten ohne RASI aufwiesen.

Tabelle 6 Endpunkte bei Patienten des Gesamtkollektivs

	Patienten mit RASI (n = 2227)	Patienten ohne RASI (n = 635)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Gesamtmortalität	274 (12,3)	128 (20,2)	402 (14,0)	< 0,001
kardiovaskuläre Mortalität	182 (8,2)	78 (12,3)	260 (9,1)	0,001

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 Jahre nach TAVI. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%).

Die unterschiedlichen Überlebenskurven der Patienten mit und ohne RASI sind in der Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 6 dargestellt.



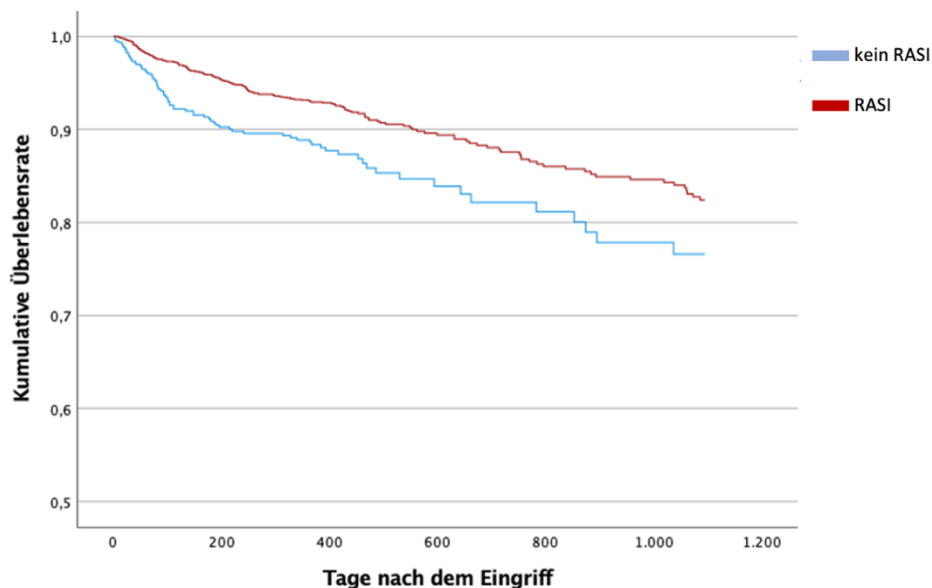
Fallzahlen

kein RASI	635	409	255	106	76	65	59
RASI	2227	1605	970	427	326	284	247

Log-rank: p < 0,001

Abbildung 6 Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die Gesamtmortalität nach TAVI für Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI

Die Überlebenskurven bezüglich der kardiovaskulären Mortalität sind in der Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 7 zu sehen.



Fallzahlen

kein RASI	635	409	255	106	76	65	59
RASI	2227	1605	970	427	326	284	247

Log-rank: $p < 0,001$

Abbildung 7 Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität nach TAVI für Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI

Die Ergebnisse der Analysen zeigten für beide Endpunkte, dass sich die Überlebensraten signifikant unterschieden. Patienten mit RASI wiesen sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren auf als Patienten ohne RASI.

3.1.4 Untersuchungen zur prognostischen Relevanz von RASI nach TAVI

Der Einfluss einer RASI-Therapie auf die Gesamtmortalität wurde mittels Cox-Regressionsanalyse berechnet, um die Effekte von RASI nach TAVI auf die Mortalität zu evaluieren und dabei den Einfluss der Kovariaten zu berücksichtigen.

Die adjustierten Hazard-Ratios sind in Abbildung 8 als Forest-Plot dargestellt. Die HRs sind mit dem jeweiligen 95 %-Konfidenzintervall (CI) aufgeführt.

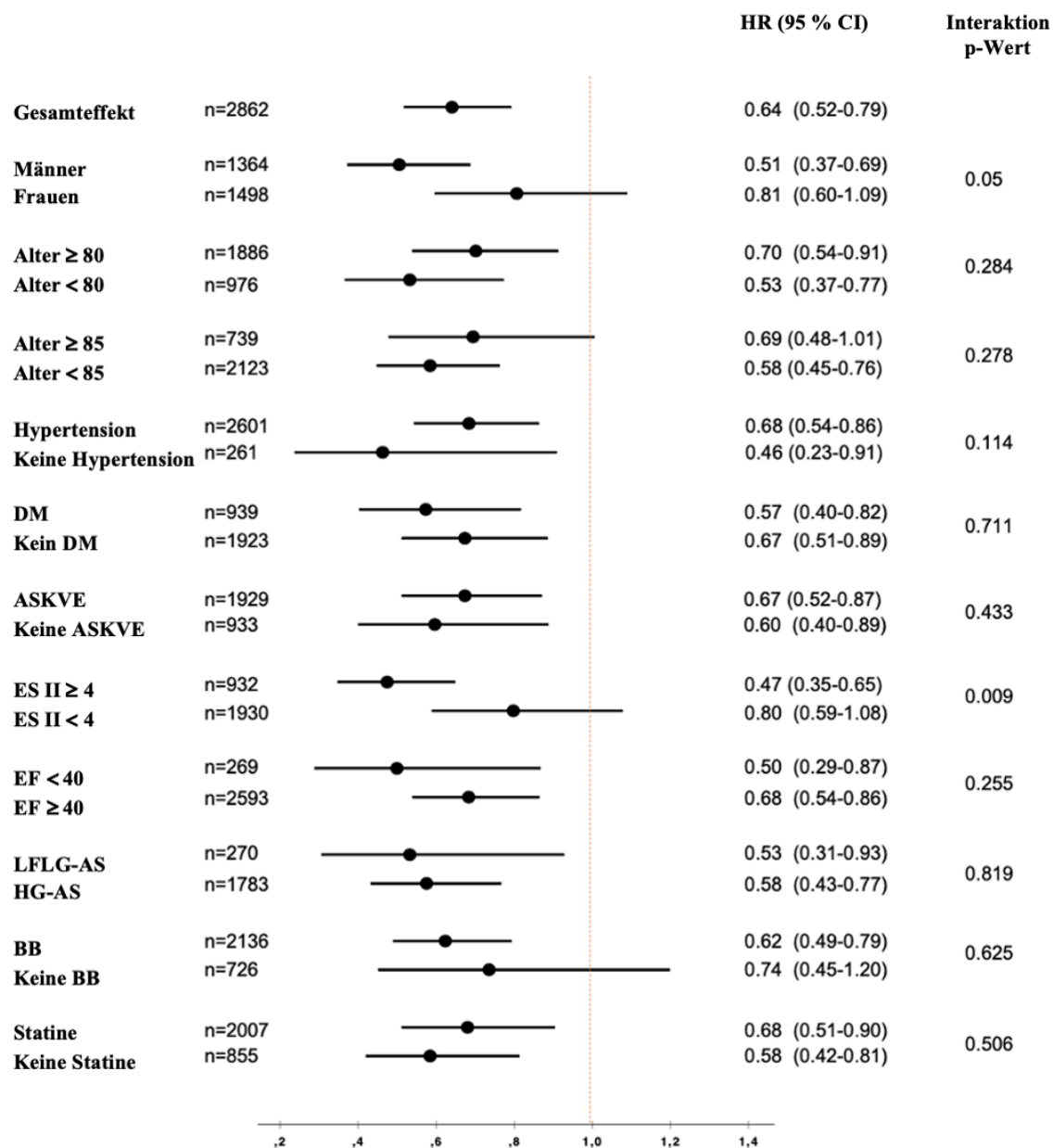


Abbildung 8 Auswirkungen einer RASI-Therapie auf die Gesamtmortalität innerhalb von 3 Jahren nach TAVI. Die HRs und 95 %-CI wurden mittels adjustierten Cox-Regressionsmodellen geschätzt.

Abkürzungen: ASKVE, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen; BB, Betablocker; DM, Diabetes melitus; EF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ES II, EuroScore II; HG-AS, high gradient Aortenstenose; LFLG-AS, low-flow low-gradient Aortenstenose

Die Untersuchung auf Interaktionseffekte der Einnahme von RASI mit den Subgruppen zeigte lediglich bei der EuroScore-Gruppe ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,009$). Ein grenzwertiger Effekt mit $p = 0,05$ lag bei der Geschlechter-Gruppe vor.

Die HR für eine Therapie mit RASI betrug bei der gesamten Studienpopulation 0,64 (0,52-0,79) und demonstrierte somit, dass Patienten mit dieser Therapie ein geringeres Risiko aufwiesen, innerhalb von 3 Jahren nach TAVI zu versterben, als Patienten ohne

diese Therapie. Dieser Effekt konnte ebenfalls bei älteren Patienten über 80 Jahre und über 85 Jahre beobachtet werden.

Die Verschreibung von RASI erwies sich nicht nur bei Patienten mit klassischen Indikationen für diese Therapie als wirksam, wie zum Beispiel eine arterielle Hypertonie, manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen oder eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 40\%$, sondern auch in den komplementären Gruppen, in denen diese Erkrankungen nicht diagnostiziert wurden. RASI schienen insbesondere wirksam bei männlichen Patienten [HR 0,51 (0,37-0,69)] und in den Gruppen von Patienten mit Merkmalen, die auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen, wie Diabetes mellitus [HR 0,57 (0,40-0,83)], Patienten mit LFLG-AS [HR 0,53 (0,31-0,93)] sowie Patienten mit einer Prozentpunktzahl ≥ 4 im EuroScore II [HR 0,47 (0,35-0,65)] zu sein.

Die positiven Effekte der RASI konnten zusätzlich und unabhängig von einer begleitenden Therapie mit Betablockern [HR 0,62 (0,49-0,79)] oder Statinen [HR 0,68 (0,51-0,90)] nachgewiesen werden.

Grenzwertige Effekte von RASI auf die Mortalität zeigten sich bei Frauen [HR 0,81 (0,60-1,09)] und Patienten mit einem niedrigen perioperativen Risiko [HR 0,80 (0,59-1,08)], welches sich in einem EuroScore II < 4 widerspiegelte.

3.2 Patienten mit Charakteristika einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) und Patienten mit einer Ejektionsfraktion $\geq 40\%$ (non-HFrEF)

Patienten mit Aortenstenose und Patienten mit Herzinsuffizienz weisen häufig völlig identische klinische Symptome als auch linksventrikuläre morphologische Veränderungen und laborserologische Besonderheiten auf. Die Diagnose einer begleitenden Herzinsuffizienz bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ist in den meisten Fällen nicht sicher möglich, da kaum rückwirkend zwischen der Entwicklung einer „valvulären Kardiomyopathie“ und einer Herzinsuffizienz unterschieden werden kann.

3.2.1 Charakterisierung von Patienten mit HFrEF und non-HFrEF Patienten

269 Patienten entsprachen der festgelegten Definition der HFrEF. 2593 Patienten konnten nicht dieser Kategorie zugeordnet werden. Die Basischarakteristika der Patienten beider Gruppen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Basischarakteristika von Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer EF \geq 40 %

Demographische Daten	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
weiblich	73 (27,1)	1425 (55,0)	1498 (52,3)	< 0,001
Alter, Jahre	80,0 (76,4-84,3)	82,2 (78,9-85,1)	82,0 (78,6-85,1)	< 0,001
BMI, kg/m ²	26,2 (23,8-29,3)	27,0 (24,2-30,7)	26,9 (24,2-30,5)	0,004
Kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Diabetes mellitus	120 (44,6)	819 (31,6)	939 (32,8)	< 0,001
Arterielle Hypertonie	233 (86,6)	2368 (91,3)	2601 (90,9)	0,011
KHK	180 (66,9)	1515 (58,4)	1695 (59,2)	0,007
Vorheriger Myokardinfarkt	69 (25,7)	265 (10,2)	334 (11,7)	< 0,001
Vorherige PCI	116 (43,1)	919 (35,4)	1035 (36,2)	0,013
Vorheriger CABG	50 (18,6)	247 (9,5)	297 (10,4)	< 0,001
Vorherige Dekompensation	156 (58,0)	706 (27,2)	862 (30,1)	< 0,001
Vorhofflimmern	132 (49,1)	1048 (40,4)	1180 (41,2)	0,006
ICD bei Entlassung	53 (19,7)	21 (0,8)	74 (2,6)	< 0,001

Vorheriger Schlaganfall	28 (10,4)	333 (12,8)	361 (12,6)	0,253
pAVK	47 (17,5)	295 (11,4)	342 (11,9)	0,013
EuroScore II	6,6 (4,3-10,9)	2,9 (2,1-4,2)	3,0 (2,2-4,7)	< 0,001
STS-PROM-Score	5,6 (3,9-8,5) (n = 202)	4,0 (2,7-5,8) (n = 1906)	4,1 (2,8-6,0) (n = 2108)	< 0,001
COPD	42 (15,6)	483 (18,6)	525 (18,3)	0,224
Klinische Daten	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
NYHA III/IV	238 (88,5)	1958 (75,5)	2196 (76,7)	< 0,001
Dialyse	15 (5,6)	44 (1,7)	59 (2,1)	< 0,001
Labordaten	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
GFR, ml/min/1,73 m ²	55 (41-72)	68 (48-87)	66,1 (47-86)	< 0,001
Anämie	97 (36,1)	872 (33,6)	969 (33,9)	0,423
Echokardiographische Daten	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Ejektionsfraktion, %	30 (25-30)	65 (60-65)	65 (55-65)	< 0,001
Mittlerer Druckgradient, mmHg	29 (19-41)	43 (35-53)	42 (33-52)	< 0,001
LVH	203 (75,5)	1804 (69,6)	2007 (70,1)	0,005
LVMi, g/m ²	149,6 (123,1-174,9) (n = 238)	127,9 (107,5-149,0) (n = 2329)	129,0 (108,6-151,8) (n = 2567)	< 0,001
SVi, ml/m ²	25,9 (21,0-31,3) (n = 259)	36,5 (30,2-42,9) (n = 2445)	29,0 (35,5-42,3) (n = 2704)	< 0,001

AÖF, cm ²	0,70 (0,53-0,88) (n = 264)	0,70 (0,60-0,80) (n = 2524)	0,70 (0,60-0,80) (n = 2788)	0,157
MI oder TI \geq 2	97 (36,1)	400 (15,4)	497 (17,4)	< 0,001
sPAP, mmHg	48 (39-57) (n = 206)	42 (35-53) (n = 1653)	43 (35-54) (n = 1859)	< 0,001
Prozedurale Daten	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF \geq 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
Ballonexpandierbare Klappe	133 (49,4)	925 (35,7)	1058 (37,0)	< 0,001
Erfolgreicher Eingriff nach VARC-3 ¹⁰⁸	221 (82,2)	2218 (85,5)	2439 (85,2)	0,137
Vergleich der Patienten mit HFrEF und non-HFrEF hinsichtlich der Parameter: demographische Daten, kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen, klinische Daten, Labordaten, echokardiographische Daten und prozedurale Daten bei Entlassung.				
Die Daten werden als Zahl (%) oder als arithmetisches Mittel/Median (25. und 75. Quartil) angegeben. Die Anämie wurde anhand der von der WHO angegebenen Grenzwerte des Hämoglobins definiert. Hierbei galt für Männer ein Hb < 130 g/l und für Frauen ein Hb < 120 g/l als Grenzwert. Abkürzungen: AÖF, Öffnungsfläche der Aortenklappe; BMI, Body-Mass-Index; CABG, koronararterielles Bypasstransplantat; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; EF, Ejektionsfraktion; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; ICD, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK, koronare Herzkrankheit; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; LVMi, linksventrikulärer Massenindex; MI, Mitralklappeninsuffizienz; NYHA, New York Heart Association; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; STS-PROM, Society of thoracic surgeons 30-day Predicted Risk of Mortality; SVi, linksventrikulärer Schlagvolumenindex TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; VARC-3, Valve Academic Research Consortium 3				

Die Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz wiesen einen deutlich niedrigeren Anteil an Frauen auf und hatten mit 80,0 Jahren ein im Median niedrigeres Alter als die non-HFrEF Patienten. Sie zeigten des Weiteren höhere Prävalenzen an kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, KHK, vorheriger Myokardinfarkt, vorherige PCI, vorheriger CABG, vorherige kardiale Dekompensation, Vorhofflimmern, ICD bei Entlassung und pAVK. Die Patienten mit HFrEF erzielten zudem sowohl im EuroScore II als auch im STS-PROM-Score eine höhere Prozentpunktzahl. Eine größere Prävalenz konnte in der Gruppe mit einer EF \geq 40 % lediglich bezüglich der arteriellen Hypertonie beobachtet werden.

Klinisch waren höhere Raten an Patienten mit einem NYHA Stadium III oder IV sowie dialysepflichtiger Patienten, was sich ebenfalls in der schlechteren Nierenfunktion widerspiegelte, in der Gruppe mit HFrEF festzustellen.

Größere Prävalenzen zeigten sich echokardiographisch in Bezug auf atrioventrikuläre Klappenfehler und eine linksventrikuläre Hypertrophie bei den Patienten mit HFrEF. Es war zudem der deutlich niedrigere präinterventionelle mittlere transvalvuläre Druckgradient dieser Patienten auffällig, welcher sich aber durch die reduzierte Ejektionsfraktion und den reduzierten Schlagvolumen-Index erklären lässt. Bei diesen Patienten wurden mehr ballonexpandierbare Klappen implantiert. Ein Unterschied bezüglich erfolgreicher Eingriffe nach VARC-3 konnte nicht beobachtet werden.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass die Patienten mit HFrEF ein deutlich schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen als die Patienten mit einer $EF \geq 40\%$.

Von den insgesamt 269 Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz erhielten 206 bei ihrer Entlassung eine Medikation mit RASI. 63 Patienten wurde keines dieser Medikamente verschrieben. Die Basischarakteristika dieser Patienten sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Basischarakteristika von Patienten mit HFrEF mit und ohne verschriebene RASI

Demographische Daten	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
weiblich	53 (25,7)	20 (31,7)	73 (27,1)	0,347
Alter, Jahre	80,0 (76,5-83,8)	79,7 (76,1-85,9)	80,0 (76,4-84,3)	0,650
BMI, kg/m ²	26,1 (23,9-29,1)	26,9 (23,0-30,8)	26,2 (23,8-29,3)	0,928
Kardiovaskuläre- und Atemwegserkrankungen	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
Diabetes mellitus	93 (45,1)	27 (42,9)	120 (44,6)	0,749
Arterielle Hypertonie	181 (87,9)	52 (82,5)	233 (86,6)	0,277

Ergebnisse

KHK	139 (67,5)	41 (65,1)	180 (66,9)	0,724
Vorheriger Myokard- infarkt	53 (25,7)	16 (25,4)	69 (25,7)	0,958
Vorherige PCI	85 (41,3)	31 (49,2)	116 (43,1)	0,265
Vorheriger CABG	38 (18,4)	12 (19,0)	50 (18,6)	0,915
Vorherige Dekompensation	120 (58,3)	36 (57,1)	156 (58,0)	0,876
Vorhofflimmern	100 (48,5)	32 (50,8)	132 (49,1)	0,755
ICD bei Entlassung	41 (19,9)	12 (19,0)	53 (19,7)	0,881
Vorheriger Schlag- anfall	20 (9,7)	8 (12,7)	28 (10,4)	0,496
pAVK	32 (15,5)	15 (23,8)	47 (17,5)	0,130
EuroScore II	6,5 (4,4-10,4)	6,9 (4,2-12,2)	6,6 (4,3-10,9)	0,463
STS-PROM-Score	5,1 (3,9-8,4) (n = 153)	6,9 (4,7-9,5) (n = 49)	5,6 (3,9-8,5) (n = 202)	0,032
COPD	31 (15,0)	11 (17,5)	42 (15,6)	0,644
Klinische Daten	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
NYHA III/IV	181 (87,9)	57 (90,5)	238 (88,5)	0,570
Dialyse	6 (2,9)	9 (14,3)	15 (5,6)	< 0,001
Labordaten	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
GFR, ml/min/1,73 m ²	59,6 (45-72)	47,8 (26-70)	55 (41-72)	< 0,001
Anämie	73 (35,4)	24 (38,1)	97 (36,1)	0,701
Echokardio- graphische Daten	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert

Ergebnisse

Ejektionsfraktion, %	30,0 (25-34)	30,0 (25-35)	30 (25-30)	0,071
Mittlerer Druck- gradient (mmHg)	29,0 (19-40)	27,0 (20-42)	29 (19-41)	0,628
LVH	154 (75,8)	49 (77,8)	203 (75,5)	0,594
LVMi, g/m ²	151,1 (125,8-177,8) (n = 182)	130,0 (118,9-166,9) (n = 56)	149,6 (123,1-174,9) (n = 238)	0,070
SVi, ml/m ²	26,5 (21,0-32,0) (n = 198)	23,8 (20,6-29,3) (n = 61)	25,9 (21,0-31,3) (n = 259)	0,102
AÖF, cm ²	0,7 (0,5-0,9) (n = 203)	0,7 (0,6-0,8) (n = 61)	0,7 (0,5-0,9) (n = 264)	0,461
MI oder TI ≥ 2	71 (34,5)	26 (41,3)	97 (36,1)	0,325
sPAP, mmHg	48,7 (39-59) (n = 156)	49,7 (42-56) (n = 50)	48 (39-57) (n = 206)	0,577
Prozedurale Daten	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
Ballonexpandierbare Klappe	99 (48,1)	34 (54,0)	133 (49,4)	0,412
Erfolgreicher Eingriff nach VARC-3 ¹⁰⁸	169 (82,0)	52 (82,5)	221 (82,2)	0,928

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der Parameter: demographische Daten, kardiovaskuläre und Atemwegserkrankungen, klinische Daten, Labordaten, echokardiographische Daten und prozedurale Daten bei Entlassung.

Die Daten werden als Zahl (%) oder als arithmetisches Mittel/Median (25. und 75. Quartil) angegeben. Die Anämie wurde anhand der von der WHO angegebenen Grenzwerte des Hämoglobins definiert. Hierbei galt für Männer ein Hb < 130 g/l und für Frauen ein Hb < 120 g/l als Grenzwert. Abkürzungen: AÖF, Öffnungsfläche der Aortenklappe; BMI, Body-Mass-Index; CABG, koronararterielles Bypasstransplantat; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; ICD, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator; KHK, koronare Herzkrankheit; LVH, linksventrikuläre Hypertrophie; LVMi, linksventrikulärer Massenindex; MI, Mitralklappeninsuffizienz; NYHA, New York Heart Association; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; PCI, perkutane Koronarintervention; sPAP, systolischer Pulmonalarteriendruck; STS-PROM, Society of thoracic surgeons 30-day Predicted Risk of Mortality; SVi, linksventrikulärer Schlagvolumenindex; TI, Trikuspidalklappeninsuffizienz; VARC-3, Valve Academic Research Consortium 3

Keine Unterschiede waren bezüglich der Geschlechterverteilung und dem Alter der Patienten zwischen den beiden Gruppen zu beobachten. Die Patienten unterschieden sich ebenfalls bei den Prävalenzen der kardiovaskulären und Atemwegserkrankungen nicht voneinander. Patienten ohne RASI wiesen nur im STS-PROM-Score eine höhere Prozentpunktzahl auf. Es waren zudem mehr dieser Patienten dialysepflichtig, was sich auch in deren schlechteren Nierenfunktion widerspiegelte. Echokardiographisch sowie in den prozeduralen Daten waren keine Unterschiede festzustellen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten mit HFrEF mit und ohne RASI ein identisches kardiovaskuläres Risikoprofil aufwiesen.

3.2.2 Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz

Wir untersuchten die Patienten mit einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz und die Patienten mit einer EF ≥ 40 % darauf, ob sie sich in der Entlassmedikation nach TAVI voneinander unterschieden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Tabelle 9 Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer EF ≥ 40 %

Verschriebene Medikation	Patienten mit HFrEF (n = 269)	Patienten mit einer EF ≥ 40 % (non-HFrEF) (n = 2593)	Gesamt (n = 2862)	p-Wert
RASI	206 (76,6)	2021 (77,9)	2227 (77,8)	0,609
Betablocker	232 (86,2)	1904 (73,4)	2136 (74,6)	< 0,001
Diuretika insgesamt	253 (94,1)	1971 (76,0)	2224 (77,7)	< 0,001
Aldosteron-antagonisten	165 (61,3)	345 (13,3)	510 (17,8)	< 0,001
Schleifendiuretika	226 (84,0)	1527 (58,9)	1753 (61,3)	< 0,001
Thiaziddiuretika	77 (28,6)	794 (30,6)	871 (30,4)	0,498
Kaliumsparende Diuretika	0 (0,0)	18 (0,7)	18 (0,6)	0,170
Calciumkanalblocker	34 (12,6)	930 (35,9)	964 (33,7)	< 0,001

Statine insgesamt	188 (69,9)	1819 (70,2)	2007 (70,1)	0,929
niedrig intensive Statin-Therapie	10 (3,7)	109 (4,2)	119 (4,2)	0,704
mäßig intensive Statin-Therapie	150 (55,8)	1492 (57,5)	1642 (57,4)	0,575
hoch intensive Statin-Therapie	28 (10,4)	218 (8,4)	246 (8,6)	0,265
Ezetimib	6 (2,2)	65 (2,5)	71 (2,5)	0,782
Acetylsalicylsäure	136 (50,6)	1428 (55,1)	1564 (54,6)	0,155
Clopidogrel	199 (74,0)	1893 (73,0)	2092 (73,1)	0,380
Orale Antikoagulanzen	134 (49,8)	1128 (43,5)	1262 (44,1)	0,047
Urikostatika	53 (19,7)	366 (14,1)	419 (14,6)	0,014

Vergleich der Patienten mit HFrEF und non-HFrEF hinsichtlich der Medikation bei Entlassung. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%) mit entsprechender Medikamentenverordnung zum Zeitpunkt der Entlassung.

Die Patienten zeigten keine signifikanten Unterschiede bei der Verschreibung von RASI. Die weiteren Herzinsuffizienzmedikamente Betablocker und Aldosteronantagonisten wurden häufiger Patienten mit HFrEF verschrieben. Diuretika insgesamt, Schleifendiuretika sowie orale Antikoagulanzen wurden ebenfalls häufiger diesen Patienten verordnet. Die Calciumkanalblocker stellten die einzige Medikamentengruppe dar, für die eine höhere Rate an Verschreibungen bei Patienten mit einer EF \geq 40 % beobachtet werden konnte. Keine Unterschiede waren bei den Statinen festzustellen.

Die Adhärenz bezüglich RASI betrug bei Patienten mit HFrEF 93,1 %. Patienten mit einer EF \geq 40 % wiesen mit 94,4 % diesbezüglich eine ähnlich hohe Medikamentencompliance auf. Sehr hohe Adhärenzen konnten bei den Patienten mit HFrEF für die weiteren Herzinsuffizienzmedikamente Betablocker (97,6 %) und Aldosteronantagonisten (88,3 %) sowie Diuretika insgesamt (93,3 %) beobachtet werden. Die Patienten mit einer EF \geq 40 % wiesen ebenfalls sehr hohe Adhärenzen der Betablocker (92,7 %) und Diuretika insgesamt (91,1 %) auf. Die Compliance bei den

Aldosteronantagonisten war mit 75,7 % bei diesen Patienten jedoch deutlich niedriger. Sehr hohe Raten medikamentencomplianten Patienten zeigten sich in beiden Gruppen bezüglich der Statine insgesamt. Diese betrug bei Patienten mit HFrEF 95,0 % und bei den non-HFrEF Patienten 95,1 %.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass keine Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen in Bezug auf die Einnahme von RASI festgestellt werden konnten. Patienten mit HFrEF zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer EF ≥ 40 % signifikant höhere Raten in der Verschreibung der weiteren definierten Herzinsuffizienzmedikamente. Die Adhärenz zu diesen Medikamenten war in beiden Patientengruppen sehr hoch. Aldosteronantagonisten stellten die einzige Medikamentengruppe dar, in der die non-HFrEF-Patienten eine wesentlich niedrigere Medikamentencompliance zeigten als die Patienten mit HFrEF. Dies lässt sich mit der Empfehlung zur Verordnung von Aldosteronantagonisten bei Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz erklären.

Wir überprüften des Weiteren, in welchem Maße sich die von uns als HFrEF definierten Patienten mit und ohne RASI in ihrer Entlassmedikation voneinander unterscheiden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten mit HFrEF mit und ohne RASI

Verschriebene Medikation	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
Betablocker	188 (91,3)	44 (69,8)	232 (86,2)	< 0,001
Diuretika insgesamt	196 (95,1)	57 (90,5)	253 (94,1)	0,170
Aldosteronantagonisten	137 (66,5)	28 (44,4)	165 (61,3)	0,002
Schleifendiuretika	170 (82,5)	56 (88,9)	226 (84,0)	0,228
Thiaziddiuretika	56 (27,2)	21 (33,3)	77 (28,6)	0,345
Kaliumsparende Diuretika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
Calciumkanalblocker	28 (13,6)	6 (9,5)	34 (12,6)	0,395

Statine insgesamt	155 (75,2)	33 (52,4)	188 (69,9)	< 0,001
niedrig intensive Statin-Therapie	9 (4,4)	1 (1,69)	10 (3,7)	0,307
mäßig intensive Statin-Therapie	120 (58,3)	30 (47,6)	150 (55,8)	0,137
hoch intensive Statin-Therapie	26 (12,6)	2 (3,2)	28 (10,4)	0,032
Ezetimib	5 (2,4)	1 (1,69)	6 (2,2)	0,693
Acetylsalicylsäure	102 (49,5)	34 (54,0)	136 (50,6)	0,536
Clopidogrel	156 (78,4)	43 (72,9)	199 (74,0)	0,376
Orale Antikoagulanzen	107 (51,9)	27 (42,9)	134 (49,8)	0,207
Urikostatika	37 (18,0)	16 (25,4)	53 (19,7)	0,194

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der Medikation bei Entlassung. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%) mit entsprechender zusätzlicher Medikamentenverordnung zum Zeitpunkt der Entlassung.

Die Patienten mit RASI bekamen prozentual mehr Betablocker und Aldosteronantagonisten verschrieben. Diese Patienten wiesen zudem mehr Verordnungen bezüglich Statine insgesamt auf, hierbei insbesondere bezüglich der hoch intensiven Statin-Therapie. Für die anderen Medikamentengruppen konnten keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne RASI festgestellt werden.

Die Adhärenz bezüglich RASI betrug 93,1 %. Sehr hohe Adhärenzen konnten ebenfalls für die weiteren Herzinsuffizienzmedikamente in beiden Patientengruppen beobachtet werden. Diese lagen für Betablocker bei 97,1 % und 100,0 % sowie für Aldosteronantagonisten bei 88,0 % und 90,9 % für die Patienten mit und ohne RASI. Hohe Raten an medikamentencomplianten Patienten konnten auch für Diuretika insgesamt und Statine insgesamt festgestellt werden. Sie betragen bei den Patienten mit RASI 94,6 % und 94,3 % sowie bei den Patienten ohne RASI jeweils 100,0 %.

Man kann festhalten, dass Patienten mit RASI häufiger eine Verschreibung der von uns definierten Herzinsuffizienzmedikamente sowie Statine insgesamt erhielten. Die

Adhärenz war für alle Medikamente in den beiden Patientengruppen sehr hoch und unterschied sich deskriptiv betrachtet nicht voneinander.

3.2.3 Analysen zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit HFrEF

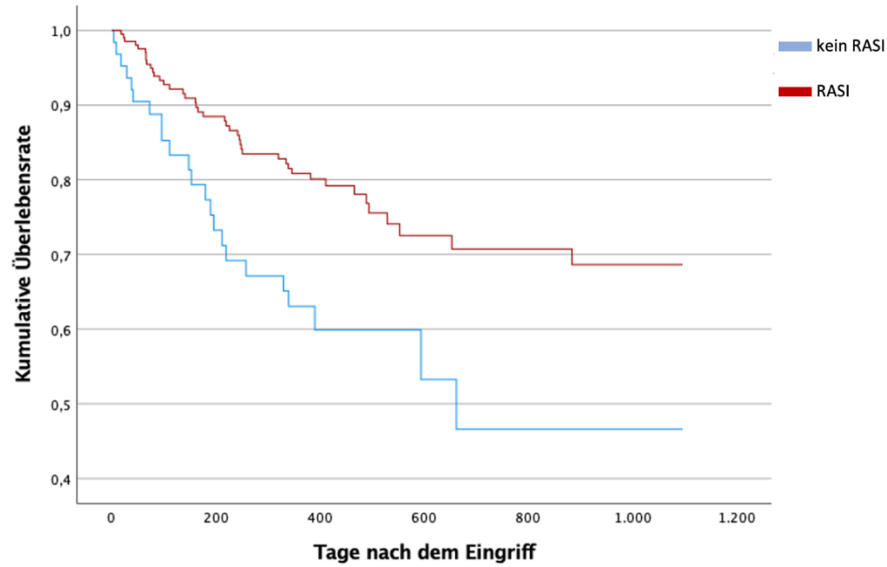
Die Reduzierung der Mortalität sowie des Risikos für Hospitalisierungen stellen die Gründe dar, weshalb eine Therapie mit RASI bei Patienten mit HFrEF indiziert ist. Wir untersuchten, ob die Verschreibung von RASI nach TAVI bei diesen Patienten auch einen positiven Effekt auf die beiden in der Studie definierten Endpunkte hatte. Die Analysen zur Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität sind in der Tabelle 10 zu sehen. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 370 (107 – 509) Tage. Patienten mit RASI wiesen eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität im Vergleich zu den Patienten ohne RASI auf. Ein Unterschied in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte zwischen den beiden Gruppen jedoch nicht beobachtet werden.

Tabelle 11 Endpunkte bei Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF)

	Patienten mit RASI (n = 206)	Patienten ohne RASI (n = 63)	Gesamt (n = 269)	p-Wert
Gesamtmortalität	42 (20,4)	23 (36,5)	65 (24,2)	0,009
kardiovaskuläre Mortalität	31 (15,0)	15 (23,8)	46 (17,1)	0,106

Vergleich der Patienten mit und ohne RASI hinsichtlich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität. Der Beobachtungszeitraum betrug 3 Jahre nach TAVI. Angegeben ist die jeweilige Anzahl der Patienten (%).

Die unterschiedlichen Überlebenskurven bezüglich der Gesamtmortalität der Patienten mit und ohne RASI sind in der Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 9 dargestellt.



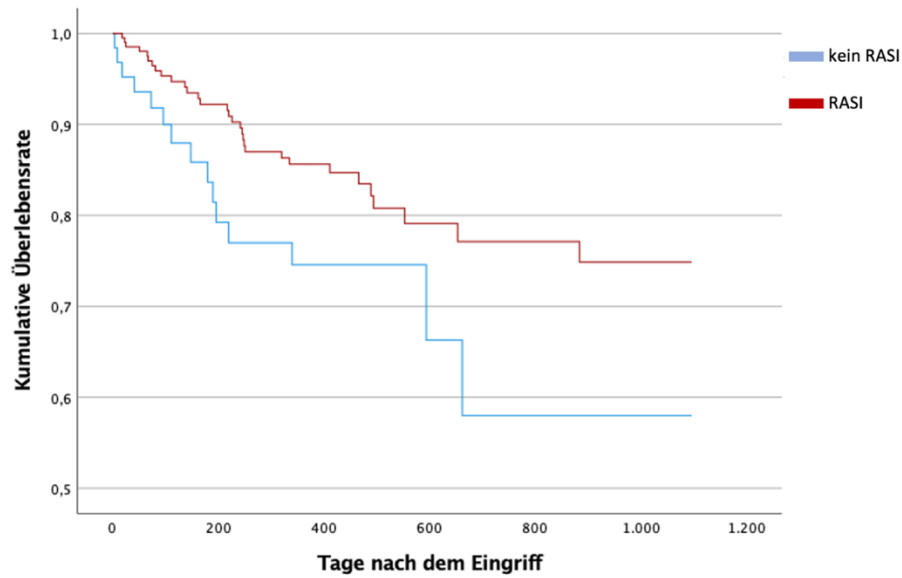
Fallzahlen

kein RASI	63	36	16	8	6	6	6
RASI	206	143	94	43	34	32	31

Log-rank: $p = 0,004$

Abbildung 9 Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die Gesamtmortalität nach TAVI für HFrEF-Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI

Die Überlebenskurven in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität der Patienten mit und ohne RASI sind in der Kaplan-Meier-Analyse in Abbildung 10 zu sehen.



Fallzahlen

kein RASI	63	36	16	8	6	6	6
RASI	206	143	94	43	34	32	31

Log-rank: $p = 0,044$

Abbildung 10 Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität nach TAVI für HFrEF-Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI

Die Überlebensraten der HFrEF-Patienten mit und ohne RASI unterschieden sich für beide Endpunkte signifikant. Eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Jahren wiesen Patienten mit RASI sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch hinsichtlich der kardiovaskulären Mortalität auf.

4 Diskussion

Die aktuellen Empfehlungen der ESC zur Behandlung von Patienten nach erfolgreicher TAVI sind vage und beziehen sich allgemein auf die optionale Behandlung einer begleitenden Herzinsuffizienz, sollte diese bei Patienten mit AS zusätzlich diagnostiziert worden sein.¹⁰⁶ Erste Empfehlungen zur generellen medikamentösen Therapie nach TAVI mittels RASI gingen in die aktuellen amerikanischen Guidelines ein.⁷⁶ Die Assoziation einer RASI-Therapie mit der Prognose nach TAVI wurde in vorliegender Arbeit an einem großen monozentrischen Patientenregister in einer retrospektiven Analyse weiter untersucht. Die Daten der vorliegenden Arbeit lassen zwei Schlüsse zu:

1) Die Verschreibung eines RASI nach TAVI ist bei der Mehrheit der Patienten nach TAVI mit einer besseren Prognose assoziiert. Vorausgesetzt, dass die verschriebenen Medikamente regelmäßig eingenommen wurden, lässt sich hier auf einen prognostischen Nutzen dieser medikamentösen Substanzklasse nach TAVI rückschließen.

2) Der Nutzen einer Therapie mit RASI lässt sich nicht nur bei Patienten mit klassischen Merkmalen einer systolischen Herzinsuffizienz nachweisen, sondern darüber hinaus bei vielen weiteren Patientenkollektiven. Aus diesen Befunden kann man schließen, dass die Rate an Kardiomyopathien bei Patienten mit AS auch nach erfolgreicher TAVI höher ist als bisher angenommen.

Aus diesen zwei Schlüssen könnte man die Empfehlung zur Verschreibung von RASI für eine Vielzahl von Patienten nach TAVI ableiten. Die sich aus dieser möglichen Empfehlung ergebenden wichtigen Aspekte der medikamentösen Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz in unserem Patientenkollektiv sowie der mögliche Einfluss einer RASI-Therapie auf die Prognose von Patienten mit unterschiedlichen Begleiterkrankungen sollen im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Medikamentöse Versorgungsrealität und Medikamentenadhärenz im Gesamtkollektiv

Die Erhebung der Versorgungsrealität und der Adhärenz bezüglich der Medikation der Patienten stellt einen wichtigen Aspekt dar, um auf substanzbezogene Effekte schließen zu können. Die Patienten unserer Studie unterschieden sich in der medikamentösen Versorgungsrealität durch die häufigere Verordnung von Diuretika, Statinen,

Calciumkanalblockern und Acetylsalicylsäure bei Patienten mit RASI. Eine Erklärung hierfür könnte die höhere Prävalenz bzgl. arterieller Hypertonie und KHK im Vergleich zu Patienten ohne RASI sein. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen konnten in Bezug auf die weiteren Medikamentenklassen festgestellt werden.

Die Ermittlung der Adhärenz einer RASI-Therapie nach TAVI findet in lediglich zwei der uns bekannten Studien (Rodriguez-Gabella et al.⁸⁸ und Inohara et al.³⁹) Erwähnung. Diese Tatsache ist unter anderem der geringen Studienlage geschuldet. Die Studienlage in Bezug auf die Medikation bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist deutlich größer. Beispiele hierfür sind zwei aktuelle Studien mit großen Studienpopulationen von Rasmussen et al.⁸⁴ (n = 1464) und Ødegaard et al.⁷² (n = 54899). Diese beschäftigten sich mit der Versorgungsrealität und Adhärenz von Medikamenten zur Therapie einer Herzinsuffizienz nach einem erstmaligen diesbezüglichen Krankenhausaufenthalt. Der Beobachtungszeitraum betrug hierbei 3⁸⁴ bzw. 5⁷² Jahre. Bei Entlassung erhielten 77,8 %⁸⁴ bzw. 69,0 %⁷² RASI, 79,9 %⁸⁴ bzw. 75,0 %⁷² Betablocker und 35,3 %⁸⁴ bzw. 21,0 %⁷² einen Mineralokortikoidrezeptorantagonisten (MRA). Diese Daten ähneln denen unserer Studie, in der bei Entlassung 77,8 % aller Patienten RASI, 74,6 % Betablocker und 17,8 % Aldosteronantagonisten erhielten.

Rasmussen et al.⁸⁴ konnten nach 1 und nach 3 Jahren Adhärenzen von 68,3 % und 31,3 % für RASI, 68,4 % und 35,1 % für Betablocker sowie 75,8 % und 35,9 % für MRA beobachten. Ødegaard et al.⁷² machten ähnliche Beobachtungen mit stark sinkenden Raten medikamentencomplianten Patienten. Die Adhärenzen in ihrer Studie betrugen nach 1, 2 und 5 Jahren 71 %, 57 %, 37 % für RASI, 72 %, 58 %, 38 % für Betablocker und 48 %, 31 %, 15 % für MRA. Die Patienten in unserer Studie zeigten mit 94,3 % für RASI, 93,3 % für Betablocker, 91,4 % für Diuretika insgesamt und 79,9 % für Aldosteronantagonisten sehr hohe und hohe Adhärenzen nach 3 Monaten. Diese sind deutlich höher als in den beiden angeführten Studien^{72,84}, was zum einen durch den deutlich kürzeren Beobachtungszeitraum in unserer Studie zu erklären sein kann. Zum anderen wurde in der vorliegenden Studie keine neue Medikation systematisch verordnet. Hierdurch dürfte die Rate an Patienten, die die Medikation aufgrund von Nebenwirkungen absetzten, relativ gering sein. Es fällt auf, dass in der vorliegenden Arbeit, ähnlich wie in den oben genannten Studien^{72,84}, eine deutlich niedrigere Adhärenz zu den Aldosteronantagonisten als zu den anderen Herzinsuffizienzmedikamenten vorlag.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Behandlung mit Aldosteronantagonisten mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion und einer Hyperkaliämie einhergehen kann.¹⁰¹ Eine IA-Empfehlung zur Therapie mit MRA besteht zudem nur bei Patienten mit HFrEF⁶³, welche häufig mehr Komorbiditäten aufweisen. Den Hauptgrund für die schlechtere Adhärenz der Aldosteronantagonisten stellt folglich wohl das Absetzen der Medikation durch die weiterbehandelnden Ärzte dar.³⁴

Inohara et al.³⁹ geben im Zusatzmaterial ihrer Studie eine Tabelle zum Einnahmeverhalten der RASI nach TAVI an. 41,4 % der Probanden, die bei Entlassung RASI erhielten, erhielten nach 1 Jahr weiterhin diese Medikation. Diese Adhärenz ist somit deutlich niedriger als jene, die wir in unserer Studie beobachteten. Es ist bei der Betrachtung der Daten von Inohara et al.³⁹ aber anzumerken, dass zu diesem Zeitpunkt von 31,0 % der Probanden keine Informationen über die Medikation vorlagen und 12,5 % innerhalb eines Jahres verstarben. Aus dem Datensatz wird zudem ersichtlich, dass interessanterweise 12,6 % der Patienten ohne RASI bei Entlassung, diese Medikation jedoch zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung nach 1 Jahr erhielten. Die Autoren gaben zwar erhobene Daten zur Medikation mit RASI an, eine konkrete Analyse dieser fehlt jedoch. Rodriguez-Gabella et al.⁸⁸ erwähnen ebenfalls, dass in ihrer Studie eine Dokumentation der Adhärenz bezüglich RASI nach TAVI über den Zeitraum von 1 Jahr nach Entlassung erfolgte, Daten hierzu werden aber nicht angegeben.

Unsere Studie scheint somit die erste zu sein, welche konkrete Daten zur Medikamentenadhärenz der Patienten nach TAVI beschreibt. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Zeitraum zur Erfassung der Medikamentenadhärenz in unserer Studie mit 3 Monaten sehr kurz gewählt ist, sodass sich hieraus keine validen Schlüsse auf die Langzeitadhärenz ziehen lassen. Die niedrigere Gesamtmortalität und die unabhängige Risikoreduktion über den Zeitraum von 3 Jahren nach TAVI bei Patienten mit Verschreibung eines RASI lassen in Zusammenschau mit den aufgeführten Medikamentenadhärenzen nach 3 Monaten trotzdem darauf schließen, dass die gemessenen Effekte tatsächlich durch die RASI-Substanzen bedingt sein könnten.

Weitere Studien sind zur Ermittlung der Langzeitadhärenzen bezüglich der Medikation nach TAVI erforderlich. Es müsste zudem untersucht werden, ob eine dauerhafte Therapie mit RASI nach TAVI stärkere Effekte auf das Überleben hat oder ob diese nach einer bestimmten Einnahmedauer (z.B. nach 3 Jahren) nicht mehr ausgeprägt sind.

4.2 Einfluss der Verschreibung von RASI auf die Mortalität

Es existieren aktuell erst wenige Studien, die den Einfluss einer Therapie mit RASI nach TAVI untersuchten. Der überwiegende Anteil konnte einen positiven Einfluss von RASI mit niedrigeren Gesamtmortalitäten nach 1³⁹, 2^{16,45,50,70} und 3 Jahren⁵⁴ nach TAVI im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie feststellen. Die Verschreibung von RASI führte zudem zu einer Risikoreduktion bezüglich der Gesamtmortalität, die in Populationen mit Matching oder mittels adjustierter Cox-Regressionsanalyse beschrieben wurde. Diese betrug für 1 Jahr nach TAVI 18 % [HR 0,82 (0,76-0,90)]³⁹ und für 2 Jahre 30 % [HR 0,70 (0,60-0,82)]¹⁶.

Einige Studien stellten keine Unterschiede in der Risikoreduktion zwischen kardiovaskulärer und nicht kardiovaskulärer Mortalität durch RASI fest.^{16,114} Rodriguez-Gabella et al.⁸⁸ konnten hingegen ausschließlich eine niedrigere kardiovaskuläre Mortalität, aber keine niedrigere Gesamtmortalität bei Patienten mit RASI nach TAVI im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie nach 1 und 3 Jahren beobachten. Die Hazard Ratio in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität betrug hierbei nach 3 Jahren 0,59 (0,41-0,87). Die Ergebnisse unserer Arbeit decken sich mit denen einiger der aufgeführten Studien. Wir konnten zeigen, dass innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Jahren die Verschreibung von RASI nach TAVI zu einer signifikant geringeren Gesamtmortalität im Vergleich zu einer Behandlung ohne diese Medikamente führte (Mortalitätsraten von 12,3 % vs. 20,2 %, log-rank < 0,001). Der positive Benefit der RASI spiegelte sich im Gesamtkollektiv auch in der Risikoreduktion von 36 % [HR 0,64 (0,52-0,79)] wider. Es zeigte sich zudem ein positiver Einfluss der RASI in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität. Diese betrug bei den Patienten mit RASI 8,2 % und bei den Patienten ohne entsprechende Therapie 12,3 % (log-rank < 0,001).

Die Verordnung von RASI hatte interessanterweise nicht nur bei Patienten mit klassischen Indikationen wie arterielle Hypertonie, manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen oder eine reduzierte Ejektionsfraktion, sondern auch in den hierzu jeweils komplementären Patientengruppen einen positiven Effekt auf die Mortalität. Hieraus lässt sich schließen, dass die Rate an Kardiomyopathien bei Patienten mit AS auch nach erfolgreicher TAVI höher ist als bisher angenommen. Die genauen Wirkmechanismen, die zu den positiven Effekten der RASI nach TAVI führen, sind bisher nicht geklärt und unser Studiendesign lässt – unter anderem aufgrund fehlender

echokardiographischer Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum – ebenfalls keine Rückschlüsse hierauf zu. Viele Autoren sehen die positiven Effekte der RASI auf das reverse Remodeling des Myokards als entscheidenden Faktor an^{4,39,45,71,88,100}, da eine bestehende Hypertrophie des linken Ventrikels und eine Myokardfibrose durch die TAVI nicht immer ausreichend therapiert werden^{10,28,104}. Des Weiteren wird auch eine Reduzierung der Aktivität des Sympathikus und eine antiarrhythmische Wirkung der RASI diskutiert.^{4,39,88,100} Es ist anzumerken, dass die veröffentlichten Studien und auch die vorliegende Arbeit ein retrospektives Design aufweisen und prospektive Studien wie die zurzeit noch laufende RASTAVI-Studie³ notwendig sind, um die genauen Wirkmechanismen zu evaluieren.

4.2.1 Einfluss der RASI in Bezug auf das Patientenalter

Die Behandlung der schweren Aortenstenose mittels TAVI nimmt durch die immer älter werdende Bevölkerung westlicher Nationen⁷³ weiter zu. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen die wichtigste Ursache der Morbidität und Mortalität älterer Menschen dar^{44,87,90} und könnten das Outcome dieser Patienten nach TAVI beeinflussen. Die Ergebnisse von Delijani et al.²³ unterstützen diese These. Sie untersuchten in einer 84017 Patienten umfassenden Studie den Einfluss des Alters auf das Outcome nach TAVI. Es zeigte sich hierbei, dass Patienten mit einem Alter über 80 Jahren ein erhöhtes Risiko für Rehospitalisierungen, postprozedurale Komplikationen und Sterblichkeit im Krankenhaus aufwiesen als die jüngeren Patienten. Aus diesen Gründen lässt sich vermuten, dass ältere Patienten besonders von einer Therapie mit RASI nach TAVI profitieren könnten. Die Ergebnisse von Chen et al.¹⁶ passen zu dieser Hypothese. Die Verschreibung von RASI nach TAVI war in ihrer Studie mit einer Risikoreduktion bezüglich der kardiovaskulären Mortalität zwei Jahre nach TAVI bei Patienten über 80 Jahre von 33 % [HR 0,67 (0,53-0,85)] verbunden. Ein entsprechender Effekt konnte für Patienten jünger als 80 Jahre [HR 0,76 (0,52-1,13)] nicht festgestellt werden. In unserer Studie war sowohl für Patienten jünger als auch Patienten älter als 80 Jahre eine Risikoreduktion der Gesamtmortalität durch eine Therapie mit RASI zu beobachten. Diese war in der Gruppe der jüngeren Patienten mit 47 % [HR = 0,53 (0,37-0,77)] sogar etwas stärker ausgeprägt als bei den älteren Patienten mit 30 % [HR = 0,70 (0,54-0,91)]. Diese Ergebnisse sind konträr zu den Vermutungen, dass besonders ältere Patienten von einer Therapie mit RASI profitieren könnten. Eine Erklärung für die etwas schwächer

ausgeprägte Risikoreduktion bei älteren Patienten durch RASI könnten höhere Prävalenzen an nicht kardiovaskulären Erkrankungen darstellen. Deutliche Unterschiede in der medikamentösen Versorgungsrealität und der Medikamentenadhärenz zwischen den beiden Patientengruppen waren in unserer Studie nicht festzustellen. Von Interesse könnten hierbei lediglich die Medikamentengruppe der Statine sein, für die ein zusätzlicher positiver Effekt mit Risikoreduktion in der vorliegenden Arbeit beobachtet wurde. Hochintensive Statintherapien wurden signifikant öfter jüngeren Patienten verordnet, was ebenfalls eine Erklärung für die stärkere Risikoreduktion bei diesen Patienten darstellen könnte.

4.3 Prognostische Relevanz einer Verschreibung von RASI nach TAVI

4.3.1 Einfluss der RASI in Bezug auf das Geschlecht

Eine interessante Beobachtung der vorliegenden Studie war der Unterschied zwischen Männern und Frauen in Bezug auf den Effekt einer RASI-Therapie. Ein sehr deutlicher Einfluss auf das Mortalitätsrisiko [HR 0,51 (0,37-0,69)] zeigte sich bei männlichen Patienten. Ein lediglich grenzwertiger Effekt war bei Frauen zu beobachten [HR 0,81 (0,60-1,09)].

Die bisher veröffentlichten Studien zu den Effekten von RASI bei Männern und Frauen sind aufgrund komplexer physiologischer und statistischer Interaktionen uneinheitlich. Zu diesen Wechselwirkungen zählen unter anderem das Zusammenspiel einer unterschiedlichen Verschreibungsrate von RASI einerseits zwischen Männern und Frauen und andererseits zwischen jüngeren und älteren Patienten.³² Der Einfluss der unbeständigen und sich über die Lebenszeit verändernden Geschlechtshormone^{32,64} sowie ein unterschiedliches Ausmaß des ventrikulären Remodelings zwischen den Geschlechtern⁶⁴ stellen weitere Faktoren dar. Weibliche Patienten mit Herzinsuffizienz weisen höhere Überlebensraten auf. Dies führt daher trotz einer ähnlichen absoluten Risikoreduktion zwangsläufig zu einem geringeren Risiko dieser Patientengruppe.⁴⁷ Es ist zu vermuten, dass alle Ergebnisse von Herzinsuffizienzstudien diesen Faktoren unterliegen.

In einer Metaanalyse⁹⁶ von 6 großen Studien zum Effekt von ACEI bei Patienten mit Herzinsuffizienz betrug die Gesamt-HR für Frauen 0,84 (0,72–0,98) im Vergleich zu 0,76 (0,66–0,87) bei Männern. Es zeigten sich statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die in unserer Studie mittels Cox-Regressionsanalyse ermittelte HR für Frauen ähnelt der HR der genannten Metaanalyse sowie einer Studie mit einer großen Datenbank aus Quebec, die annähernd 28.000 Patienten mit der Entlassungsdiagnose Herzinsuffizienz beinhaltet [adjustierte HR für Frauen 0,80 (0,76–0,85)].⁴⁷ Das ähnliche Ausmaß der Risikoreduktion bei Studienkohorten von Frauen mit Herzinsuffizienz und Frauen nach TAVI in unserer Studie legt die Vermutung nahe, dass der Effekt von RASI nach TAVI mit dem Effekt bei einer vorliegenden Herzinsuffizienz vergleichbar ist. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie erlauben kein vollständiges Verständnis der Mechanismen, die zu den unterschiedlichen Ergebnissen zwischen Männern und Frauen führen. Sie unterstreichen aber die Notwendigkeit, das Bewusstsein für geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zu stärken.

4.3.2 Einfluss von RASI bei Patienten mit begleitender Statintherapie

Eine Therapie mit Statinen ist bei Patienten mit Aortenstenose lediglich zur primären oder sekundären Prävention der Atherosklerose, aber nicht der Aortenstenose empfohlen.^{76,106}

Die Verschreibung von Statinen zeigte jedoch in verschiedenen Studien einen prognostischen Vorteil nach TAVI.^{30,65,102,112} Eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität sowie eine deutliche Risikoreduktion konnten ebenfalls bei Patienten mit Statintherapie beobachtet werden.^{30,112} Es war zusätzlich ein dosisabhängiger Effekt nachweisbar.^{30,38} Patienten mit hochintensiver Statintherapie (HIS) nach TAVI zeigten eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität als Patienten mit niedrig/mittelintensiver Dosis (LMIS) und Patienten ohne Statin-Therapie.³⁰ Des Weiteren wiesen Patienten mit HIS eine deutlich ausgeprägtere Risikoreduktion der Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren nach TAVI [HR 0,59 (0,37–0,96)] als Patienten mit LMIS [HR 0,82 (0,57–1,18)] auf.⁶⁵ Als Erklärung für diese Beobachtungen sehen einige Autoren die positiven Effekte von Statinen bei kardiovaskulären Erkrankungen an. So weisen viele der Patienten, unter anderem aufgrund des meist hohen Alters, vaskuläre Komorbiditäten wie atherosklerotische Veränderungen, Dyslipidämien, Diabetes mellitus und Zustände nach Schlaganfall auf.^{38,65} Eine weitere Erklärung stellen die antiinflammatorischen oder

pleiotropen Wirkungen von Statinen dar.^{65,74,78} Hierzu gehört die Inhibierung einer durch Zytokine vermittelten Induktion von proadhäsiven und prokoagulierenden Substanzen⁹⁴, die Verringerung neointimaler Verdickungen nach vaskulären Verletzungen¹⁷ und positive Effekte auf das vaskuläre Remodeling⁹⁵. Peri-Okonny et al.⁷⁸ konnten zudem einen positiven Einfluss der Statin-Therapie nach TAVI auf postprozedurale Komplikationen feststellen. So war in der Statin-Gruppe ein niedrigeres Sterblichkeitsrisiko aufgrund von Infektionen und eine Tendenz zu weniger akuten Nierenschädigungen zu beobachten.

Wir konnten in unserer Studie einen unabhängigen und zusätzlichen Effekt der Verschreibung von RASI nach TAVI bei Einnahme von Statinen [HR 0,68 (0,51-0,90)] nachweisen. Dies könnte durch komplementäre Wirkmechanismen der beiden Medikamentengruppen erklärt werden. Die Abnahme der linksventrikulären Masse, des Volumens und der Hypertrophie zählen zu den zentralen und messbaren Effekten der RASI nach TAVI.^{35,45,88} Die Statine könnten sich hierzu komplementär, zusätzlich zu ihrer protektiven Fähigkeit den Cholesterinspiegel zu senken, durch die oben beschriebenen Effekte positiv auf das Outcome der Patienten auswirken.

4.3.3 Einfluss von RASI bei Patienten mit begleitender Betablockertherapie

Betablocker reduzieren bei Patienten mit Herzinsuffizienz die Überaktivität des Sympathikus und führen dadurch zu geringeren Inzidenzen von kardialen Arrhythmien und plötzlichem Herztod.¹ Die Einflüsse von Betablockern nach TAVI sind bisher wenig erforscht. Saito et al.⁹² untersuchten den Einfluss von Betablockern auf das Outcome von Patienten nach TAVI. Sie konnten hierbei in der Gesamtpopulation keine Unterschiede in der kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Betablocker feststellen. Es zeigte sich lediglich in den Subgruppen mit einer postprozeduralen EF < 50 %, mit vorherigem koronararteriellem Bypass, mit pAVK und mit erhöhtem BNP \geq 400 pg/ml eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre 2-Jahres-Mortalität, wenn die Patienten Betablocker erhielten.

Kaewkes et al.⁴⁵ betrachteten die Einflüsse von Betablockern, RASI und die Kombination der beiden Wirkstoffklassen auf das Outcome nach TAVI. Eine Verschreibung von RASI bei Entlassung war, verglichen mit den Patienten, die keines dieser Medikamente erhielten, mit einem niedrigeren kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Rehospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz assoziiert. Diese Beobachtung konnte

für die alleinige Therapie mit Betablockern nicht gemacht werden. Eine Kombination von RASI und Betablockern zeigte keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer alleinigen Therapie mit RASI. Die Ergebnisse waren in einer Sensitivitätsanalyse zudem unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion und zeigten sich auch bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion identisch. RASI haben antifibrotische Effekte, welche das reverse Remodeling des linken Ventrikels durch die Inhibierung von Angiotensin II fördern können.^{6,57} Die These eines solchen protektiven Mechanismus unterstützen die Ergebnisse von Kaewkes et al.⁴⁵ ebenfalls. Sie stellten bei Patienten mit RASI einen reduzierten enddiastolischen linksventrikulären Volumenindex und linksventrikulären Massenindex 1 Jahr nach TAVI fest. Betablocker haben, wie oben beschrieben, potenziell positive Eigenschaften zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Des Weiteren führen sie zu einer Senkung der Herzfrequenz und einer besseren Perfusion des Myokards. Diese positiven Effekte sollten theoretisch auch Patienten nach TAVI zugute kommen.⁴⁵ Die fehlenden positiven Effekte einer Therapie mit Betablockern nach TAVI führten Kaewkes et al.⁴⁵ auf verschiedene mögliche Ursachen zurück: 1) Die positiven Effekte von Betablockern sind bei Patienten mit reduzierter EF ausgeprägter. Die hohe Prävalenz von Patienten mit erhaltener EF könnte daher die Effekte der Betablocker beeinflusst haben. 2) Die meisten BB blockieren den β 1-adrenergen Rezeptor nicht an beiden Seiten, der hoch- und der niederaffinen. Der chronisch nicht blockierte niederaffine β 1-adrenerge Rezeptor könnte daher zu einer persistierenden kardialen Stimulierung führen, welche auch bei Patienten mit Betablockertherapie ein ungünstiges Remodeling bewirkt.⁴⁸ 3) Der Typ des Betablockers könnte ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben. Es zeigte sich in einer Studie von Cimmino et al.¹⁸, dass die Einnahme von Carvedilol nach Myokardinfarkt zu einem höhergradigen reversen Remodeling und einer niedrigeren Rate an kardiovaskulären Ereignissen führte als die Einnahme von Metoprolol. Der fehlende zusätzliche Effekt der Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Therapie mit RASI könnte laut den Autoren darauf schließen lassen, dass die positiven Auswirkungen auf das Remodeling und die myokardiale Fibrose bei der Therapie mit RASI weitaus größer sind als bei der Therapie mit Betablockern. Die signifikante Reduzierung des enddiastolischen linksventrikulären Volumenindex und des LVMi, die bei RASI, jedoch nicht bei BB beobachtet werden konnte, unterstützt diese These.⁴⁵

Unsere Studie wies Ergebnisse auf, die konträr zu denen von Kaewks et al.⁴⁵ sind. Es zeigte sich ein komplementärer Effekt von RASI und Betablockern mit einer Risikoreduktion von 38 % [HR 0,62 (0,49-0,79)]. Interessanterweise war dieser Effekt bei den Patienten, die keine Betablocker erhielten, nicht ausgeprägt [HR 0,74 (0,45-1,20)]. Betablocker gehören unter anderem zur Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz und von Patienten nach Myokardinfarkt.^{19,63} Diese Gegebenheit lässt auf einen reduzierten Gesundheitszustand der Patienten, die diese Therapie erhalten, schließen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine Therapie mit RASI besonders bei diesen vermeintlich kardial schwer vorerkrankten Probanden einen prognostischen Nutzen nach TAVI erbrachte. Komplementär hierzu betrachtet, könnten die nicht ausgeprägten Effekte bei Patienten ohne Betablockertherapie durch deren generell besseren Gesundheitszustand und ein geringer ausgeprägtes kardiales Remodeling zu erklären sein.

Es bleibt festzuhalten, dass die potentiellen Effekte von Betablockern, insbesondere in Kombination mit RASI, in genau definierten Patientengruppen mit einer eindeutigen Indikation für diese Therapie untersucht werden müssen.

4.4 RASI bei Patienten mit Symptomen einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz und Patienten mit einer Ejektionsfraktion ≥ 40 %

Einige Studien zeigten, dass die Therapie der Aortenstenose mittels TAVI bei manchen Hochrisikopatienten nur einen geringen positiven Effekt in Bezug auf die Mortalität erbrachte. Es konnte in diesen Populationen zudem auch nur eine geringe Linderung der Symptome nach TAVI beobachtet werden, weshalb das Verfahren von manchen Autoren in Bezug auf diese Aspekte als Therapie ohne Nutzen angesehen wurde.^{53,86,89} Versuche zur Identifizierung dieser Patienten und der zugrundeliegenden Pathomechanismen ermittelten verschiedene Parameter, die unabhängig voneinander mit einem schlechten Outcome nach TAVI assoziiert sind.³¹ Diese sind ein niedriger transvalvulärer Gradient, ein reduzierter Schlagvolumenindex, eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die Kombination dieser Symptome.^{2,20,26,62,82} Alle diese klinischen Befunde können unter der Diagnose Herzinsuffizienz zusammengefasst werden, da sich funktionelle, echokardiographische, hämodynamische und biochemische Parameter zwischen Patienten mit symptomatischer AS und Herzinsuffizienz fast vollständig überschneiden.³¹

Die These, dass Patienten mit symptomatischer AS häufig eine begleitende Herzinsuffizienz aufweisen, wird durch die Erkenntnisse unterstützt, dass Patienten dieser Erkrankungen eine ähnliche Verschiebung des myokardialen Substratmetabolismus¹⁰⁹ sowie Parallelen in der linksventrikulären Hämodynamik³⁶ aufweisen. Der linke Ventrikel von Patienten mit AS weist darüber hinaus, wie bereits oben beschrieben, strukturelle und funktionelle Veränderungen auf, die auch noch nach erfolgreicher TAVI fortbestehen und mit einer Beeinträchtigung des Langzeitüberlebens verbunden sind.⁹ Aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die begleitende Kardiomyopathie bei Patienten mit AS, die durch die TAVI nicht wirksam therapiert wird, die Hauptursache für die Sterblichkeit darstellt und somit prognosebestimmend zu sein scheint.^{80,98} Diese These unterstreichen auch die Ergebnisse einer früheren Studie unserer Arbeitsgruppe. Patienten mit HFrEF zeigten nach TAVI eine hohe 1-Jahres-Mortalität (23,5 %), die signifikant höher war als bei Patienten mit erhaltener oder nur gering reduzierter EF.³¹ Das Outcome der Patienten verschlechterte sich mit steigendem Stadium einer begleitenden Herzinsuffizienz. Die Therapie einer begleitenden Kardiomyopathie nach TAVI scheint somit essentiell zu sein, um bei den entsprechenden Patienten einen Behandlungserfolg nach TAVI zu erzielen. Eine Option hierfür könnten RASI darstellen. Für eine Therapie mit RASI nach TAVI konnten in verschiedenen Studien positive Einflüsse auf die kardialen Veränderungen beobachtet werden. Hierzu zählen eine signifikant höhere Abnahme der linksventrikulären Masse^{54,70}, des enddiastolischen und systolischen linksventrikulären Volumens⁸⁸ sowie geringere Rehospitalisierungsraten aufgrund von Herzinsuffizienz^{39,100}.

Wir untersuchten Patienten mit HFrEF und Patienten mit einer EF \geq 40 %. Patienten mit HFrEF wiesen einen deutlich niedrigeren Frauenanteil auf und waren im Median jünger. Diese Patienten hatten zudem ein deutlich schlechteres kardiovaskuläres Risikoprofil als Patienten mit einer EF \geq 40 %. Interessanterweise unterschieden sich die beiden Patientengruppen in der Verordnung von RASI nicht voneinander. Dies könnte durch die höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie der Patienten mit EF \geq 40 % zu erklären sein. Die weiteren Herzinsuffizienzmedikamente wurden entsprechend der aktuellen Leitlinien⁶³ bei Patienten mit HFrEF häufiger verordnet. Wir untersuchten bei den Patienten mit HFrEF zudem die Subgruppen der Patienten mit und ohne RASI. Patienten ohne RASI wiesen eine höhere Punktzahl im STS-PROM-Score sowie eine schlechtere GFR und mehr dialysepflichtige Patienten auf. Die beiden Patientengruppen zeigten

ansonsten ein vergleichbares kardiovaskuläres Risikoprofil. Die weiteren Herzinsuffizienzmedikamente sowie Statine, insbesondere hochintensive Statintherapien, wurden bei Patienten mit RASI interessanterweise häufiger verordnet. Diese Unterschiede könnten sich durch die schlechtere Nierenfunktion der Patienten ohne RASI erklären lassen.

Wir evaluierten mittels Kaplan-Meier-Analyse den Einfluss einer Therapie mit RASI auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 3 Jahren nach TAVI bei Patienten mit HFrEF. Hierbei zeigten die Patienten mit RASI eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität und auch kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu den Patienten ohne diese Therapie. Die Ergebnisse deuten, in Zusammenschau mit der sehr hohen Adhärenz, die auf eine geregelte Einnahme der RASI schließen lässt, auf einen deutlichen Nutzen dieser medikamentösen Therapie nach TAVI bei Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz hin. Es konnte zudem in der adjustierten Cox-Regressionsanalyse eine Risikoreduktion mittels RASI in Bezug auf die Gesamtmortalität von 50 % [HR 0,50 (0,29-0,87)] festgestellt werden. Diese Ergebnisse passen zu den Empfehlungen der aktuellen europäischen Leitlinie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz⁶³. Die Therapie mit RASI von Patienten mit HFrEF erhielt in dieser eine IA-Empfehlung. Es soll hierdurch das Risiko einer Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz sowie das Mortalitätsrisiko gesenkt werden. Des Weiteren unterstreichen unsere Ergebnisse die These, dass eine begleitende systolische Herzinsuffizienz durch die Behandlung der AS mittels TAVI nicht ausreichend therapiert wird und Patienten mit begleitender Kardiomyopathie besonders von der Verordnung von RASI profitieren.

Positive Effekte auf das Outcome nach TAVI konnten wir auch bei Patienten mit einer EF \geq 40 % feststellen. Es zeigte sich, dass Patienten mit Verschreibung von RASI im Vergleich zu Patienten ohne RASI eine Risikoreduktion von 32 % [HR 0,68 (0,54-0,86)] aufwiesen. Die hohe Medikamentenadhärenz in dieser Subpopulation lässt ebenfalls auf einen substanzabhängigen Effekt schließen.

Es existieren nur sehr wenige Studien, die die Einflüsse von RASI nach TAVI in Abhängigkeit der EF evaluieren. Kaewkes et al.⁴⁵ konnten sowohl für Patienten mit einer EF $<$ 40 % als auch Patienten mit einer EF \geq 40 % nachweisen, dass eine Verschreibung von RASI nach TAVI zu einem niedrigeren kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz 2 Jahre nach TAVI führte. Chen et

al.¹⁶ wiesen eine Risikoreduktion durch RASI bezüglich der kardiovaskulären Mortalität innerhalb von 2 Jahren nach TAVI nach, welche unabhängig von der Ejektionsfraktion war. Diese beiden Studien zeigen somit Ergebnisse, die unsere Ergebnisse unterstützen. Es ist hierbei aber zu beachten, dass Chen et al.¹⁶ Patienten mit einer EF unter und über 50 % betrachteten. Inohara et al.³⁹ evaluierten ebenfalls den Effekt von RASI nach TAVI bei Patienten mit reduzierter (EF < 40 %) und erhaltener EF (EF ≥ 40 %). Die Einnahme von RASI war bei Patienten mit erhaltener EF mit einem niedrigeren Risiko bezüglich der 1-Jahres-Mortalität [HR 0,78 (0,71-0,86)] im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie assoziiert. Eine solche Assoziation konnte bei Patienten mit reduzierter EF jedoch nicht beobachtet werden [HR 0,95 (0,81-1,12)]. Dieses Ergebnis ist konträr zu den Beobachtungen der anderen Studien^{16,45}, unserer Arbeit sowie zu den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien⁶³. Die Autoren vermuteten, dass ihr widersprüchliches Ergebnis mit weiteren Einflussfaktoren, die sich günstig auf die linksventrikuläre Regression nach TAVI auswirken und häufiger in der Gruppe mit erhaltener EF vorkamen, zu erklären sei. Hierzu zählen ein kleinerer systolischer linksventrikulärer Durchmesser und eine geringere postprozedurale Aorten- und/oder Mitralinsuffizienz.^{70,105}

Die Beobachtungen unserer Arbeit sowie der anderen Studien deuten darauf hin, dass die Rate an Kardiomyopathien bei Patienten mit Aortenstenose auch nach erfolgreicher TAVI höher ist als bisher angenommen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die Verschreibung von RASI nach TAVI führte bei Betrachtung aller Patienten sowohl zu einer niedrigeren Gesamt- als auch kardiovaskulären Mortalität innerhalb von 3 Jahren nach TAVI. Die sehr hohe Adhärenz bezüglich der RASI bei der Folgeuntersuchung nach 3 Monaten von über 94 % sowie die beobachteten Unterschiede in den Mortalitäten lassen auf einen substanzbezogenen Effekt schließen.

Ein unabhängiger positiver Effekt auf die Mortalität konnte mittels Cox-Regressionsanalyse und Adjustierung für unterschiedliche Basischarakteristika für RASI ermittelt werden. RASI waren hierbei nicht nur bei Patienten mit klassischen Indikationen für eine solche Therapie effektiv, sondern auch in den hierzu komplementären Gruppen. Grenzwertige Effekte zeigten sich bei Frauen, was die Notwendigkeit der Anpassung einer kardiovaskulären Therapie an das Geschlecht unterstreicht.

Ein unabhängiger und zusätzlicher Effekt konnte bei einer Komedikation mit Betablockern sowie Statinen festgestellt werden. Die Ergebnisse unserer Studie waren jedoch in Bezug auf die Betablocker konträr zu den Ergebnissen anderer Arbeiten. Weitere Studien sind daher erforderlich, um die Einflüsse von konkomitanten Medikationen nach TAVI zu evaluieren.

Patienten mit begleitender HFrEF, die nach TAVI noch immer eine hohe Mortalität aufweisen, profitierten ebenfalls von einer Therapie mit RASI. Patienten mit RASI zeigten in dieser Subgruppe eine niedrigere Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität als Patienten ohne diese Therapie. Diese Beobachtungen konnten auch für Patienten ohne Symptome einer begleitenden systolischen Herzinsuffizienz gemacht werden. Dies unterstreicht den Nutzen von RASI nach TAVI auch bei Patienten ohne klassische Indikationen für eine solche Therapie und lässt darauf schließen, dass die Rate an Kardiomyopathien bei Patienten mit Aortenstenose auch nach erfolgreicher TAVI höher ist als bisher angenommen wurde.

4.6 Limitationen

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine monozentrische Registerstudie, in der die Daten retrospektiv ausgewertet wurden. Ein limitierender Faktor könnte die Ungewissheit über die medikamentöse Adhärenz sein. Diese wurde zwar nach 3 Monaten erhoben, war aber abhängig von den Selbstauskünften der Patienten. Eine Erfassung der Medikamentenadhärenz über den gesamten Beobachtungszeitraum hätte zudem den substanzbezogenen Effekt der RASI besser nachvollziehen lassen. Nachträgliche Verschreibungen von RASI im Zeitraum nach der Folgeuntersuchung hätten hierdurch auch berücksichtigt werden können.

Die Klassifizierung des kardiovaskulären Todes, die zum Teil aus persönlichen Mitteilungen von behandelnden Ärzten und Angehörigen abgeleitet wurde, könnte ebenso wie die Medikamentenadhärenz verfälscht worden sein.

Die Verschreibung von RASI könnte eine bessere Behandlung der Patienten widerspiegeln, die sich, trotz gründlicher Versuche verschiedene Störfaktoren statistisch zu korrigieren, auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnte.

Die Dosierung der RASI, welche einen Einfluss auf die Effektivität haben kann, wurde nicht untersucht. Dies erfolgte jedoch in einer zu dieser Arbeit gehörigen Studie unserer

Arbeitsgruppe²⁹. Wir kamen hierbei zu dem Ergebnis, dass eine Dosierung $\geq 50\%$ der Zieldosis, welche von der aktuellen Leitlinie zur Behandlung einer Herzinsuffizienz⁶³ oder vom Hersteller empfohlenen wird, angestrebt werden sollte, um von der Therapie in vollem Umfang zu profitieren.²⁹ Es wurde in der Studie zudem untersucht, ob ACEI und AT1 sich bezüglich ihres Effektes auf das Outcome unterscheiden. Keine Unterschiede konnten hierbei bezüglich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortalität zwischen den beiden Wirkstoffklassen festgestellt werden.

Die möglichen Auswirkungen der RASI auf die myokardiale Leistung und Hypertrophie konnten aufgrund des Fehlens einer systematischen und mehrfachen myokardialen Bildgebung innerhalb des Beobachtungszeitraums nicht evaluiert werden.

Das Studiendesign lässt abschließend nur Spekulationen über die Kausalität möglicher Effekte von RASI nach TAVI zu.

4.7 Ausblick

Die Einnahme von RASI nach TAVI erwies sich in unserer Studie als ein risikoreduzierender und mit einer niedrigeren Mortalität innerhalb von 3 Jahren nach TAVI einhergehender Faktor. Es kann dennoch, unter anderem wegen des retrospektiven Designs, bezüglich der tatsächlichen Kausalität nur spekuliert werden. Prospektive Studien sind erforderlich, um die exakte Ursachen-Wirkungs-Beziehung von RASI nach TAVI darstellen zu können, wie zum Beispiel die zurzeit noch laufende RASTAVI-Studie³. Eine genaue Dokumentation der Medikamentenadhärenz und der myokardialen Veränderungen innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums sollte hierbei ebenfalls angestrebt werden.

Patienten mit begleitender Herzinsuffizienz zeigen mit steigender Ausprägung der Herzinsuffizienz eine höhere Mortalität nach TAVI.³¹ Inwieweit der Einfluss von RASI vom Stadium einer vor und nach TAVI noch bestehenden Herzinsuffizienz abhängt, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Die Einnahme von RASI nach TAVI zeigte auch bei Patienten ohne klassische Indikation für diese Therapie einen positiven Effekt auf die Mortalität. Es stellt sich jedoch die Frage, ob speziell für diese Patientengruppe eine lebenslange Therapie mit RASI nach TAVI erforderlich ist. Eine Verabreichung über einen bestimmten Zeitraum hinaus

könnte auch keinen zusätzlichen Effekt auf die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität erbringen.

Die Therapie mit Statinen nach TAVI wies in Studien einen positiven Einfluss auf die Mortalität der Patienten allein sowie einen zusätzlichen Effekt in Kombination mit RASI auf.^{30,102} Ein unabhängiger sowie zusätzlicher positiver Effekt durch die Verordnung von RASI bei Patienten, die Statine einnahmen, konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls bezüglich der Risikoreduktion beobachtet werden. Es muss in weiteren Studien geklärt werden, welche offensichtlich zusätzlichen Effekte die Kombination von RASI und Statinen hat. Der Nutzen einer Kombination von RASI und Betablockern wurde durch die Studie von Kaewkes et al.⁴⁵ in Frage gestellt. Wir konnten hingegen einen positiven Effekt dieser Kombinationstherapie mit Risikoreduktion beobachten. Weitere Studien mit genau definierten Patientengruppen sind auch hier erforderlich. Die Beobachtungen, dass RASI und andere medikamentöse Therapien das Outcome von Patienten nach TAVI beeinflussen, könnten generell zu weiteren Arbeiten anregen, um standardisierte Therapien für Patienten nach TAVI zu etablieren.

5 Zusammenfassung

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation hat im Laufe des letzten Jahrzehnts die Behandlung der symptomatischen, schweren Aortenklappenstenose deutlich verändert. Die Empfehlungen zur weiteren Behandlung von Patienten nach erfolgreicher TAVI sind zurzeit jedoch vage. Verschiedene Studien konnten positive Effekte von Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf das Outcome von Patienten nach TAVI aufzeigen. Die durchgeführten Arbeiten lassen jedoch Raum für weitere Studien. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Effekte von RASI auf das Überleben im Gesamtkollektiv sowie in Untergruppen nach TAVI zu untersuchen. Die medikamentöse Adhärenz und die Einflüsse von Begleitmedikationen wurden hierbei ebenfalls evaluiert.

Die erhobenen Patientendaten beruhen auf einem Register der Abteilung für Kardiologie und Herzchirurgie der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, in welches konsekutiv alle Patienten eingeschlossen wurden, die eine TAVI erhielten. Der Zeitraum des Patienteneinschlusses wurde für diese Arbeit von Januar 2011 bis Dezember 2020 festgelegt. Es wurden insgesamt 2862 Patienten mit schwerer, symptomatischer AS nach erfolgreicher TAVI in die Studie eingeschlossen (RASI n = 2227 und kein RASI n = 635). Die Analysen zur Medikamentenadhärenz erfolgten nur für Patienten, bei denen Daten über die Medikation sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung als auch zur Folgeuntersuchung vorlagen. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven sowie Cox-Regressionsanalysen untersucht. Es erfolgte hierbei eine Adjustierung für Basis-, prozedurale und medikamentöse Parameter.

Im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten nach Entlassung wurden in allen untersuchten Patientengruppen Adhärenzen zur Therapie mit RASI von mindestens 93,0 % beobachtet. Die 3-Jahres-Gesamtmortalitäten im Gesamtkollektiv betrugen 12,3 % und 20,2 % (log-rank < 0,001), die kardiovaskulären Mortalitätsraten 8,2 % und 12,3 % (log-rank = 0,001) für Patienten mit und ohne RASI. Die Verschreibung von RASI war besonders vorteilhaft bei Patienten mit einem EuroScore II ≥ 4 [HR 0,47 (0,35-0,65)], low-flow, low-gradient AS [HR 0,53 (0,31-0,93)] sowie einer konkomitanten Medikation mit Betablockern [HR 0,62 (0,49-0,79)] und Statinen [HR 0,68 (0,51-0,90)]. Interessanterweise waren auch bei Patienten ohne klassische Indikationen für eine Therapie mit RASI positive Effekte auf das Mortalitätsrisiko zu beobachten. Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF) profitierten ebenfalls sehr von der

Verschreibung von RASI nach TAVI. Die Gesamtmortalitäten betragen bei ihnen 20,4 % und 36,5 % (log-rank = 0,004), die kardiovaskulären Mortalitäten 15,0 % und 23,8 % (log-rank = 0,044) für Patienten mit und ohne RASI. Eine Risikoreduktion von 50 % [HR 0,50 (0,29-0,87)] mittels RASI in Bezug auf die Gesamtmortalität konnte zudem in der Cox-Regressionsanalyse für Patienten mit HFrEF nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Verschreibung eines RASI nach TAVI bei der Mehrheit der Patienten mit einer besseren Prognose assoziiert ist. Dies verdeutlicht unter der Voraussetzung, dass die verschriebenen Medikamente regelmäßig eingenommen wurden, den prognostischen Nutzen dieser Substanzen. Dieser Nutzen ließ sich zudem nicht nur bei Patienten mit klassischen Indikationen für eine RASI-Therapie nachweisen, sondern auch bei vielen weiteren Patientenkollektiven. Diese Befunde lassen darauf schließen, dass die Rate an Kardiomyopathien bei Patienten mit Aortenstenose auch nach erfolgreicher TAVI höher ist als bisher angenommen.

6 Abstract

In the past decade, transcatheter aortic valve implantation has significantly changed the treatment of symptomatic severe aortic stenosis. However, recommendations for the further treatment of patients after successful TAVI are currently vague. Several analyses have demonstrated a beneficial effect between prescription of renin–angiotensin system inhibitors for patients after transcatheter aortic valve implantation and better outcomes during follow-up. However, studies so far are inclusive and leave room for further studies. The aim of the present study was to determine the effects of RASI on survival in the overall population and in subgroups of patients after TAVI. Drug adherence and the influence of concomitant medications were also evaluated.

The collected patient data are based on a registry of the Department of Cardiology and Cardiac Surgery of the Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, in which all patients receiving TAVI were included consecutively. The period of patient inclusion for this study was set from January 2011 to December 2020. A total of 2862 patients with severe, symptomatic AS after successful TAVI were included in the study (RASI $n = 2227$ and no RASI $n = 635$). Analyses of drug adherence were performed only for patients who had medication data both at discharge and at follow-up. Survival was analysed by Kaplan–Meier curves and Cox regression analyses. Adjustments were made for baseline, procedural and medication parameters.

Self-reported adherence to RASI therapy 3 months after hospital discharge was at least 93.0 % in all patient groups. Three-year all-cause mortality rates in the overall population were 12.3 % and 20.2 % (log-rank < 0.001) and the cardiovascular mortality rates were 8.2 % and 12.3 % (log-rank = 0.001) for patients with and without RASI, respectively. RASI was particularly beneficial in patients with a EuroScore II ≥ 4 [HR 0.47 (0.35-0.65)], low-flow, low-gradient AS [HR 0.53 (0.31-0.93)] and concomitant medication with beta-blockers [HR 0.62 (0.49-0.79)] and statins [HR 0.68 (0.51-0.90)]. Interestingly, positive effects on mortality risk were also observed in patients without classic indications for therapy with RASI. Patients with concomitant systolic heart failure (HFrEF) also profited greatly from the prescription of RASI after TAVI. All-cause mortality was 20.4 % and 36.5 % (log-rank = 0.004) and cardiovascular mortality was 15.0 % and 23.8 % (log-rank = 0.044) for patients with and without RASI, respectively. A risk

reduction of 50 % [HR 0.50 (0.29-0.87)] with RASI in relation to all-cause mortality was also demonstrated in the Cox regression analysis for patients with HF_rEF.

The results of the present study demonstrated better prognosis in the majority of patients when prescribed RASI after TAVI. Assuming the prescribed medications were taken regularly, this suggests a prognostic benefit of the drug. Moreover, this benefit was not only observed in patients with classic indications for RASI therapy, but also in many other patient populations. These findings suggest that the rate of cardiomyopathy in patients with aortic stenosis is higher than previously thought, even after successful TAVI.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Degeneration der Aortenklappe	2
Abbildung 2	Pathogenese der kalzifizierten Aortenklappenstenose	3
Abbildung 3	Klappenanatomie und Flussgeschwindigkeiten	4
Abbildung 4	TAVI-Verfahren mit transfemoralem Zugang	7
Abbildung 5	RAAS und seine Inhibitoren	9
Abbildung 6	Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die Gesamtmortalität nach TAVI für Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI	30
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität nach TAVI für Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI	31
Abbildung 8	Auswirkungen einer RASI-Therapie auf die Gesamtmortalität innerhalb von 3 Jahren nach TAVI	32
Abbildung 9	Kaplan-Meier-Analyse in Bezug auf die Gesamtmortalität nach TAVI für HFrEF-Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI	45
Abbildung 10	Kaplan-Meier-Kurven in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität nach TAVI für HFrEF-Patienten mit und ohne beschriebener RASI-Therapie während eines Beobachtungszeitraums von 3 Jahren nach erfolgter TAVI	46

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Graduierung der Aortenstenose	5
Tabelle 2	Basischarakteristika aller Patienten	20
Tabelle 3	Medikamentöse Versorgungsrealität aller Patienten bei Entlassung	24
Tabelle 4	Medikamentenadhärenz aller Patienten	25
Tabelle 5	Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten jünger und älter als 80 Jahre	27
Tabelle 6	Endpunkte bei Patienten des Gesamtkollektivs	30
Tabelle 7	Basischarakteristika von Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer EF \geq 40 %	34
Tabelle 8	Basischarakteristika von Patienten mit HFrEF mit und ohne verschriebene RASI	37
Tabelle 9	Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz und Patienten mit einer EF \geq 40 %	40
Tabelle 10	Medikamentöse Versorgungsrealität bei Entlassung von Patienten mit HFrEF mit und ohne RASI	42
Tabelle 11	Endpunkte bei Patienten mit begleitender systolischer Herzinsuffizienz (HFrEF)	44

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACEI	ACE-Hemmer
Ang II	Angiotensin II
AÖF	Öffnungsfläche der Aortenklappe
AS	Aortenklappenstenose
ASKVE	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen
AT1	Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten
AZ	Aktenzeichen
BB	β -Rezeptoren-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
BMP-2	bone morphogenic protein
BNP	B-natriuretisches Peptid
CABG	coronary artery bypass graft = koronararterielles Bypasstransplantat
CI	Konfidenzintervall
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
DM	Diabetes melitus
EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
engl.	englisch
ES II	EuroScore II
ESC	European Society of Cardiology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HG-AS	high gradient Aortenstenose
HIS	hochintensive Statintherapie

HR	Hazard-Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IQR	Interquartile Range
KHK	koronare Herzkrankheit
KOF	Körperoberfläche
LDL	low density lipoprotein
LFLG-AS	low-flow low-gradient Aortenstenose
LMIS	niedrig/mittelintensive Statintherapie
Lrp5	Low-density lipoprotein receptor-related protein 5
LVMi	linksventrikulärer Massen-Index
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MRA	Mineralokortikoidrezeptorantagonisten
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
p	Signifikanzniveau (statistisch)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	perkutane Koronarintervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RASI	Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems
SGLT2	Sodium-Glukose-Transporter 2
sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck
SPSS®	Statistical Package for the Social Sciences
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons 30-day Predicted Risk of Mortality
SVi	linksventrikulärer Schlagvolumenindex
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation

TGF- β	tumor growth factor β
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VARC-3	Valve Academic Research Consortium 3
v_{\max}	aortale Maximalgeschwindigkeit
v_{\max} -Ratio	Verhältnis zwischen den Maximalgeschwindigkeiten im linken Ventrikel und über der Aortenklappe
Δp	mittlerer transvalvulärer Druckgradient

Literaturverzeichnis

1. Al-Gobari M, Khatib C El, Pillon F, Gueyffier F (2013) β -Blockers for the prevention of sudden cardiac death in heart failure patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 13, (52). doi: 10.1186/1471-2261-13-52
2. Amabile N, Agostini H, Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, u. a. (2014) Impact of low preprocedural transvalvular gradient on cardiovascular mortality following TAVI: an analysis from the FRANCE 2 registry. *EuroIntervention* 10, (7), 842–849. doi: 10.4244/EIJV10I7A144
3. Amat-Santos IJ, Catalá P, Diez Del Hoyo F, Fernandez-Diaz JA, Alonso-Briales JH, u. a. (2018) Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes and ventricular remodelling after transcatheter aortic valve implantation: rationale and design of the RASTAVI randomised multicentre study. *BMJ Open* 8, (2). doi: 10.1136/BMJOPEN-2017-020255
4. Amat-Santos IJ, Santos-Martínez S, Julca F, Catalá P, Rodríguez-Gabella T, u. a. (2021) Impact of renin-angiotensin system inhibitors on outcomes after surgical or transcatheter aortic valve replacement. A meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 74, (5), 421–426. doi: 10.1016/J.REC.2020.03.004
5. Arnold S V., Reynolds MR, Wang K, Magnuson EA, Baron SJ, u. a. (2015) Health Status After Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Stenosis at Increased Surgical Risk: Results From the CoreValve US Pivotal Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 8, (9), 1207–1217. doi: 10.1016/J.JCIN.2015.04.018
6. Baumann M, Janssen BJA, Hermans JJR, Peutz-Kootstra C, Witzke O, u. a. (2007) Transient AT1 receptor-inhibition in prehypertensive spontaneously hypertensive rats results in maintained cardiac protection until advanced age. *J Hypertens* 25, (1), 207–215. doi: 10.1097/HJH.0B013E3280102BFF
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, u. a. (2017) Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*

- 30, (4), 372–392. doi: 10.1016/J.ECHO.2017.02.009
8. Baumgartner H, Walther T, Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, u. a. (2018) Aortic stenosis. In: Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PWJC (Hrsg) *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 3. Aufl. Oxford Academic, Oxford, S 1642–1658
 9. Beach JM, Mihaljevic T, Rajeswaran J, Marwick T, Edwards ST, u. a. (2014) Ventricular hypertrophy and left atrial dilatation persist and are associated with reduced survival after valve replacement for aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147, (1), 362–369.e8. doi: 10.1016/J.JTCVS.2012.12.016
 10. Bing R, Cavalcante JL, Everett RJ, Clavel MA, Newby DE, u. a. (2019) Imaging and Impact of Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 12, (2), 283–296. doi: 10.1016/J.JCMG.2018.11.026
 11. Brandt R, Kim W, Hamm C, Dill T (2018) Aortenstenose. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Ditting T, Duckert M, Eich W (Hrsg) *Duale Reihe Innere Medizin*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, S 208–213
 12. Brilla CG, Funck RC, Rupp H (2000) Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 102, (12), 1388–1393. doi: 10.1161/01.CIR.102.12.1388
 13. Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. *Lancet (London, England)* 373, (9667), 956–966. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60211-7
 14. Chang HH, Chen IM, Chen PL, Hsu TL, Lin SM, u. a. (2015) Comparison of balloon-expandable valves versus self-expandable valves in high-risk patients undergoing transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis. *J Chin Med Assoc* 78, (6), 331–338. doi: 10.1016/J.JCMA.2015.02.003
 15. Chau KH, Douglas PS, Pibarot P, Hahn RT, Khalique OK, u. a. (2020) Regression of Left Ventricular Mass After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER Trials and Registries. *J Am Coll Cardiol* 75, (19), 2446–2458. doi: 10.1016/J.JACC.2020.03.042
 16. Chen S, Redfors B, Nazif T, Kirtane A, Crowley A, u. a. (2020) Impact of renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in patients with severe aortic

- stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement: an analysis of from the PARTNER 2 trial and registries. *Eur Heart J* 41, (8), 943–954. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHZ769
17. Chen Z, Fukutomi T, Zago AC, Ehlers R, Detmers PA, u. a. (2002) Simvastatin reduces neointimal thickening in low-density lipoprotein receptor-deficient mice after experimental angioplasty without changing plasma lipids. *Circulation* 106, (1), 20–23. doi: 10.1161/01.CIR.0000022843.76104.01
 18. Cimmino G, Ibanez B, Giannarelli C, Prat-González S, Hutter R, u. a. (2011) Carvedilol administration in acute myocardial infarction results in stronger inhibition of early markers of left ventricular remodeling than metoprolol. *Int J Cardiol* 153, (3), 256–261. doi: 10.1016/J.IJCARD.2010.08.018
 19. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, u. a. (2021) 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 42, (14), 1289–1367. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAA575
 20. Conrotto F, D’Ascenzo F, D’Amico M, Moretti C, Pavani M, u. a. (2017) Outcomes of patients with low-pressure aortic gradient undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 89, (6), 1100–1106. doi: 10.1002/CCD.26839
 21. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, u. a. (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, (24), 3006–3008. doi: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8
 22. Dahl JS, Videbaek L, Poulsen MK, Pellikka PA, Veien K, u. a. (2010) Effect of Candesartan Treatment on Left Ventricular Remodeling After Aortic Valve Replacement for Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 106, (5), 713–719. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2010.04.028
 23. Delijani D, Li L, Rutkin B, Wilson S, Kennedy KF, u. a. (2023) Impact of age on outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes* 9, (2), 135–141. doi: 10.1093/EHJQCCO/QCAC021

24. Deutsche Herzstiftung e.V. (2022) Deutscher Herzbericht 2021 33. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main
25. Dweck MR, Boon NA, Newby DE (2012) Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 60, (19), 1854–1863. doi: 10.1016/J.JACC.2012.02.093
26. Eleid MF, Goel K, Murad MH, Erwin PJ, Suri RM, u. a. (2015) Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 116, (6), 989–994. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2015.06.027
27. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K (2013) The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study. *Heart* 99, (6), 396–400. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302265
28. Everett RJ, Tastet L, Clavel MA, Chin CWL, Capoulade R, u. a. (2018) Progression of Hypertrophy and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis: A Multicenter Cardiac Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 11, (6), e007451. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007451
29. Fischer-Rasokat U, Bänsch C, Renker M, Rolf A, Charitos EI, u. a. (2022) Effects of renin-angiotensin system inhibitor type and dosage on survival after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother* 8, (8), 815–824. doi: 10.1093/EHJCVP/PVAC027
30. Fischer-Rasokat U, Renker M, Bänsch C, Weferling M, Liebetau C, u. a. (2021) Effects of Statins After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Key Patient Populations. *J Cardiovasc Pharmacol* 78, (5), e669–e674. doi: 10.1097/FJC.0000000000001114
31. Fischer-Rasokat U, Renker M, Liebetau C, Weferling M, Rolf A, u. a. (2019) Outcome of patients with heart failure after transcatheter aortic valve implantation. *PLoS One* 14, (11), e0225473. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0225473
32. Frankenstein L, Clark AL, Ribeiro JP (2012) Influence of sex on treatment and outcome in chronic heart failure. *Cardiovasc Ther* 30, (3), 182–192. doi:

- 10.1111/J.1755-5922.2010.00253.X
33. Franzone A, Pilgrim T, Arnold N, Heg D, Langhammer B, u. a. (2017) Rates and predictors of hospital readmission after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 38, (28), 2211–2217. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHX182
 34. Gjesing A, Schou M, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, u. a. (2013) Patient adherence to evidence-based pharmacotherapy in systolic heart failure and the transition of follow-up from specialized heart failure outpatient clinics to primary care. *Eur J Heart Fail* 15, (6), 671–678. doi: 10.1093/EURJHF/HFT011
 35. Goel SS, Kleiman NS, Zoghbi WA, Reardon MJ, Kapadia SR (2020) Renin-Angiotensin System Blockade in Aortic Stenosis: Implications Before and After Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 9, (18), e016911. doi: 10.1161/JAHA.120.016911
 36. Gotzmann M, Hauptmann S, Hogeweg M, Choudhury DS, Schiedat F, u. a. (2019) Hemodynamics of paradoxical severe aortic stenosis: insight from a pressure-volume loop analysis. *Clin Res Cardiol* 108, (8), 931–939. doi: 10.1007/S00392-019-01423-Z
 37. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, u. a. (2019) TAVI and the future of aortic valve replacement. *J Card Surg* 34, (12), 1577–1590. doi: 10.1111/JOCS.14226
 38. Huded CP, Benck LR, Stone NJ, Sweis RN, Ricciardi MJ, u. a. (2017) Relation of Intensity of Statin Therapy and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Am J Cardiol* 119, (11), 1832–1838. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2017.02.042
 39. Inohara T, Manandhar P, Kosinski AS, Matsouaka RA, Kohsaka S, u. a. (2018) Association of Renin-Angiotensin Inhibitor Treatment With Mortality and Heart Failure Readmission in Patients With Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA* 320, (21), 2231–2241. doi: 10.1001/JAMA.2018.18077
 40. Inohara T, Marquis-Gravel G (2021) Concentration-Dependent Renin-Angiotensin System Inhibition Effects After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Important Evidence, but More Data Are Needed. *Can J Cardiol* 37, (3), 370–371. doi: 10.1016/J.CJCA.2020.09.005

41. Iribarne A, Easterwood R, Chan EYH, Yang J, Soni L, u. a. (2011) The golden age of minimally invasive cardiothoracic surgery: current and future perspectives. *Future Cardiol* 7, (3), 333. doi: 10.2217/FCA.11.23
42. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, u. a. (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 24, (13), 1231–1243. doi: 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
43. Iung B, Vahanian A (2011) Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 8, (3), 162–172. doi: 10.1038/NRCARDIO.2010.202
44. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M (2005) Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 294, (10), 1255–1259. doi: 10.1001/JAMA.294.10.1255
45. Kaewkes D, Ochiai T, Flint N, Patel V, Mahani S, u. a. (2021) Optimal Medical Therapy Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 141, 62–71. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2020.11.010
46. Kandalam V, Basu R, Moore L, Fan D, Wang X, u. a. (2011) Lack of tissue inhibitor of metalloproteinases 2 leads to exacerbated left ventricular dysfunction and adverse extracellular matrix remodeling in response to biomechanical stress. *Circulation* 124, (19), 2094–2105. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030338
47. Keyhan G, Chen SF, Pilote L (2007) Angiotensin-converting enzyme inhibitors and survival in women and men with heart failure. *Eur J Heart Fail* 9, (6–7), 594–601. doi: 10.1016/J.EJHEART.2007.03.004
48. Kiriazis H, Tugiono N, Xu Q, Gao XM, Jennings NL, u. a. (2013) Chronic activation of the low affinity site of β 1-adrenoceptors stimulates haemodynamics but exacerbates pressure-overload cardiac remodelling. *Br J Pharmacol* 170, (2), 352–365. doi: 10.1111/BPH.12272
49. Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Köln; Kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI), transfemoraler Zugang. <https://kardiologie.uk-koeln.de/schwerpunkte/kathetergestuetzte-aortenklappenimplantation/> (Abgerufen am 17.01.2023)

50. Klinkhammer B (2019) Renin-angiotensin system blockade after transcatheter aortic valve replacement (TAVR) improves intermediate survival. *J Cardiovasc Thorac Res* 11, (3), 176–181. doi: 10.15171/jcvtr.2019.30
51. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, u. a. (1992) Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 86, (2), 431–438. doi: 10.1161/01.CIR.86.2.431
52. Kurtz A, Wagner C (2021) Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, Hoth M, Kurtz A, Leipziger J, Müller F, Pedain C, Rettig J, Wagner C, Wischmeyer E (Hrsg) *Duale Reihe Physiologie*, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, S 320–332
53. Lauten A, Figulla HR, Möllmann H, Holzhey D, Kötting J, u. a. (2014) TAVI for low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved or reduced ejection fraction: a subgroup analysis from the German Aortic Valve Registry (GARY). *EuroIntervention* 10, (7), 850–859. doi: 10.4244/EIJV10I7A145
54. Ledwoch J, Olbrich I, Poch F, Thalmann R, Fellner C, u. a. (2021) Dose-Dependent Effect of Renin-Angiotensin System Blockade Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Can J Cardiol* 37, (3), 443–449. doi: 10.1016/J.CJCA.2020.08.014
55. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, u. a. (2010) Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363, (17), 1597–1607. doi: 10.1056/NEJM0A1008232
56. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, u. a. (2016) Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 374, (17), 1609–1620. doi: 10.1056/NEJM0A1514616
57. Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, Lee WW, Ueno T, u. a. (2010) Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res* 107, (11), 1364–1373. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.227454
58. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, u. a. (2016) Calcific

- aortic stenosis. *Nat Rev Dis Prim* 2, (16006). doi: 10.1038/nrdp.2016.6
59. Lindman BR, Stewart WJ, Pibarot P, Hahn RT, Otto CM, u. a. (2014) Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations. *JACC Cardiovasc Interv* 7, (6), 662–673. doi: 10.1016/J.JCIN.2014.02.011
60. Linz W, Schaper J, Wiemer G, Albus U, Schölkens BA (1992) Ramipril prevents left ventricular hypertrophy with myocardial fibrosis without blood pressure reduction: a one year study in rats. *Br J Pharmacol* 107, (4), 970–975. doi: 10.1111/J.1476-5381.1992.TB13393.X
61. Lorell BH, Carabello BA (2000) Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 102, (4), 470–479. doi: 10.1161/01.CIR.102.4.470
62. Luo X, Zhao Z, Chai H, Zhang C, Liao Y, u. a. (2015) Efficacy of transcatheter aortic valve implantation in patients with aortic stenosis and reduced LVEF. A systematic review. *Herz* 40 Suppl 2, (2), 168–180. doi: 10.1007/S00059-014-4193-Z
63. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, u. a. (2021) 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42, (36), 3599–3726. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB368
64. Medina D, Mehay D, Arnold AC (2020) Sex Differences in Cardiovascular Actions of the Renin-Angiotensin System HHS Public Access. *Clin Aut Res* 30, (5), 393–408. doi: 10.1007/s10286-020-00720-2
65. Merdler I, Rozenbaum Z, Finkelstein A, Arbel Y, Banai S, u. a. (2019) Effect of Statin Therapy and Long-Term Mortality Following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 123, (12), 1978–1982. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2019.03.016
66. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, u. a. (2007) Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27, (3), 642–648. doi: 10.1161/01.ATV.0000255952.47980.C2
67. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, u. a. (2001)

- Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 103, (11), 1522–1528. doi: 10.1161/01.CIR.103.11.1522
68. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, u. a. (2006) Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England) 368, (9540), 1005–1011. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69208-8
69. O’Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, u. a. (2002) Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 106, (17), 2224–2230. doi: 10.1161/01.CIR.0000035655.45453.D2
70. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, u. a. (2018) Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 104, (8), 644–651. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311738
71. Ochiai T, Saito S, Yamanaka F, Shishido K, Tanaka Y, u. a. (2018) Renin-angiotensin system blockade therapy after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 104, (8), 644–651. doi: 10.1136/HEARTJNL-2017-311738
72. Ødegaard KM, Lirhus SS, Melberg HO, Hallén J, Halvorsen S (2023) Adherence and persistence to pharmacotherapy in patients with heart failure: a nationwide cohort study, 2014-2020. *ESC Hear Fail* 10, (1), 405–415. doi: 10.1002/EHF2.14206
73. OECD OECD (2023), Elderly population (indicator). <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm>. Accessed 12 Apr 2023
74. Oesterle A, Laufs U, Liao JK (2017) Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res* 120, (1), 229–243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
75. Otto CM (2008) Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med* 359, (13), 1395–1398. doi: 10.1056/NEJME0807001
76. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, u. a. (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. doi: 10.1161/CIR.0000000000000923

77. Pascual I, Carro A, Avanzas P, Hemández-Vaquero D, Díaz R, u. a. (2017) Vascular approaches for transcatheter aortic valve implantation. *J Thorac Dis* 9, (Suppl 6), 478–487. doi: 10.21037/JTD.2017.05.73
78. Peri-Okonny PA, Liu Y, Malaisrie SC, Huded CP, Kapadia S, u. a. (2019) Association of Statin Use and Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc* 8, (8), e011529. doi: 10.1161/JAHA.118.011529
79. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, u. a. (2003) Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362, (9386), 759–766. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14282-1
80. Pibarot P, Messika-Zeitoun D, Ben-Yehuda O, Hahn RT, Burwash IG, u. a. (2019) Moderate Aortic Stenosis and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Can Imaging Guide Us to Therapy? *JACC Cardiovasc Imaging* 12, (1), 172–184. doi: 10.1016/J.JCMG.2018.10.021
81. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, u. a. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37, (27), 2129–2200. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHW128
82. Puls M, Korte KP, Bleckmann A, Huenlich M, Danner BC, u. a. (2017) Long-term outcomes after TAVI in patients with different types of aortic stenosis: the conundrum of low flow, low gradient and low ejection fraction. *EuroIntervention* 13, (3), 286–293. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00801
83. Rajamannan NM (2008) Low-density lipoprotein and aortic stenosis. *Heart* 94, (9), 1111–1112. doi: 10.1136/HRT.2007.130971
84. Rasmussen AA, Wiggers H, Jensen M, Berg SK, Rasmussen TB, u. a. (2021) Patient-reported outcomes and medication adherence in patients with heart failure. *Eur Hear journal Cardiovasc Pharmacother* 7, (4), 287–295. doi: 10.1093/EHJCVP/PVAA097

85. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, u. a. (2017) Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 376, (14), 1321–1331. doi: 10.1056/NEJMOA1700456
86. Ribeiro HB, Lerakis S, Gilard M, Cavalcante JL, Makkar R, u. a. (2018) Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis: The TOPAS-TAVI Registry. *J Am Coll Cardiol* 71, (12), 1297–1308. doi: 10.1016/J.JACC.2018.01.054
87. Robinson JG, Bakris G, Torner J, Stone NJ, Wallace R (2007) Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? *Stroke* 38, (2), 441–450. doi: 10.1161/01.STR.0000254602.58896.D2
88. Rodriguez-Gabella T, Catalá P, Muñoz-García AJ, Nombela-Franco L, Del Valle R, u. a. (2019) Renin-Angiotensin System Inhibition Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 74, (5), 631–641. doi: 10.1016/J.JACC.2019.05.055
89. Rodriguez-Gabella T, Nombela-Franco L, Auffret V, Asmarats L, Islas F, u. a. (2018) Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Paradoxical Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 122, (4), 625–632. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2018.04.044
90. Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, u. a. (2005) Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet (London, England)* 366, (9499), 1773–1783. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67702-1
91. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, Bogdanova M, Kostareva A, u. a. (2017) Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc* 6, (9), e006339. doi: 10.1161/JAHA.117.006339
92. Saito T, Yoshijima N, Hase H, Yashima F, Tsuruta H, u. a. (2020) Impact of beta blockers on patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the OCEAN-TAVI registry. *Open Hear* 7, (2), e001269. doi: 10.1136/OPENHRT-2020-001269

93. Sayer G, Bhat G (2014) The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin* 32, (1), 21–32. doi: 10.1016/J.CCL.2013.09.002
94. Schönbeck U, Libby P (2004) Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 109, (21 Suppl 1), II18–II26. doi: 10.1161/01.CIR.0000129505.34151.23
95. Sen-Banerjee S, Mir S, Lin Z, Hamik A, Atkins GB, u. a. (2005) Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation* 112, (5), 720–726. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525774
96. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson SW, Tu W, u. a. (2003) Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41, (9), 1529–1538. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00262-6
97. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, u. a. (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364, (23), 2187–2198. doi: 10.1056/NEJMOA1103510
98. Steiner J, Rodés-Cabau J, Holmes DR, LeWinter MM, Dauerman HL (2017) Mechanical Intervention for Aortic Valve Stenosis in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 70, (24), 3026–3041. doi: 10.1016/J.JACC.2017.10.040
99. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, u. a. (1997) Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 29, (3), 630–634. doi: 10.1016/S0735-1097(96)00563-3
100. Sun Y, Li J, Li G, Fan R, Luo J (2021) Impact of renin–angiotensin system inhibitors on outcomes after transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv* 97, (1), E88–E94. doi: 10.1002/CCD.28899
101. Svensson M, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR, Atar D (2003) Hyperkalaemia and impaired renal function in patients taking spironolactone for congestive heart failure: retrospective study. *BMJ* 327, (7424), 1141–1142. doi: 10.1136/BMJ.327.7424.1141
102. Takagi H, Hari Y, Nakashima K, Kuno T, Ando T (2019) Meta-Analysis for

- Impact of Statin on Mortality After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 124, (6), 920–925. doi: 10.1016/J.AMJCARD.2019.05.069
103. Thourani VH, Suri RM, Gunter RL, Sheng S, O'Brien SM, u. a. (2015) Contemporary Real-World Outcomes of Surgical Aortic Valve Replacement in 141,905 Low-Risk, Intermediate-Risk, and High-Risk Patients. *Ann Thorac Surg* 99, (1), 55–61. doi: 10.1016/J.ATHORACSUR.2014.06.050
104. Treibel TA, Kozor R, Schofield R, Benedetti G, Fontana M, u. a. (2018) Reverse Myocardial Remodeling Following Valve Replacement in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 71, (8), 860–871. doi: 10.1016/J.JACC.2017.12.035
105. Une D, Mesana L, Chan V, Maklin M, Chan R, u. a. (2015) Clinical Impact of Changes in Left Ventricular Function After Aortic Valve Replacement: Analysis From 3112 Patients. *Circulation* 132, (8), 741–747. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015371
106. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, u. a. (2021) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/EURHEARTJ/EHAB395
107. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB (2001) Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 141, (3), 334–341. doi: 10.1067/MHJ.2001.113218
108. VARC-3 WRITING COMMITTEE:, G n reux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, u. a. (2021) Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol* 77, (21), 2717–2746. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.038
109. Voros G, Ector J, Garweg C, Droogne W, Van Cleemput J, u. a. (2018) Increased Cardiac Uptake of Ketone Bodies and Free Fatty Acids in Human Heart Failure and Hypertrophic Left Ventricular Remodeling. *Circ Heart Fail* 11, (12), e004953. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.004953
110. Weber KT, Brilla CG (1991) Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 83, (6), 1849–1865. doi: 10.1161/01.CIR.83.6.1849
111. Weinberg EO, Schoen FJ, George D, Kagaya Y, Douglas PS, u. a. (1994)

- Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 90, (3), 1410–1422. doi: 10.1161/01.CIR.90.3.1410
112. Yarahmadi P, Kabiri A, Forouzannia SM, Yousefifard M (2023) Statins and Mortality of Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Angiology* 74, (7), 611–623. doi: 10.1177/00033197221124778
113. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB CJ (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325, (5), 293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501
114. Zeng L, Li J, Yang J, Liao Y, Chen M (2021) Impact of renin-angiotensin system blocker after aortic valve replacement-a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 10, (2), 1244–1252. doi: 10.21037/APM-20-1155
115. Zheng KH, Tzolos E, Dweck MR (2020) Pathophysiology of Aortic Stenosis and Future Perspectives for Medical Therapy. *Cardiol Clin* 38, (1), 1–12. doi: 10.1016/J.CCL.2019.09.010

Publikationsverzeichnis

Fischer-Rasokat, U., **Bänsch, C.**, Renker, M., Rolf, A., Charitos, E. I., Weferling, M., Liebetrau, C., Herrmann, E., Choi, Y. H., Hamm, C. W., & Kim, W. K. (2022).

Effects of renin-angiotensin system inhibitor type and dosage on survival after transcatheter aortic valve implantation.

European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy, 8(8), 815–824.

<https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvac027>

Fischer-Rasokat, U., Renker, M., **Bänsch, C.**, Weferling, M., Liebetrau, C., Herrmann, E., Liakopoulos, O., Choi, Y. H., Hamm, C. W., & Kim, W. K. (2021).

Effects of Statins After Transcatheter Aortic Valve Implantation in Key Patient Populations.

Journal of cardiovascular pharmacology, 78(5), e669–e674.

<https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001114>

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

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Fischer-Rasokat danke ich für die Auswahl des Themas sowie seine persönliche Unterstützung, sein Engagement und Beratung bei dem Erstellen meiner Arbeit.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, die an der Gewinnung von Daten und Material beteiligt waren sowie allen Patienten, die ihre Daten für diese Studie bereitgestellt haben.

Herrn Kai Kästingschäfer danke ich für die Hilfe bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse und der Umsetzung der Formvorgaben in meiner Arbeit. Des Weiteren danke ich ihm für die stetige Ermutigung.

Herrn Diethelm Schleime möchte ich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit danken.

Mein herzlichster Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder für die immerwährende Hilfe und Unterstützung.