

Protamingabe beim interventionellen Aortenklappenersatz

**Effizienz und Sicherheit zur Reduktion
von Blutungskomplikationen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Julian Kandt

aus Köln

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan-Malte Sinning
2. Gutachter: Prof. Dr. Jacob Nattermann

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.07.2023

Aus der Klinik und Poliklinik II für Innere Medizin
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	11
1.1 Die Aortenklappenstenose.....	12
1.1.1 Epidemiologie	12
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese	12
1.1.3 Pathophysiologie	16
1.1.4 Klinik und Prognose.....	17
1.1.5 Diagnostik.....	18
1.1.6 Therapie.....	21
1.1.6.1 Konservative Therapie	22
1.1.6.2 Ballonvalvuloplastie	22
1.1.6.3 Operativer Klappenersatz	23
1.1.6.4 Interventioneller Klappenersatz	24
1.1.6.5 Auswahl eines Verfahrens zum Aortenklappenersatz.....	30
1.2 Protamin	33
1.3 Fragestellung	35
2. Material und Methoden.....	36
2.1 Patientenkollektiv.....	36
2.2 Patientenevaluierung	36
2.3 Interventionsvorgehen	37
2.4 Postinterventionelle antithrombotische Maßnahmen	39
2.5 Klassifikation zugangsbedingter Gefäßverletzungen	40
2.6 Therapie zugangsbedingter Gefäßverletzungen.....	41
2.7 Protamingabe	41
2.8 Komplikationen	43
2.8.1 Ätiologie-unabhängige Mortalität	43

2.8.2 Lebensbedrohliche Blutung (LB).....	43
2.8.3 Schwere Blutung (SB)	43
2.8.4 Leichte Blutung	43
2.8.5 Schwere Vaskuläre Komplikationen (SVK).....	44
2.8.6 Leichte Vaskuläre Komplikationen (LVK).....	44
2.8.7 Schlaganfall	45
2.9 Endpunkte der Studie und klinische Nachverfolgung.....	45
2.10 Statistische Analyse.....	46
3. Ergebnisse	47
3.1 Patientencharakteristika	47
3.2 Interventionelles Vorgehen	50
3.3 Zugangsbedingte Gefäßkomplikationen	52
3.4 Primärer Endpunkt.....	54
3.5 Sekundäre Endpunkte	55
3.6 Unabhängige Prädiktoren des primären Endpunktes	60
4. Diskussion.....	62
4.1 Inzidenz der Gefäß- und Blutungskomplikationen	63
4.2 Effektivität der Protamingabe.....	64
4.3 Vergleichbarkeit der Studiengruppen.....	66
4.4 Prädiktoren des primären Endpunktes.....	68
4.5 Sicherheit der Protamingabe	68
4.6 Limitationen	70
4.7 Ausblick	71
5. Zusammenfassung	72
6. Abbildungsverzeichnis	74

7. Tabellenverzeichnis.....	75
8. Literaturverzeichnis.....	76
9. Danksagung	100

Abkürzungsverzeichnis

A1	Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACE	Angiotensin-konvertierendes-Enzym
ACT	Activated Clotting Time
AFC	Arteria femoralis communis
Alk-P	Alkalische Phosphatase
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AS	Aortenklappenstenose
ASARVI	Access-site and Access-related Vascular injury
ATIII	Antithrombin III
BMP-2	Knochenmorphogenetisches Protein 2
BV	Ballonvalvuloplastie
CEA	Karotisendarterektomie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CSE-Hemmer	Cholesterin-Synthese-Hemmer
CT	Computertomografie
CW	Continuous-Wave
DG	Druckgradient
EK	Erythrozytenkonzentrat
GARY	Deutsches Aortenklappenregister

GV	Gefäßverletzungen
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IL-1 β	Interleukin-1 β
INR	International Normalized Ratio
KE	Klappenersatz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI 95	95 %-Konfidenzintervall
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LB	Lebensbedrohliche Blutungen
LDL	Low Density Lipoprotein
LFLG-AS	Low-Flow-Low-Gradient-Aortenklappenstenose
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVK	Leichte vaskuläre Komplikationen
MI	Myokardinfarkt
MMP	Matrix-Metalloproteasen
NNT	Number needed to treat
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	N-Terminal Pro-Brain-Natriuretisches Peptid Typ B
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie

PVR	Paravalvuläre Regurgitationen
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANK-L	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
SAVR	Operativer Aortenklappensatz
SB	Schwere Blutungen
STS-PROM	Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
SVi	Schlagindex
SVK	Schwere vaskuläre Komplikationen
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TF-TAVI	Transfemorale TAVI
TFG	Transvalvuläre Flussgeschwindigkeit
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TIMP	Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren
TNF- α :	Tumornekrosefaktor- α
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V1	Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt
VARC-2	Valve Academic Research Consortium 2
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

1. Einleitung

Die Aortenklappenstenose (AS) stellt das häufigste behandlungsbedürftige Klappenvitium in Europa und Nordamerika dar (Schueler et al., 2010). Neben konservativen und operativen Behandlungsmöglichkeiten besteht seit 2002 zudem die Möglichkeit eines kathetergestützten Aortenklappenersatzes (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI) (Cribier et al., 2002). Seither wurde die Indikation zur TAVI auf Grundlage zahlreicher Studien evidenzbasiert auf breite Patientengruppen ausgeweitet (Mack et al., 2019; Leon et al., 2016). In den letzten Jahren wurden große klinische und technische Fortschritte im Bereich der TAVI erreicht und so die Prognose der Patienten stetig verbessert (Thourani et al., 2016). Dennoch ist der Eingriff weiterhin mit relevanten prozedurspezifischen Komplikationen assoziiert, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen (Genereux et al., 2012b; Wang et al., 2017). Deshalb sind weitere Studien zu präventiven und therapeutischen Möglichkeiten dieser Komplikationen erforderlich, um in Zukunft ein in Leitlinien fundiertes Prozedere zu entwickeln, die Risiken der Intervention zu minimieren und die Prognose der Patienten weiter zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss einer periprozeduralen Protamingabe im Rahmen von TAVI-Eingriffen auf das Auftreten von Gefäß- und Blutungskomplikationen und im Hinblick auf die Mortalität untersucht. Zudem wird die Sicherheit der Protamingabe hinsichtlich thromboembolischen Komplikationen evaluiert.

Zu Beginn der Arbeit wird das Krankheitsbild der AS erläutert. Zunächst wird auf die Epidemiologie, Pathogenese, Pathophysiologie, Klinik und Diagnostik eingegangen. Anschließend werden die therapeutischen Ansätze und insbesondere die Entwicklung, das Prozedere und die interventionsspezifischen Komplikationen der TAVI eingehend betrachtet. Der folgende Abschnitt widmet sich dem Wirkstoff Protamin hinsichtlich Anwendung, Wirkungsweise und Nebenwirkungen. Diese Einleitung bildet die Grundlage für die Fragestellung, deren Beantwortung Ziel der vorliegenden Dissertation ist. Dazu werden zunächst die in dieser Arbeit verwendete Methodik näher erläutert und die Ergebnisse in einer detaillierten Darstellung präsentiert. Im Anschluss folgt eine Diskussion mit Beurteilung der Limitationen und Stärken der Studie zur Einordnung der

Ergebnisse hinsichtlich des aktuellen Forschungsstandes. Abschließend wird eine kurze Zusammenfassung gegeben.

1.1 Die Aortenklappenstenose

1.1.1 Epidemiologie

Die AS stellt in Europa und Nordamerika mit einer Prävalenz von 2 bis 7 % bei über 65-Jährigen die häufigste Erkrankung der Herzklappen in der Bevölkerung dar (Schueler et al., 2010). Der Krankheitsverlauf weist typischerweise eine lange Latenzperiode mit einem progressiven Verlauf auf (Leon et al., 2010). Eine steigende Inzidenz der AS ist bei höherem Lebensalter sowie begleitenden kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten zu beobachten (Iung et al., 2003). So beträgt die Prävalenz bei Personen zwischen 50 und 59 Jahren 0,2 %, zwischen 60 und 69 Jahren 1,3 %, zwischen 70 und 79 Jahren 3,9 % und zwischen 80 und 89 Jahren 9,8 % (Eveborn et al., 2013). Begleitet vom demographischen Wandel werden in Zukunft steigende Erkrankungszahlen und eine Zunahme der Gesundheitskosten erwartet (Osnabrugge et al., 2013).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die häufigste Ursache einer AS sind progressive und mit dem Alter zunehmende Kalzifikationen der Aortenklappe (Eveborn et al., 2013). In der Vergangenheit waren zudem rheumatische Erkrankungen der Klappe häufig Auslöser einer AS. Ihre Prävalenz ist in den Industriestaaten allerdings stetig rückläufig (Nkomo et al., 2006). Einen weiteren ätiologischen Faktor stellen angeborene Klappendefekte dar. Eine bikuspidale Aortenklappe als häufigster Vertreter dieser Ätiologie ist bei 1 bis 2 % der Neugeborenen vorzufinden (Huntley et al., 2018).

Die Annahme der kalzifizierenden Pathogenese beruhte lange Zeit auf einem passiven und degenerativen Prozess. Neuere Erkenntnisse haben allerdings die Bedeutung aktiver zellulärer Prozesse bei der Stenosierung der Aortenklappe hervorgehoben (O'Brien, 2002). Diese beinhalten mit dem Alter zunehmende Lipidablagerungen und chronische Inflammationsprozesse (Olsson et al., 1994a; Olsson et al., 1999). Weiterhin sind aktiv regulierte Kalzifikationsprozesse und das Renin-Angiotensin-System an der Pathogenese beteiligt (Helske et al., 2004; O'Brien et al., 1995).

Ähnlich der Atherosklerose wird der Sklerosierungsprozess der Aortenklappe durch Schäden im Endothel aufgrund mechanischer Beanspruchung oder verminderter Schubspannung initiiert (Freeman und Otto, 2005). Eine bikuspidale Aortenklappe verdeutlicht diesen Vorgang. Die höhere Inzidenz und das frühere Auftreten einer AS im Vergleich zu trikuspiden Aortenklappen ist eine Folge der abweichenden Klappen­geometrie. Es resultieren höhere mechanische Einwirkungen an den beiden Taschen, die den Initiierungsprozess der AS beschleunigen (Huntley et al., 2018).

Als Konsequenz der endothelialen Schädigungen können fokale extrazelluläre Lipidablagerungen in der Intima der Klappentaschen beobachtet werden. Dabei handelt es sich vergleichbar der Atherosklerose vornehmlich um die Apolipoproteine B und (a) des Low Density Lipoproteins (LDL) und Lipoproteins (a) sowie um das Apolipoprotein E (O'Brien et al., 1996). Nazarzadeh et al. (2020) konnten den Zusammenhang zwischen einer Exposition mit hohen LDL-Blutspiegeln und der Progression der AS aufzeigen. In der Herzklappe oxidiert das abgelagerte LDL und löst eine lokale Inflammation aus. Als Resultat entstehen entzündliche Infiltrate in der Herzklappe, die vorwiegend aus Makrophagen und T-Lymphozyten bestehen (Mohty et al., 2008). Aktivierte T-Lymphozyten sezernieren Zytokine wie den Transforming Growth Factor β 1 oder das Interleukin 1β (Jian et al., 2003; Kaden et al., 2003). Darüber hinaus findet sich in der sklerotischen Läsion eine Überexpression von Matrix-Metalloproteasen und Tenascin C, welche eine Kalzifikation und Mineralisation fördern (Jian et al., 2001). Auch die Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten trägt zur Pathogenese bei. Durch die Expression von α -Actin, Vimentin und Desmin erlangen sie Eigenschaften von glatten Muskelzellen (Olsson et al., 1994b).

Mit der Krankheitsentstehung einher geht die Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems. Sklerosierte Aortenklappen weisen einen erhöhten Anteil des Angiotensin-konvertierenden-Enzyms (ACE) und Angiotensins II auf. Diese sind vorwiegend extrazellulär und in Verbindung mit abgelagerten LDL-Partikeln lokalisiert. Das Angiotensin II weist zahlreiche proliferative Effekte auf, welche die Pathogenese der AS bekräftigen. Dazu zählen eine Chemotaxis für Monozyten mit einhergehender Akkumulation von Makrophagen, eine verstärkte Aufnahme von LDL und die Rekrutierung

glatter Muskelzellen sowie eine Abnahme des Makrophagen-Cholesterin-Effluxes und des intrinsisch fibrinolytischen Systems (O'Brien et al., 2002).

Als finales Resultat der oben beschriebenen Pathomechanismen setzen Umbauprozesse der extrazellulären Matrix mit lokalen Kalzifikationen ein. Auf Basis einer Aortenklappensklerose mit normwertigen Blutflussparametern über der Klappe entwickelt sich bei zunehmender Verkalkung kontinuierlich das Krankheitsbild der AS. Die Verkalkungsprozesse führen zu einer Verdickung der Taschenklappe, welche bei zunehmender Rigidität mit massiver Obstruktion des Blutflusses stenosiert (Freeman und Otto, 2005).

Analog zur Pathogenese sind die Risikofaktoren der AS teilweise vergleichbar mit denen der Atherosklerose. Dabei sind Rauchen, Hypertension und Hyperlipidämie mit beiden Krankheitsbildern assoziiert (Thanassoulis et al., 2010). Dies trägt dazu bei, dass bei vielen von einer AS betroffenen Patienten eine Assoziation mit einer koronaren Herzkrankheit (KHK) zu sehen ist, welche mit einer schlechteren Prognose einhergeht (Rosenhek et al., 2004).

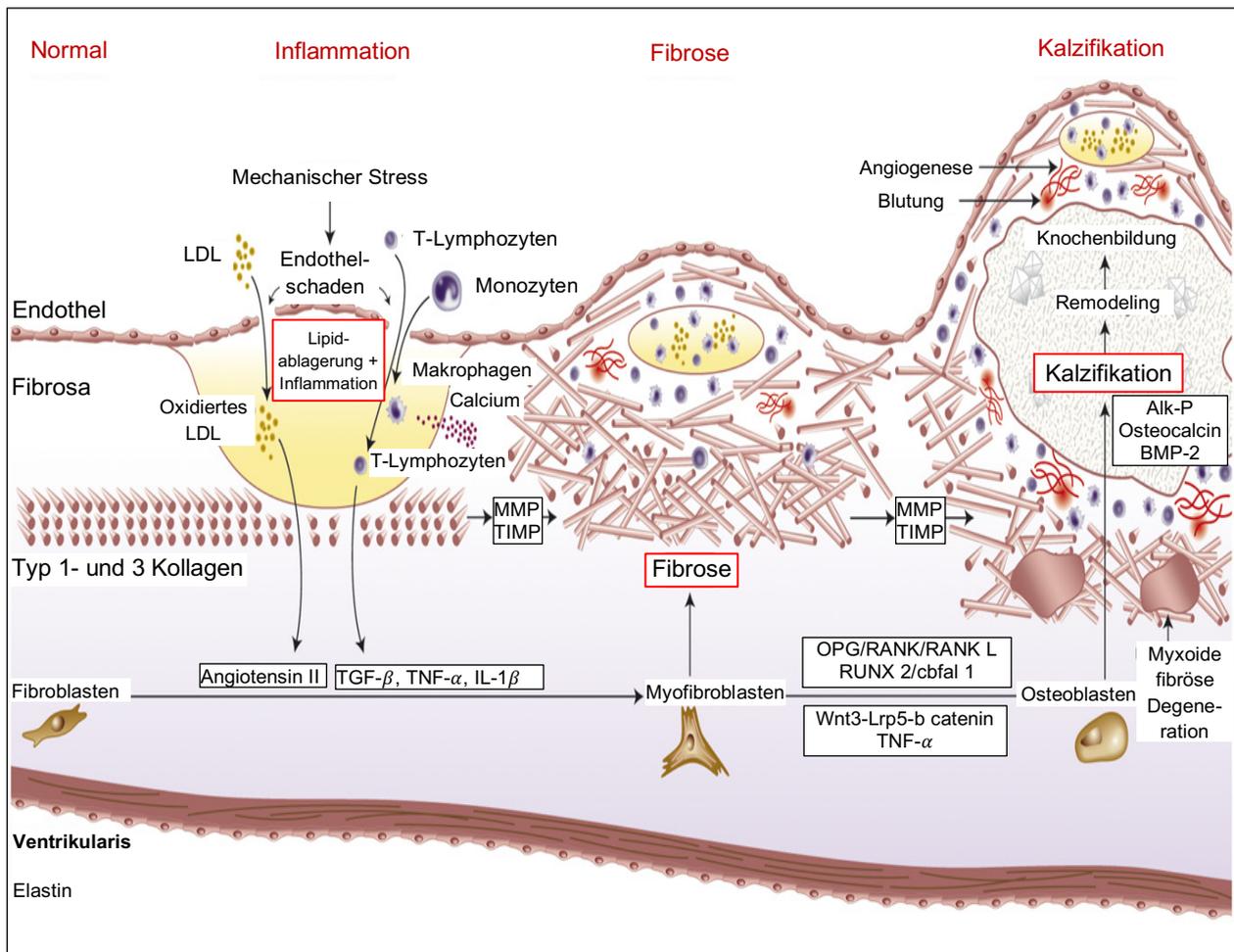


Abb. 1: Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose (modifiziert nach Dweck et al., 2012)

Die Abbildung zeigt die Faktoren der Krankheitsentstehung. Mechanischer Stress führt zu Schäden im Endothel. Es resultieren Lipidablagerungen mit oxidiertem LDL und inflammatorische Infiltrate aus T-Lymphozyten und Makrophagen. Weiterhin sind Angiotensin II aus dem Renin-Angiotenin-System und die Umwandlung von Fibroblasten über Myofibroblasten zu Osteoblasten beteiligt. Über das Zwischenstadium der Fibrose findet eine Kalzifikation und ein Remodeling der Aortenklappe mit ähnlichen Prozessen der Knochenbildung statt. Das Ergebnis ist eine verdickte und stenosierte Aortenklappe.

Alk-P:	Alkalische Phosphatase
BMP-2:	Knochenmorphogenetisches Protein 2
IL-1 β :	Interleukin-1 β
LDL:	Low-Density-Lipoprotein
MMP:	Matrix-Metalloproteasen
OPG:	Osteoprotegerin
RANK:	Receptor Activator of NF- κ B
RANK-L:	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
TGF- β :	Transforming Growth Factor- β
TIMP:	Matrix-Metalloprotease-Inhibitoren
TNF- α :	Tumornekrosefaktor- α

1.1.3 Pathophysiologie

Das Krankheitsbild der AS ist durch eine kontinuierliche Obstruktion der Klappe mit Verkleinerung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) charakterisiert. Im Rahmen der seltenen rheumatischen Klappenerkrankung ist hierfür eine Fusion der Klappentaschen verantwortlich. Bei der häufigeren kalzifizierenden AS ist die Rigidität durch Kalkeinlagerungen ohne Fusion zu beobachten (Bonow et al., 2008). Die Verkleinerung der KÖF hat zur Folge, dass sich zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta ein wachsender Druckgradient (DG) aufbaut. Beide Parameter stehen in einem nicht-linearen Zusammenhang zueinander, der in Abbildung 2 aufgezeigt wird.

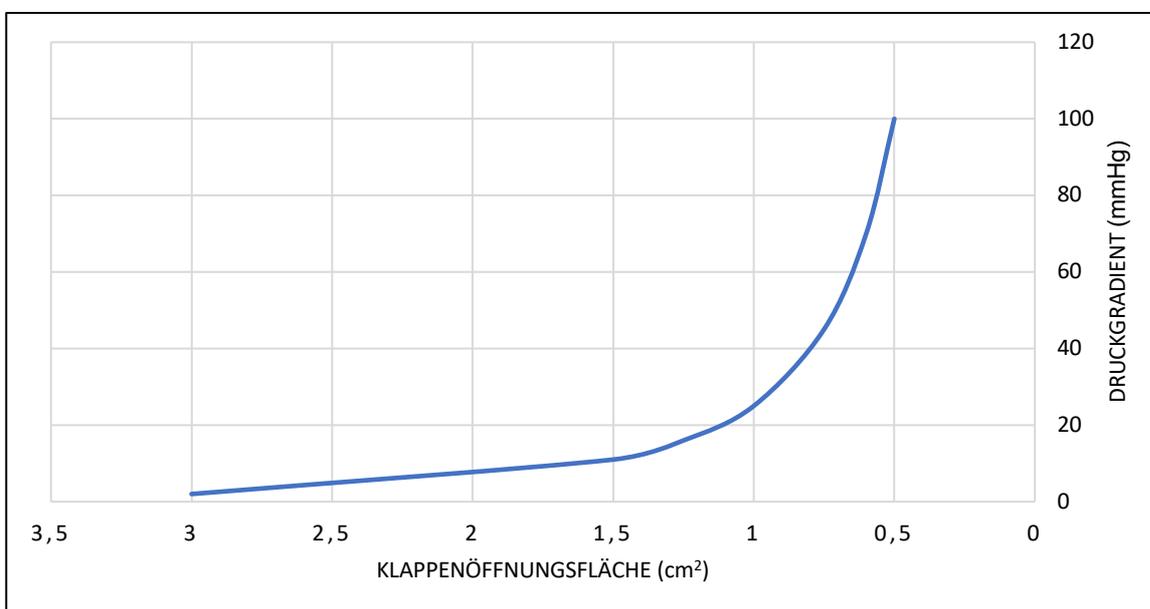


Abb. 2: Verhältnis der verminderten Klappenöffnungsfläche zum gesteigerten transvalvulären Druckgradienten bei der Aortenklappenstenose (modifiziert nach Carabello und Paulus, 2009)

Mit zunehmendem Druckgradienten steigt die Druckbelastung und damit die Nachlast, die der linke Ventrikel zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens überwinden muss. Zur Kompensation reagiert der linke Ventrikel mit einer konzentrischen Hypertrophie (Grossman et al., 1975). Dieser Mechanismus lässt sich anhand der Laplace-Gleichung nachvollziehen. Die Nachlast ist hierbei in einer gesteigerten Wandspannung abzulesen, verursacht durch einen erhöhten transmuralen Druck. Kompensatorisch steigert der linke

Ventrikel die Wanddicke, um der erhöhten Wandspannung entgegenzuwirken (Carabello und Paulus, 2009).

$$\text{Wandspannung} = \frac{\text{Transmurales Druck} * \text{Radius}}{(2 * \text{Wanddicke})}$$

Formel 1: Laplace-Gleichung (Carabello und Paulus, 2009).

Die Hypertrophie ermöglicht es meist für einen längeren Zeitraum, die systolische Funktion mit einer normwertigen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) aufrechtzuerhalten (Grossman et al., 1975). Sie schränkt jedoch den koronaren Blutfluss ein, verursacht eine diastolische Dysfunktion und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Gaasch et al., 1990; Levy et al., 1990). Letztlich verschlechtert sich auch die systolische Funktion im Rahmen maladaptiver Prozesse (Huber et al., 1981).

1.1.4 Klinik und Prognose

Durch progressive Adaptationsprozesse mit linksventrikulärer Hypertrophie kann die kardiale Funktion für einen längeren Zeitraum beibehalten werden (Grossman et al., 1975). Als Resultat ist bei Patienten mit AS in der Regel erst im Spätstadium eine klinische Symptomatik bemerkbar. Diese zeichnet sich durch Angina pectoris, Synkopen und der klinischen Manifestation einer Herzinsuffizienz aus (Iivanainen et al., 1996). Beeinflusst von Komorbiditäten lässt das Ausmaß der Stenose jedoch keine direkten Rückschlüsse auf die Schwere der Symptomatik zu (Otto et al., 1997). Während manche Patienten mit schwerer AS asymptomatisch bleiben, entwickeln andere mit moderater Stenose bereits Symptome. Die Entscheidung einer therapeutischen Notwendigkeit basiert hauptsächlich auf dem Vorhandensein einer klinischen Symptomatik und weniger auf der KÖF oder dem DG (Bonow et al., 2008).

Im Gegensatz zur guten Prognose in der asymptomatischen Phase verschlechtert sich diese mit dem Auftreten von Symptomen rapide (Kelly et al., 1988). So liegt die durchschnittliche Überlebenszeit ohne Therapie nach Auftreten einer Herzinsuffizienz bei zwei Jahren, im Falle von Synkopen bei drei Jahren und nach Auftreten einer Angina pectoris bei fünf Jahren (Holmes et al., 2012).

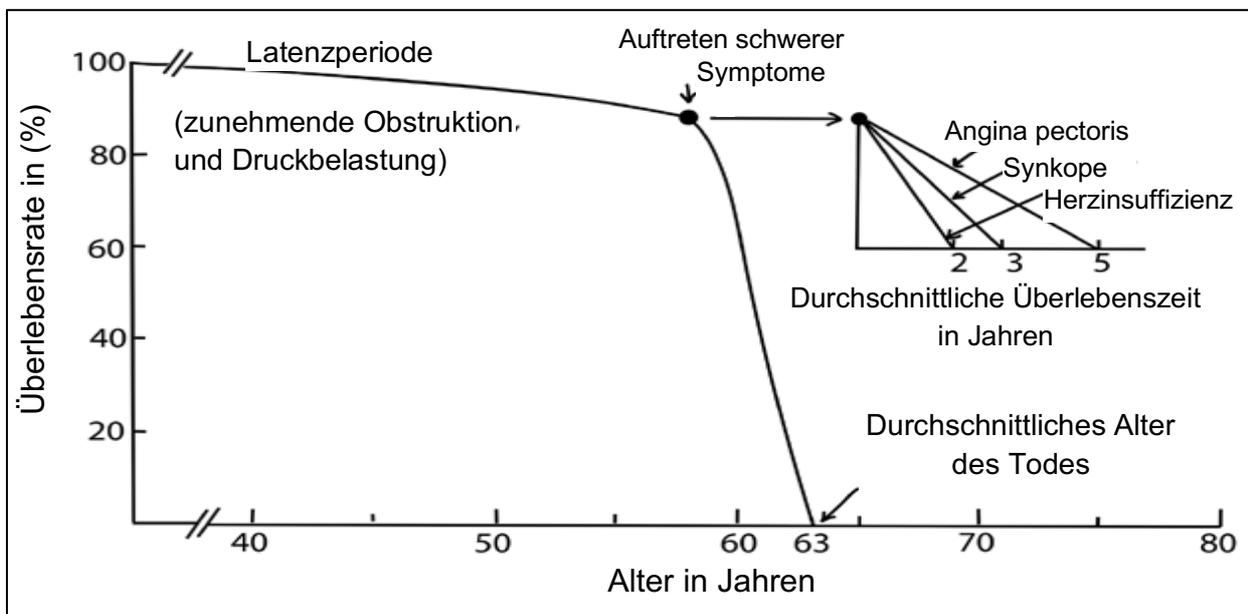


Abb. 3: Verlauf der Aortenklappenstenose beim Erwachsenen (modifiziert nach Braunwald, 2018)

Dargestellt ist die verhältnismäßig gute Überlebensrate in der Latenzperiode, in der sich das Herz an die zunehmende Druckbelastung durch Hypertrophie adaptieren kann. Sobald eine klinische Symptomatik auftritt, verschlechtert sich die Prognose rapide.

1.1.5 Diagnostik

Die klinische Symptomatik geht nicht nur mit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse einher, sie ist auch mit operativen Komplikationen und einer erhöhten perioperativen Mortalität assoziiert. Dahingehend ist eine frühe Diagnose in der asymptomatischen Phase anzustreben. Die Auskultation zur Entdeckung eines Herzgeräusches in der körperlichen Untersuchung kann dazu beitragen (Chiang et al., 2016).

Als diagnostischer Goldstandard ist der invasive Herzkatheter größtenteils durch die Echokardiographie abgelöst worden (Vahanian et al., 2022). Dabei ist als Pathologie eine kalzifizierte Klappe mit eingeschränkter Klappenöffnung zu beobachten. Die Stenose kann mithilfe des Dopplers quantifiziert werden. Aus der transvalvulär gemessenen Flussgeschwindigkeit (TFG) im Continuous-Wave-Doppler (CW-Doppler) kann mittels der Bernoulli-Gleichung der DG zwischen Aorta und linkem Ventrikel bestimmt werden (Holmes et al., 2012).

$$DG = 4 (TFG)^2$$

Formel 2: Bernoulli-Gleichung (Holmes et al., 2012)

Die KÖF kann direkt planimetrisch in der transösophagealen Echokardiografie (TEE) gemessen werden. Eine genauere Bestimmung ermöglicht allerdings die Kontinuitätsgleichung (Holmes et al., 2012). Hierbei kann die KÖF aus der TFG im CW-Doppler, der Geschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt (V1) im Pulsed-Wave-Doppler und dem Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (A1) berechnet werden (Chambers et al., 2016).

$$KÖF = \frac{A1 * V1}{TFG}$$

Formel 3: Kontinuitätsgleichung (Chambers et al., 2016)

Weiterhin ermöglicht die Echokardiographie die Bestimmung der linksventrikulären Funktion und Wanddicke. Die alleinige Quantifizierung der AS aus der KÖF weist einige Limitationen auf. Daher sollte sie immer im Zusammenhang mit der TFG, dem DG, der linksventrikulären Funktion und Wanddicke sowie dem Ausmaß der Kalzifikation und dem Blutdruck betrachtet werden (Baumgartner et al., 2017). Zur Angleichung der KÖF an die individuelle Körpergröße wird der KÖF-Index aus dem Verhältnis der KÖF zur Körperoberfläche gebildet (Holmes et al., 2012). Mithilfe der genannten Parameter kann der Schweregrad der Stenose wie folgt festgelegt werden:

Tab 1: Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose (modifiziert nach Baumgartner et al., 2009)

	Leicht	Mittelgradig	Schwer
Transvalvuläre Flussgeschwindigkeit (TFG) in m/s	2,6-2,9	3,0-4,0	> 4,0
Druckgradient (DG) in mmHg	< 20	20-40	> 40
Klappenöffnungsfläche (KÖF) in cm ²	> 1,5	1,0-1,5	< 1,0
Klappenöffnungsflächen-Index (KÖF-Index) in cm ² /m ²	> 0,85	0,60-0,85	< 0,60

Eine schwere AS ist demnach definiert als $TFG > 4,0$ m/s, $DG > 40$ mmHG, $KÖF < 1,0$ cm^2 und/oder $KÖF\text{-Index} < 0,6$ cm^2 / m^2 . Sobald die $TFG > 5,0$ m/s und/oder der mittlere $DG > 60$ mmHg beträgt, liegt eine sehr schwere AS vor (Nishimura et al., 2014).

Allerdings weisen bis zu 50 % der Patienten bei stark verminderter $KÖF < 1,0$ cm^2 gemäß einer schweren AS einen mittleren $DG < 40$ mmHg auf. Bedingt durch die starke Flussabhängigkeit des DG stellt ein verminderter Blutfluss über der Aortenklappe mit einem Schlagindex (SVi) von < 35 ml/m^2 den häufigsten Grund dieser Low-Gradient AS dar. Die Diskrepanz zwischen der $KÖF$ und dem DG bzw. des Blutflusses erschwert die Schweregradeinteilung und Interventionsindikation (Clavel et al., 2016). Oft ist der verminderte Blutfluss das Resultat einer verminderten LVEF < 50 %. Man spricht von einer klassischen Low-Flow-Low-Gradient-Aortenklappenstenose (LFLG-AS). Unter diesen Umständen ist zu beachten, dass leicht oder mittelgradig stenosierte Klappen gegebenenfalls nicht komplett öffnen. Dies führt zu einer funktionell kleinen $KÖF$ und pseudoschweren AS (Vahanian et al., 2012).

Zur Abgrenzung zu einer echten schweren AS dient eine Echokardiografie mit niedrig dosiertem Dobutamin. Während bei der echten schweren AS eine stärkere Zunahme des DG im Vergleich zur $KÖF$ zu beobachten ist, verhält es sich bei der pseudoschweren AS entgegengesetzt (Monin et al., 2003). Darüber hinaus ist es möglich, bei > 20 % Zunahme des Schlagvolumens eine Flussreserve zu diagnostizieren, welche mit einer besseren Prognose assoziiert ist (Baumgartner et al., 2017).

Liegt bei vermindertem SVi eine LVEF > 50 % vor, so wird dies als paradoxe LFLG-AS bezeichnet (Lancellotti et al., 2012). Meist liegt die Ursache in einem durch Hypertrophie verminderten linksventrikulären Volumen. Ähnlich der klassischen LFLG-AS ist hier die Diagnosestellung einer schweren AS verkompliziert. Von großer Wichtigkeit ist der Ausschluss möglicher Messfehler (Baumgartner et al., 2017). Weiterhin hat sich eine Computertomografie (CT) zur Evaluierung der Klappenverkalkung, welche stark mit dem Schweregrad der AS assoziiert ist, als hilfreich erwiesen (Clavel et al., 2013). Eine weitere, nicht seltene Entität der Low-Gradient AS geht mit einem normwertigen Schlagindex > 35 ml/m^2 einher (Minners et al., 2010). Meist weisen die Patienten in diesen Fällen jedoch nur eine moderate AS auf (Baumgartner et al., 2017).

1.1.6 Therapie

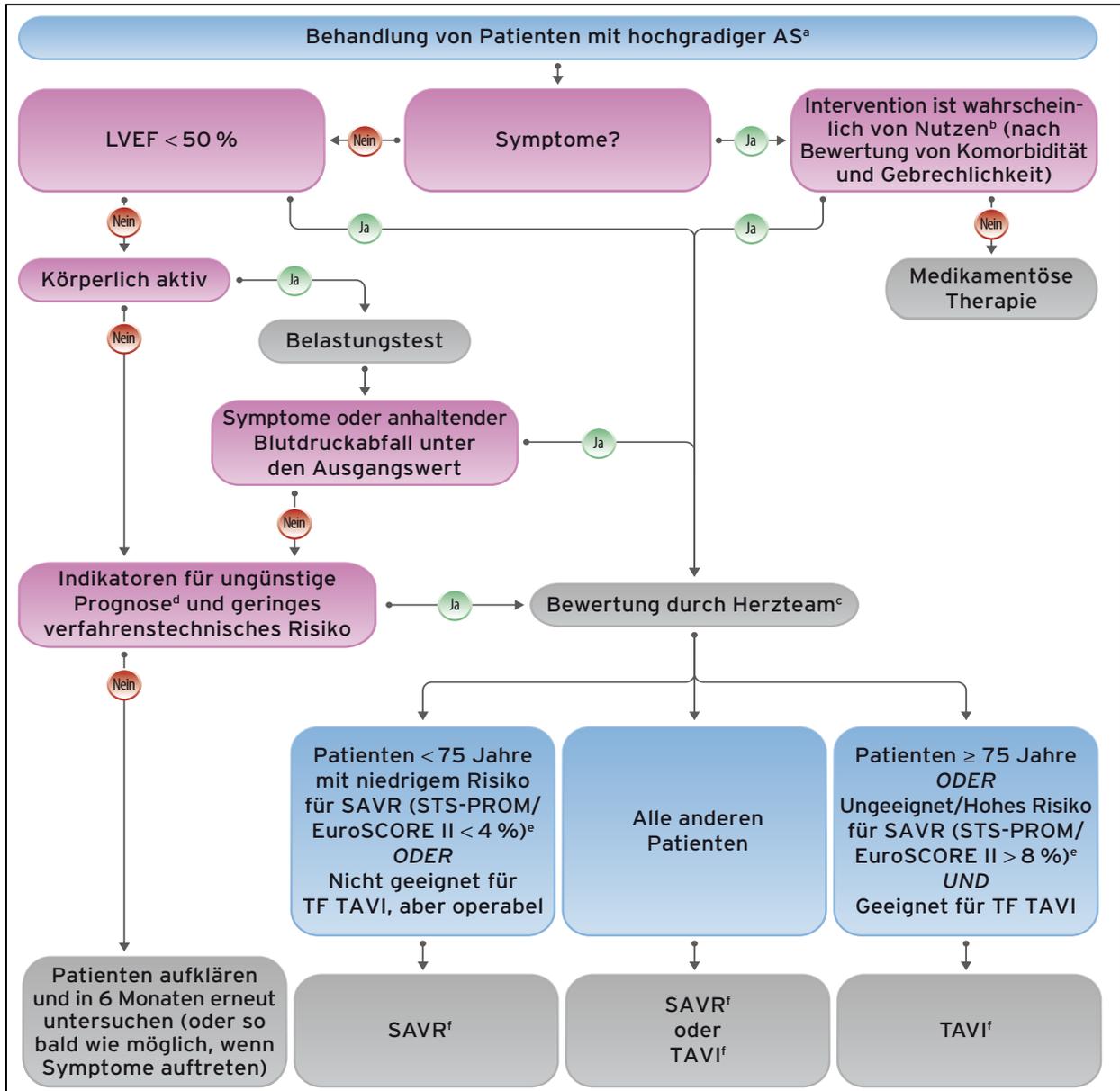


Abb. 4: Management der schweren Aortenklappenstenose (modifiziert nach Vahanian et al., 2022)

Auf der vorliegenden Abbildung ist ein Flussdiagramm zum schrittweisen Management der schweren AS dargestellt. Die therapeutischen Optionen umfassen hierbei abwartendes Offenhalten, einen konservativen Ansatz mit Medikamenten sowie den operativen (SAVR) oder interventionellen (TAVI) Aortenklappenersatz. Sie werden im Folgenden näher erklärt.

AS: Aortenklappenstenose

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

TF-TAVI: transfemorale TAVI

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenersatz

SAVR: Operativer Aortenklappenersatz

STS-PROM: Score der Society of Thoracic Surgeons zur Predicted Risk of Mortality

1.1.6.1 Konservative Therapie

Der konservative Ansatz besteht hauptsächlich in der medikamentösen Behandlung. Jedoch konnte bei keinem Medikament ein signifikanter Einfluss auf die Progression oder Prävention der Erkrankung gezeigt werden (Otto und Prendergast, 2014). Die mit der Atherosklerose vergleichbare Pathogenese ließ die Annahme entstehen, dass bei der AS ähnliche medikamentöse Ansätze wie bei der Atherosklerose hilfreich sein könnten. Jedoch konnte eine lipidsenkende Therapie mit Cholesterin-Synthese-Hemmern (CSE-Hemmern) in mehreren Studien keine Verlangsamung der Progression bewirken (Cowell et al., 2005; Rossebø et al., 2008; Teo et al., 2011). ACE-Hemmer konnten in einzelnen Studien einer linksventrikulären Hypertrophie entgegenwirken und zu einer hämodynamischen Verbesserung führen. Dies verdeutlichte sich in einer Reduktion des linksventrikulären endsystolischen Volumens und des N-Terminal Pro-Brain-Natriuretischen Peptids Typ B (nt-proBNP) (Bull et al., 2015; Dalsgaard et al., 2014). Aufgrund einer unzureichenden Datenlage kann jedoch zurzeit keine Empfehlung einer ACE-Hemmer-Gabe ausgesprochen werden. Dies ist auch bei der Verabreichung von Nitrat-Derivaten der Fall (Marquis-Gravel et al., 2016). Bei Patienten mit symptomatischer AS ohne Möglichkeit eines Klappenersatzes (KE) beschränkt sich die medikamentöse Therapie auf die Behandlung einer gegebenenfalls vorhandenen Herzinsuffizienz, Arrhythmie oder Hypertonie. Zur antikongestiven Therapie wird die Gabe von Digoxin, Diuretika, ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern empfohlen (Vahanian et al., 2012).

1.1.6.2 Ballonvalvuloplastie

Ein interventioneller Therapieansatz besteht in der 1986 vorgestellten Ballonvalvuloplastie (BV), bei der die stenosierte Klappe über einen kathetergeführten Ballon dilatiert wird (Cribier et al., 1986). Während dies in der pädiatrischen Behandlung einer AS eine noch praktizierte Therapie darstellt, ist der Einsatz bei älteren Patienten heutzutage deutlich limitierter (Vahanian et al., 2012). Dieser beschränkt sich zum einen auf den palliativen Einsatz bei Patienten, bei denen ein KE aufgrund von Komorbiditäten nicht realisierbar ist (Ben-Dor et al., 2010). Zum anderen kann mit der BV ein Zeitraum bis zum KE überbrückt werden, falls temporäre Kontraindikationen gegen einen sofortigen KE sprechen (Vahanian et al., 2022). So ist es möglich, einen Teil der Patienten mit einer klinischen oder hämodynamischen Instabilität so weit zu stabilisieren, dass sie aufgrund

des verbesserten Allgemeinzustandes einem KE unterzogen werden können und eine signifikant bessere postoperative Prognose erlangen (Doguet et al., 2010). Die hämodynamische Verbesserung nach alleiniger BV tritt meist nur kurzfristig und für wenige Monate auf. Es kann zu Restenosen kommen, denn die Pathologie der Klappe wird nicht beseitigt (Ben-Dor et al., 2013). Somit ist keine langfristige Verbesserung der Prognose zu erreichen. Die Überlebensrate nach einem Jahr beträgt 55 %, nach zwei Jahren 35 % und nach drei Jahren 23 %, wobei 70 % aller Tode kardialer Genese sind (Otto et al., 1994). Weiterhin ist der Eingriff mit wesentlichen Komplikationen verbunden, sodass die kumulative Mortalität nach 30 Tagen bei 14 % liegt (NHBLI Ballon Valvuloplasty Registry, 1991).

Zusammengefasst ist der Erfolg des Einsatzes von Medikamenten ebenso wie der einer BV einem KE unterlegen. Bei einer schweren symptomatischen AS ist der KE die einzige effektive Behandlung (Kang et al., 2020).

1.1.6.3 Operativer Klappenersatz

Beim Aortenklappenersatz stellt der operative Klappenersatz (SAVR) den etablierten therapeutischen Standard dar (Grube et al., 2006). Er ist mit einer Verbesserung der Symptome und einer Erhöhung der Überlebensrate verbunden (Hamm et al., 2014).

Der Eingriff wird traditionell mittels medianer Sternotomie unter Verwendung einer Kardioplegie und Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt. Zunehmend werden auch weniger invasive Varianten der Sternotomie (obere oder untere Hemisternotomie) durchgeführt. Ein kleinerer Zugangsweg führt zu einer verminderten Aktivierung der inflammatorischen Kaskade und schnelleren Erholungszeit. Eine Kardioplegie und HLM sind allerdings weiterhin notwendig (Rosengart et al., 2008; Van Praet et al., 2020). Bei jungen Patienten werden größtenteils mechanische Herzklappen mit einer guten, langfristigen Haltbarkeit trotz notwendiger Antikoagulation eingesetzt (Holmes et al., 2012). Tendenziell kommen jedoch als Folge des erhöhten Blutungsrisikos bei oraler Antikoagulation und der Möglichkeit einer interventionellen „Valve-in-Valve“-Implantation zunehmend biologische Herzklappen zum Einsatz (Chakravarty et al., 2019). Seltener wird ein Homograft (menschliche Spenderklappe) oder Autograft (patienteneigene Pulmonalklappe) eingesetzt (lung et al., 2003).

Die Mortalitäts- und Morbiditätsraten des isolierten SAVR sind in den letzten Jahren signifikant gesunken. Einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität ist dies auch bei Patienten im höheren Lebensalter > 80 Jahren zu beobachten (Brown et al., 2009). Durch Fortschritte im perioperativen Management und einer höheren Lebenserwartung wird eine zunehmende Anzahl an Patienten einem SAVR zugeführt, der in der Vergangenheit noch als kontraindiziert bewertet wurde (Di Eusanio et al., 2011).

Dennoch können in der klinischen Praxis mindestens 30 % der Patienten mit symptomatischer schwerer AS dem SAVR nicht zugeführt werden, obwohl dieser die Therapie der Wahl darstellt (Leon et al., 2010). Dies ist im Wesentlichen auf erhöhtes Alter, linksventrikuläre Dysfunktion, Komorbiditäten oder den Willen des Patienten zurückzuführen (Bach et al., 2009; Jung et al., 2005). Für lange Zeit stellte die BV der Aortenklappe mit palliativem Charakter die einzige Alternative bei inoperablen Patienten mit einer sich ergebenden Mortalitätsrate von 50 % nach einem Jahr dar (Hamm et al., 2013; Popma et al., 2014). Dies änderte sich mit der Einführung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes, dessen Entwicklung die therapeutischen Möglichkeiten grundlegend erweiterte (Cribier et al., 2004, Himbert et al., 2009).

1.1.6.4 Interventioneller Klappenersatz

Im Jahre 2002 ist die erste erfolgreiche Durchführung einer perkutanen kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) bei einem Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS beschrieben worden. Ein SAVR kam aufgrund zahlreicher Komorbiditäten inklusive kardiogenem Schock nicht in Frage. Für die TAVI wurde ein antegrader Zugang über die rechte Vena femoralis gewählt. Im rechten Vorhof erfolgte ein transseptaler Zugang in den linken Vorhof und über den linken Ventrikel zur stenosierten Aortenklappe. Es erfolgte das Einbringen einer ballonexpandierbaren Aortenklappe. Diese bestand aus drei Taschen aus Rinderperikard, welche in einen 14mm langen Stent eingebracht waren. Bei Ballonexpansion verdrängte der Stent die native Aortenklappe und nutzte die Verkalkung als Basis zur Verankerung. Eine Kardioplegie war nicht erforderlich (Cribier et al., 2002). Als weiterer Schritt zur von Cribier et al. (2002) verwendeten ballonexpandierbaren Aortenklappe wurde 2004 die erste selbstexpandierbare Aortenklappe erfolgreich in einem Menschen implantiert. Diese bioprothetische Klappe bestand aus Rinderperikardgewebe, umgeben von einem

selbstexpandierenden Nitinolstent (Grube et al., 2005). Heutzutage finden zahlreiche weiter- oder neuentwickelte Klappen von verschiedenen Herstellern Verwendung. In dieser Studie wurden überwiegend die Edwards Sapien 3 mit Ballonexpansion sowie die Medtronic Evolut R Prothese mit einem selbstexpandierenden Mechanismus verwendet.

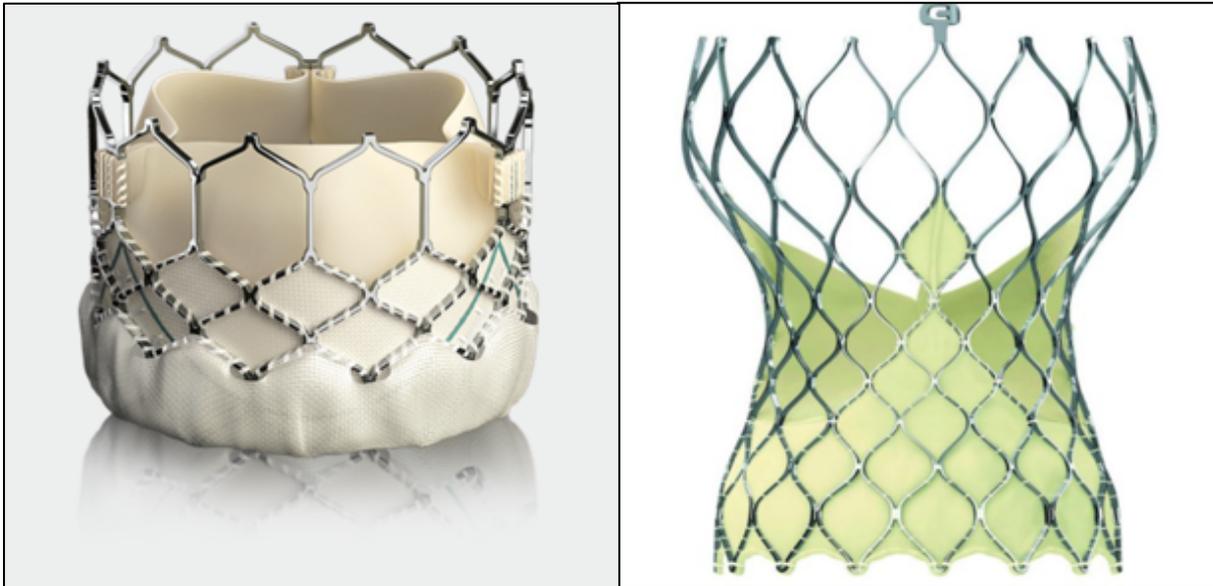


Abb. 5: Edwards Sapien 3 (links) und Medtronic Evolut R (rechts)

Auf der linken Seite ist die Edwards Sapien 3 abgebildet, welche über der Aortenklappe mittels eines Ballons expandiert wird. Auf der rechten Seite ist die Medtronic Evolut R zu sehen, welche sich an Ort und Stelle selber entfaltet. Diese beiden Klappen nehmen den größten Anteil der verwendeten Klappenprothesen dieser Studie ein.

Quelle: Edwards Lifesciences, 2020:
Edwards Sapien 3. <https://www.Edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapien-3>
(Zugriffsdatum: 31.09.2020)

Quelle: Medtronic, 2020: Medtronic EvolutR.
<https://www.medtronic.com/de-de/patienten/produkte-therapien/heart-valve-repair-replacement/cg-future-ring-band1.html>
(Zugriffsdatum: 31.09.2020)

Im Jahre 2005 ist die erste erfolgreiche TAVI über einen arteriellen retrograden Zugang in einem Fallbericht beschrieben worden. Ein zuvor durchgeführter antegrader Zugang führte zu einer pulslosen elektrischen Aktivität mit Notwendigkeit einer Reanimation, sodass im Anschluss ein Zugang über die Iliakalarterien gewählt wurde (Hanzel et al., 2005). In Folgestudien konnte sich der arterielle Zugang als sicher erweisen (Webb et al., 2006). Weiterhin zeigten Lichtenstein et al. (2006), dass ein transapikaler Zugang bei Patienten ohne adäquate Zugangsgefäße sicher und effektiv durchzuführen ist. Mittlerweile sind ein transfemoraler, transapikaler, transaxillärer und transaortaler Zugang

für die Intervention zugelassen, wobei zu 90 % ein arterieller transfemoraler Zugang Verwendung findet. Er ermöglicht als einziger eine komplett perkutane Intervention ohne chirurgischen Zugang. Weiterhin unterstützen perkutane Verschlussysteme wie ProGlide oder Prostar den Verschluss des Zugangsgefäßes gegen Ende der Intervention ohne das Erfordernis einer chirurgischen Intervention (Malaisrie et al., 2016). Darüber hinaus ist der Eingriff in Lokalanästhesie und leichter Sedierung durchführbar. Dies beugt hämodynamischen Instabilitäten vor und führt zu kürzeren Genesungszeiten (Behan et al., 2008). Die genaue Erläuterung des Ablaufes einer TAVI-Prozedur erfolgt im Kapitel Methodik.

Zunächst beschränkte sich der Einsatz der TAVI auf inoperable Patienten mit hohem operativem Risiko als Alternative zur konservativen Therapie bzw. BV. In diesem Patientenkollektiv konnten TAVI-Eingriffe eine signifikante Abnahme der Ein-Jahres-Mortalität (30,7 % vs. 50,7 %, $p = < 0,001$) im Vergleich zu konservativen Maßnahmen erzielen (Leon et al., 2010). Zudem bewirkten sie eine hämodynamische und klinische Verbesserung (Grube et al., 2006). Auch im Vergleich zum operativen Standard zeigte die TAVI eine vergleichbare Prognose (Smith et al., 2011). Seitdem erfuhr die Maßnahme eine deutliche Zunahme bei der Therapie von Hochrisiko-Patienten mit schwerer symptomatischer AS (Leon et al., 2010). Heute stellt sie in diesem Patientenkollektiv eine gut etablierte Therapieoption dar (Del Val et al., 2019).

Mit zunehmender Erfahrung der Operateure und einer Verbesserung des technischen Equipments weitete man die Indikation „off-label“ immer weiter auf Patienten aus, die vorher einer Operation zugeführt wurden (Leon et al., 2016). Diese hatten ein niedrigeres operatives Risiko als es in der ursprünglichen CE-Zulassung für das Verfahren spezifiziert worden war (Piazza et al., 2013). Dabei erwies sich die TAVI nicht nur bei Patienten mit intermediärem Risiko im Vergleich zu operativen Klappeneingriffen als vergleichbar. (Leon et al., 2016; Piazza et al., 2013). Auch bei Patienten mit niedrigem Risiko zeigte die TAVI sowohl mit Ballonexpansion als auch mit Selbstexpansion hinsichtlich Mortalität und Schlaganfallraten ähnliche oder sogar bessere Ergebnisse (Mack et al., 2019; Popma et al., 2019). Mit einer immer größer werdenden Unabhängigkeit der TAVI von den Risikoprofilen der Patienten ist in Zukunft eine exponentielle Zunahme der TAVI-Eingriffe

zu erwarten (Sinning und Grube, 2015). Schon heute verzeichnet die TAVI-Prozedur einen jährlichen Zuwachs von 40 % (Del Val et al., 2019).

Im fünfjährigen Follow-up wies die TAVI im Vergleich zum SAVR ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Inzidenz von Schlaganfällen auf. Allerdings waren paravalvuläre Regurgitationen (PVR) jeglichen Schweregrades, wiederholte Hospitalisierungen und ein erneuter Eingriff an der Aortenklappe in der TAVI-Gruppe häufiger zu beobachten (Makkar et al., 2020). Dabei sind mittelgradige und schwere PVRs mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Thourani et al., 2016). Die Frage der Haltbarkeit ist entscheidend bei der Erwägung, eine TAVI bei jüngeren Patienten zu verwenden, die mit längerer Lebenserwartung gegenwärtig einem operativen Eingriff unterzogen werden. Dabei sind neben PVRs auch langfristige Daten zu Endokarditiden, Thrombosen, strukturellem Versagen, Embolisationen und Prothesenkompression von entscheidendem Interesse (Sinning und Grube, 2015). Die Datenlage diesbezüglich ist stark begrenzt, nicht zuletzt aufgrund der hohen Mortalität bei Hochrisiko-Patienten zu Beginn der TAVI. Es sind daher weitere Studien indiziert, die vor allem auf der Grundlage des Einsatzes von Prothesen der neueren Generation die Frage der Haltbarkeit beantworten sollen (Del Val et al., 2019). In den letzten Jahren sind in dem Feld der kathetergestützten Aortenklappenimplantation zahlreiche technische Weiterentwicklungen erfolgt, die zu Herzklappen der neueren Generation geführt haben. Diese sind in der Lage, einige der initialen Komplikationen wie Gefäßverletzungen zu minimieren und damit die Sicherheit und Prognose des Eingriffs zu verbessern. Als Resultat verzeichnen aktuelle Studien die niedrigsten Mortalitätsraten nach 30 Tagen (< 3 %), wobei neben neueren und kleineren Kathetersystemen auch ein besseres Screening und die zunehmende Erfahrung der Operateure eine Rolle spielt (Del Val et al., 2019; Genereux et al., 2012b).

Nichtsdestotrotz sind mit der Intervention assoziierte Komplikationen von insbesondere kardiovaskulärer Genese weiterhin in niedriger, jedoch bedeutsamer Zahl zu beobachten. Den größten Anteil verzeichnen Blutungsvorfälle (Kochman et al., 2016). Häufig sind diese auf nicht ausreichende Hämostase im Bereich der Zugangsstelle der großlumigen Katheter an den Gefäßen im Rahmen der Intervention zurückzuführen (Genereux et al., 2012b). Zudem werden nicht selten postinterventionelle Blutungen mit der Notwendigkeit einer Bluttransfusion ohne Verbindung zur Intervention beobachtet, die vor allem

gastrointestinaler und urogenitaler Genese sind (Genereux et al., 2011). Die Blutungen können anhand des standardisierten Valve Academic Research Consortiums 2 (VARC-2) in leicht, schwer und lebensbedrohlich eingeteilt werden (Kappetein et al., 2013). Es erfolgt eine nähere Erläuterung im Kapitel Methodik. In der von Genereux et al. (2012a) veröffentlichten Metaanalyse mit 3519 Patienten aus 16 Studien waren Blutungen die meist genannte TAVI-assoziierte Komplikation. Für schwere Blutungen wurde insgesamt eine Inzidenz von 22,3 % und für lebensbedrohliche Blutungen eine Inzidenz von 15,6 % bestimmt. Aufgrund ihres häufigen Auftretens und der mit ihnen verbundenen schlechten Prognose sind sie ein nicht zu vernachlässigender limitierender Faktor des Eingriffs (Navarese et al., 2021). Durch akute Anämien und hämodynamische Instabilitäten führen Blutungen über verlängerte Ischämiezeiten und Hypotensionen zu Endorganschäden (Kochman et al., 2016). Als Folge sind Blutungen nach einer TAVI ebenso wie periprozedurale Blutverluste mit einer erhöhten Mortalität nach 30 Tagen und einem Jahr assoziiert (Stortecky et al., 2015). Dabei erhöhen schwere und lebensbedrohliche Blutungen bezogen auf die 30-Tage Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne Blutungen diese um das bis zu 4-fache (Wang et al., 2017). Aus ökonomischer Sicht bedeuten Blutungen zudem eine signifikante Erhöhung der Gesundheitskosten (Arnold et al., 2014).

Des Weiteren sind Gefäßverletzungen (GV) als häufige kardiovaskuläre Komplikation nach einer TAVI zu nennen. Sie treten bei insgesamt 11,9 % der Patienten auf (Genereux et al., 2012a). Im Vergleich zum SAVR sind GV bei TAVI-Eingriffen häufiger zu beobachten, während schwere Blutungen häufiger beim SAVR auftreten (Smith et al., 2011). Besonders Patienten mit transfemoralem Zugang sind gefährdet, GV zu erleiden (Wenaweser et al., 2011). Die Komplikationen reichen von kleinen GV ohne klinische Signifikanz bis hin zu lebensgefährlichen Gefäßokklusionen und Dissektionen (Kahlert et al., 2009). Schwere GV werden durch das Verhältnis von Schleuse zu Femoralarterie, der Kalzifikation der Femoralarterie sowie der Erfahrung des Krankenhauses beeinflusst (Hayashida et al., 2011). Bei 60 % der Patienten mit schweren GV werden ebenfalls schwere Blutungen diagnostiziert (Genereux et al., 2012b). Diese Assoziation ist überwiegend auf das Versagen des Verschlusssystems sowie auf Dissektionen oder Rupturen des Gefäßes zurückzuführen. Aufgrund fehlender Standardisierung hängt die Therapie von der Art der Komplikation und der Erfahrung des Operateurs ab. Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen konservative Maßnahmen mit manueller

Kompression und Protamin sowie endovaskuläre und operative Eingriffe (Sedaghat et al., 2016). Analog zur Prognose bei Blutungen sind auch GV mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert (Genereux et al., 2012b; Steinvil et al., 2015).

Weiterhin bergen TAVI-Eingriffe die Gefahr zerebraler Ischämien (Kodali et al., 2012). In der Magnet-Resonanz-Tomografie sind klinisch inapparente zerebrale Läsionen bei etwa 80 % der Patienten nach einer TAVI feststellbar, deren klinische Bedeutung noch unklar ist (Kahlert et al., 2010). Die Läsionen sind meist multipel in beiden Hemisphären zu finden, was auf einen embolischen Ursprung schließen lässt (Rodés-Cabau et al., 2011). Zudem ist das Auftreten mit dem Zeitpunkt der Klappenimplantation assoziiert, sodass eine Beteiligung der mechanischen Einwirkung des Katheters mit Manipulation der kalzifizierten Aortenklappe anzunehmen ist (Kahlert et al., 2012). Eine kleinere KÖF und ein größerer DG stellen dabei ein präprozedurales Risiko für zerebrale Ischämien dar (Miller et al., 2012). Darüber hinaus wird eine Thrombogenität durch Aktivierung der Gerinnung bei Gefäßverletzungen sowie Kontakt zu künstlichen Oberflächen und Flussturbulenzen begünstigt (Sun et al., 2009). Ein klinisch apparenter schwerer Schlaganfall trat bei Genereux et al. (2012a) bei 3,2 % der Patienten auf. In der multivariaten Analyse stellen periprozedurale Schlaganfälle einen signifikanten Risikofaktor hinsichtlich der Mortalität dar (Tamburino et al., 2011). Dementsprechend wird zur Thromboseprophylaxe eine routinemäßige Gabe von Heparin zu Beginn des Eingriffs empfohlen. Um das bei TAVI-Eingriffen omnipräsente Blutungsrisiko zu mindern, besteht die Möglichkeit, die Antikoagulation gegen Ende der Intervention zu antagonisieren. Zu diesem Zweck wird die Gabe von Protamin als Antidot zu Heparin empfohlen (Holmes et al., 2012). Es erfolgt eine nähere Erläuterung im Kapitel Protamin.

Ferner ist zu beachten, dass die Prozedur durch die Prothese oder den verkalkten Klappenannulus mechanischen Druck auf das Leitungssystem des Herzens auswirken kann. Anomalien der elektrischen Herzaktivität und die Notwendigkeit eines Schrittmachers können die Folge sein (Bleiziffer et al., 2010). Letztlich treten Myokardinfarkte (MI), Niereninsuffizienzen und der Tod als schwerwiegende Komplikationen der Intervention auf (Smith et al., 2011). Die Häufigkeit einer schwerwiegenden Komplikation liegt 30 Tage nach Intervention zwischen 20 % und 40 % (Holmes et al., 2012).

1.1.6.5 Auswahl eines Verfahrens zum Aortenklappenersatz

Die AS stellt die häufigste Indikation einer Klappenintervention dar (Clavel et al., 2016). Generell ist bei symptomatischen Patienten mit schwerer AS eine frühe Intervention geboten, da der Ersatz der Aortenklappe die einzige effektive Maßnahme darstellt, um die ungünstige Prognose beim Auftreten von Symptomen zu verbessern. Solange der mittlere DG ≥ 40 mmHg beträgt, gibt es keine Untergrenze der LVEF, die gegen einen Eingriff spricht (Vahanian et al., 2012). Die Indikation zum interventionellen oder operativen KE besteht zunächst bei symptomatischen Patienten mit schwerer high-gradient AS (mittlerer DG ≥ 40 mmHg oder TFG $\geq 4,0$ m/s). Bei Patienten mit schwerer symptomatischer LFLG-AS ist eine Intervention indiziert, wenn gleichzeitig eine reduzierte LVEF und der Nachweis einer Flussreserve unter Ausschluss einer pseudoschweren AS vorliegt. Weiterhin sollte bei Patienten mit schwerer symptomatischer LFLG-AS ein Eingriff bei normaler LVEF und sorgfältiger Bestätigung der schweren AS oder reduzierter LVEF ohne Flussreserve erwogen werden, insbesondere wenn der CT-Calcium-Score eine schwere AS bestätigt. Kontraindikationen stellen Komorbiditäten dar, die eine Überlebenszeit unter einem Jahr suggerieren oder wenn der Eingriff aufgrund eines hohen Lebensalters oder von Komorbiditäten keine Verbesserung der Lebensqualität oder der Überlebenswahrscheinlichkeit verspricht (Vahanian et al., 2022).

Aortenklappeninterventionen sollten nur von einem Herzteam der Herzklappen-Zentren in strukturierter Zusammenarbeit der kardiologischen als auch herzchirurgischen Abteilung durchgeführt werden. Die Wahl der Intervention muss anhand einer sorgfältigen individuellen Evaluierung der technischen Eignung sowie der Abwägung von Nutzen und Risiken jeder Modalität erfolgen. Darüber hinaus müssen die lokal verfügbare Expertise und die Ergebnisse für die betreffende Intervention berücksichtigt werden (Vahanian et al., 2022). Der Score der Society of Thoracic Surgeons zur Predicted Risk of Mortality (STS-PROM) und der EuroSCORE II unterstützen das Herzteam bei der Entscheidungsfindung durch die Einschätzung des operativen Risikos (Arangalage et al., 2014). Abbildung 6 veranschaulicht, welche technischen, anatomischen und klinischen Aspekte das Herzteam zur Entscheidungsfindung heranzieht.

	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
Klinische Charakteristika		
STS/EuroSCORE II < 4% (logistischer EuroSCORE I < 10%) ^a		+
STS/EuroSCORE II ≥ 4% (logistischer EuroSCORE I ≥ 10%) ^a	+	
Schwere Komorbidität vorhanden (nicht adäquat im Score berücksichtigt)	+	
Alter < 75 Jahre		+
Alter ≥ 75 Jahre	+	
Früherer herzchirurgischer Eingriff	+	
Gebrechlichkeit ^b	+	
Eingeschränkte Mobilität und Umstände, die den Rehabilitationsprozess nach dem Eingriff beeinträchtigen können	+	
Verdacht auf Endokarditis		+
Anatomische und technische Aspekte		
Günstiger Zugang für eine transfemorale TAVI	+	
Ungünstiger Zugang (jeglicher) für eine TAVI		+
Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung	+	
Porzellanaorta	+	
Vorhandensein intakter koronarer Bypassgrafts, die durch eine Sternotomie gefährdet sind	+	
Patienten-Prothesen mismatch wird erwartet	+	
Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose	+	
Geringer Abstand zwischen Koronarostien und Aortenklappen-Annulus		+
Größe des Aortenklappen-Annulus out of range für eine TAVI		+
Aortenwurzel-Morphologie ungünstig für eine TAVI		+
Klappenmorphologie (bikuspid, Kalzifizierungsgrad und -muster) ungünstig für eine TAVI		+
Thromben in der Aorta oder dem LV vorhanden		+
Herzerkrankungen zusätzlich zur Aortenstenose, für die eine gleichzeitige Intervention in Betracht zu ziehen sind		
Schwere KHK, die Revaskularisation mittels ACB-OP erfordert		+
Schwere primäre Mitralklappenerkrankung, die operativ behandelt werden könnte		+
Schwere Trikuspidalklappenerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septumhypertrophie, die eine Myektomie erfordert		+

Abb. 6: Aspekte im Entscheidungsprozess, ob TAVI oder SAVR bei Patienten mit Aortenklappenstenose (modifiziert nach Baumgartner et al., 2017)

TAVI: kathetergestützter Aortenklappenersatz SAVR: operativer Klappenersatz

STS: Society of Thoracic Surgeons

LV: linker Ventrikel

KHK: koronare Herzkrankheit

ACB: Aorto-Koronarer-Bypass

Das Management von asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS wird kontrovers diskutiert. Die Entscheidung zum KE sollte auf einem sorgfältigen Abwägen von Nutzen und Risiko beruhen (Vahanian et al., 2012). Indiziert ist eine Intervention (TAVI oder SAVR) bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS und systolischer LV-Dysfunktion (LVEF < 50 %), die keine andere Ursache hat. Die Indikation gilt auch für asymptomatische Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest, der eindeutig mit der AS zusammenhängende Belastungssymptome oder einen Abfall des Blutdrucks unter den Ausgangswert zeigt. Bei asymptomatischen Patienten mit normaler LVEF und keiner der oben genannten Auffälligkeiten im Belastungstest sollte eine Intervention erwogen werden, wenn das Verfahrensrisiko niedrig und einer der folgenden Befunde vorhanden ist:

- sehr schwere AS definiert durch TFG > 5 m/s oder mittlerer DG \geq 60mmHg
- schwere Klappenverkalkung und eine jährliche Progression der TFG um \geq 0,3 m/s
- deutlich erhöhter B-Typ Natriuretisches Peptid-Spiegel (> 3-fach über für Alter und Geschlecht korrigiertem Normbereich), bestätigt in wiederholten Messungen und ohne andere Erklärung)

Darüber hinaus ist ein SAVR bei Patienten mit schwerer AS indiziert, die sich einer Operation mit aortokoronarem Bypass (ACB) oder einer Operation der Aorta ascendens bzw. einer anderen Klappe unterziehen. Bei Patienten mit moderater AS, die sich einer ACB-Operation oder einer Operation der Aorta ascendens bzw. einer anderen Klappe unterziehen, sollte ein SAVR durch das Herzteam in Betracht gezogen werden (Vahanian et al., 2022)

1.2 Protamin

Im Rahmen einer TAVI erfolgt standardmäßig eine Antikoagulation in Form von unfractioniertem Heparin (UFH). Dabei wird eine Activated Clotting Time (ACT) von 300 Sekunden angestrebt (Holmes et al., 2012). Die Wirkung des Heparins ist abhängig von Antithrombin III (ATIII). Heparin bindet an Lysinreste des ATIII, welches in der Folge eine Konformationsänderung erfährt. Das Resultat ist eine effektivere und schnellere Bindung von ATIII an Thrombin, Faktor Xa sowie andere koagulatorische Enzyme, infolgedessen ihre prokoagulatorische Wirkung irreversibel gehemmt wird (Hirsh et al., 2008). Die resultierende antikoagulatorische Wirkung ist essentiell zur Prävention von interventionsbedingten Thrombosen und Embolisationen. Sie erhöht jedoch auch das ohnehin allgegenwärtige Risiko von Blutungen während des Eingriffs (Villablanca et al., 2017).

Zur Reduktion des hohen Blutungsrisikos besteht gegen Ende der Intervention die Möglichkeit der Gabe von Protamin mit der Einschränkung, dass dies bei Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko nicht empfohlen wird (Holmes et al., 2012; Ten Berg et al., 2021). Trotz des niedrigen therapeutischen Indexes stellt das in den USA seit 1939 zugelassene Protamin das gängige Antidot zu Heparin dar. Es bindet als Polykation an das Polyanion UFH, wodurch ein neutrales Molekül entsteht. So wird verhindert, dass Heparin an ATIII bindet und die antikoagulatorische Wirkung wird antagonisiert (Sokolowska et al., 2016). Die Dosis des Protamins hängt von der Dauer der letzten Heparin-Gabe und der Applikationsart (subkutan oder intravenös) ab. Das Verhältnis liegt bei etwa 1mg Protamin pro 100 Units verabreichtem Heparin, wobei eine maximale Dosis von 50mg nicht überschritten werden sollte (Dhakal et al., 2017). Die Halbwertszeit von Protamin liegt bei etwa fünf Minuten, sodass die Gefahr eines antikoagulatorischen Rebounds nach initialer Gabe zu beachten ist (Butterworth et al., 2002).

Bei der Applikation von Protamin kommt es vereinzelt zu schweren systemischen Nebenwirkungen wie Hypotension, nicht-kardiogenem Lungenödem oder pulmonaler Hypertonie (Kimmel et al., 2002). Ihr Auftreten ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Welsby et al., 2005). Das Risiko schwerer hämodynamischer Komplikationen kann durch eine langsame Applikation des Protamins jedoch vermindert werden (Wakefield et al., 1996). Darüber hinaus können Patienten eine anaphylaktische Reaktion

entwickeln. Da Protamin aus Lachssamenzellen gewonnen wird, sind zudem Patienten mit einer Fischallergie entsprechend gefährdet. Dem kann durch die Gabe von Kortikosteroiden und Antihistaminika vor der Protaminapplikation entgegengewirkt werden (Sergie et al., 2013).

In der Herzchirurgie wird Protamin bereits seit Jahrzehnten eingesetzt. Hier erfolgt bei Operationen mit HLM eine routinemäßige Gabe von Heparin zur Thromboseprophylaxe, welche am Ende des Eingriffs wieder antagonisiert wird (Wahba et al., 2020). In Verbindung mit TAVI-Eingriffen ist die Datenlage zu Protamin jedoch beschränkt. Es ist nicht gesichert, ob eine periprozedurale Gabe von Protamin zur Heparin-Antagonisierung einen signifikanten Einfluss auf Blutungskomplikationen hat und welche Auswirkungen dies auf das thrombotische Risiko mit sich bringt (Berg und Brouwer, 2020). Ohne standardisierte Richtlinien variiert daher der optionale Einsatz von Protamin bei TAVI-Eingriffen deutlich zwischen den einzelnen Krankenhäusern (Zbroński et al., 2021).

1.3 Fragestellung

Bei Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS kam die TAVI-Prozedur in den letzten Jahren zunehmend als geeignete Intervention zur Anwendung. Trotz technischer Weiterentwicklung und Erfahrung der Operateure bleiben Blutungen und Gefäßverletzungen jedoch häufige prozedurspezifische Komplikationen, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Der Ansatz einer Protamingabe zur Antagonisierung des standardmäßig verabreichten UFH bei einer TAVI variiert in der Praxis aktuell stark zwischen den einzelnen Zentren. Dies ist im Wesentlichen auf die kaum zur Verfügung stehenden Daten zurückzuführen. So sind Studien hinsichtlich Effektivität und Sicherheit erforderlich, um in Zukunft ein evidenzbasiertes Vorgehen zur Protamingabe im Rahmen der TAVI-Prozedur zu entwickeln.

Vor diesem Hintergrund wurden in die vorliegende Studie 873 Patienten mit hochgradiger symptomatischer Aortenklappenstenose, die einem perkutanen kathetergestützten Aortenklappenersatz unterzogen wurden, eingeschlossen. Es wurde 677 Patienten periprozedural Protamin zur Heparin-Antagonisierung verabreicht. Der Vergleich erfolgte anhand einer Kontrollgruppe mit 196 Patienten ohne Protamingabe. Die Studie wurde mit dem Ziel durchgeführt, folgende Fragen zu beantworten:

Ist die periprozedurale Gabe von Protamin bei einer TAVI

- mit einer signifikanten Reduktion von interventionsbedingten Blutungskomplikationen assoziiert?
- in der Lage, die postprozedurale Mortalitätsrate zu reduzieren und damit die Prognose signifikant zu verbessern?
- sicher und nicht einhergehend mit dem Risiko thromboembolischer Komplikationen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die über fünfjährige prospektive Single-Center Beobachtungsstudie im Universitätsklinikum Bonn umfasste den Zeitraum von Februar 2013 bis Mai 2018. In jenem Zeitraum wurden 873 Patienten nach individueller Aufklärung und schriftlicher Zustimmung in die Studie einbezogen. Darüber hinaus erfolgte mit Einverständnis der Patienten die Aufnahme ins Bonner Herzklappen-Register. Das Aufnahmekriterium definierte sich durch eine schwere symptomatische AS, die mittels TAVI der neueren Generation therapiert wurde. Berücksichtigt wurden nur TAVI-Eingriffe mit transfemoralem Zugang. Bei transapikalem Zugang oder Zugang über die A. subclavia erfolgte kein Einschluss in die Studie.

Außerdem wurden fünf Patienten, die sich im Erhebungszeitraum einer transfemorale TAVI unterzogen, nicht für die Studie rekrutiert: Zwei Patienten benötigten einen im Verhältnis mit dem übrigen Patientenkollektiv invasiveren operativen Zugang zum Gefäß. Bei weiteren drei Patienten wurde während des interventionellen Eingriffs die Entscheidung getroffen, auf eine offene Herzoperation mit HLM überzugehen. Diese fünf Interventionen hatten somit einen im Verhältnis wesentlich invasiveren Charakter. Mit den damit verbundenen Beeinträchtigungen der homöostatischen Funktion des Protamins war diese Personengruppe nicht mehr repräsentativ für die zu beantwortende Fragestellung.

Alle Maßnahmen der Studie sind auf Grundlage der Richtlinien der „Good Clinical Practice“ durchgeführt worden. Die Zustimmung des Ethikkomitees der Universität Bonn ist erfolgt (Nr. 077/14).

2.2 Patientenevaluierung

Die Indikation zur TAVI wurde auf Grundlage einer routinemäßig durchgeführten Patientenevaluierung in der Herzkonferenz mit Kardiologen, Herzchirurgen und Kardioanästhesisten gestellt. Dazu wurde das perioperative Risiko insbesondere der Mortalität mithilfe des STS-PROM und des EuroScore II quantifiziert. Nach Zustimmung der Patienten erfolgte der Eingriff im Hybrid-Operationssaal des Herzzentrums Bonn.

Zur präinterventionellen Diagnostik gehörte neben der ausführlichen klinischen Untersuchung eine dreidimensionale transthorakale Echokardiografie. Diese lieferte die notwendigen Daten zur Quantifizierung der Stenose, wozu die TFG, der DG und die KÖF erhoben wurden. Zudem konnten die LVEF und mögliche Pathologien des Herzens und der herznahen Aorta sichtbar gemacht werden. Additiv erfolgte routinemäßig eine TEE. Diese ermöglichte es, die KÖF direkt planimetrisch zu messen.

Weiterhin wurde eine Linksherzkatheteruntersuchung mit invasiver Bestimmung des transvalvulären DG durchgeführt. Eine Lävokardiografie und Aortografie dienten der Darstellung des linken Ventrikels und der Aorta. Außerdem erfolgte eine Koronarangiografie zum Ausschluss einer behandlungsbedürftigen KHK sowie eine Becken-Bein-Angiografie zur Evaluierung der Zugangswege.

Darüber hinaus stellte die Mehrschicht-Spiral-Computertomografie mit Kontrastmittel einen weiteren Faktor der Patientenevaluierung dar. Zum einen erfolgte die Darstellung des verkalkten Aortenklappenannulus mit genauem Abstand der Koronarostien, was die richtige Auswahl der Klappenprothese gewährleisten sollte. Zum anderen diente die Darstellung von Abdomen und Becken der Sicherstellung des transfemorale Zugangs zur Aortenklappe, indem die Zugangswege inklusive ihrer Verläufe und Verkalkungen genau ausgemessen wurden.

2.3 Interventionsvorgehen

Jedem Patienten wurde präinterventionell ein zentraler Venenkatheter mit zusätzlicher 7-French Schleuse für den passageren Herzschrittmacher gelegt. Dies erfolgte vornehmlich in der Vena jugularis interna. Ergänzend kamen ein Arterien- und ein Blasenkateter zum Einsatz. Periprozedural erfolgte ein Patientenmonitoring, bestehend aus Elektrokardiogramm, Pulsoxymetrie, invasiv arterieller Blutdruckmessung und Messung des zentralen Venendrucks. Die Prozeduren fanden unter biplaner Röntgendurchleuchtung statt. Weiterhin wurden die Eingriffe unter lokaler Anästhesie der Punktionsstelle in Kombination mit sedativer und analgetischer Medikation durchgeführt.

Zu Beginn des Eingriffs wurde allen Patienten 70 Einheiten UFH pro Kilogramm Körpergewicht verabreicht, um einer Thrombosebildung entgegenzuwirken. Zur Kontrolle der Gerinnung wurde nach 15 Minuten die ACT gemessen und bei Bedarf Heparin

nachinjiziert. Die angestrebte ACT lag bei > 250 Sekunden. Eine weitere ACT-Messung wurde routinemäßig nicht durchgeführt. Dies erfolgte nur bei inadäquaten ACT-Werten deutlich unterhalb des Zielwertes von 250 Sekunden oder sehr langen Eingriffen und lag im Ermessen des Untersuchers.

Als Zugangsgefäß für die Schleuse wurde in der gesamten Kohorte die Arteria femoralis communis (AFC) ausgewählt. Die Darstellung erfolgte angiografisch mittels Cross-over-Technik. Zu diesem Zweck wurde die kontralaterale AFC punktiert und ein Pigtail-Katheter über die Aortenbifurkation so weit vorgeschoben, dass eine angiografische Darstellung des Zugangsgefäßes möglich war. Im Anschluss der Punktion erfolgte zunächst das Einbringen eines Führungsdrahtes und darüber eines ProStar- oder zweier ProGlide-Nahtverschlusssysteme. Diese legten für das Ende der Intervention an der Punktionsstelle eine Naht zum Gefäßverschluss vor. Der kontralaterale Pigtail-Katheter wurde dann bis kurz vor die Aortenklappe geschoben, um eine angiografische Darstellung bei Implantation der Klappenprothese zu gewährleisten. Ipsilateral wurde ein Amplatzkatheter über den Führungsdraht bis in die Aorta ascendens eingebracht. Der Führungsdraht wurde durch einen geraden Terumo-Draht ausgetauscht, welcher durch die native Klappe bis in den linken Ventrikel geschoben wurde. Nun wurde der Amplatzkatheter bis in den linken Ventrikel vorgeschoben und durch einen Pigtail-Katheter ersetzt. Anschließend wurde ein langer steifer Draht bis in den Apex des linken Ventrikels eingebracht. Über diesen erfolgte das Einbringen einer großlumigen Schleuse bis in die Aorta descendens. Optional wurde sich zu diesem Zeitpunkt einer Prädilatation der nativen Klappe durch BV unter tachykarder Schrittmacherstimulation bedient. Es folgte ein retrogrades Vorschieben der zusammengefalteten Klappe entlang der Aorta bis zur nativen stenosierten Aortenklappe.

Die ausgewählten Klappen beschränkten sich auf die Edwards SAPIEN 3, Medtronic Evolut R Prothese, Boston Lotus, Direct Flow Medical und die Symetis Klappe. Grundsätzlich werden zwei Typen von Aortenprothesen unterschieden: Klappen mit Selbstexpansion am physiologisch schlagenden Herzen und Klappen mit ballongeführter Expansion. Letztere benötigen zur Ausdehnung einen funktionellen Herzstillstand durch tachykarde Überstimulation mittels passagerem Herzschrittmacher.

Nach der Expansion diente eine angiografische Darstellung der Lokalisationskontrolle. Bei paravalvulären Leckagen konnte bei repositionierbaren Klappen der direkte Versuch einer Korrektur unternommen werden. Andernfalls wurde sich zur Korrektur einer Ballonvalvuloplastie zwecks Nachdilatation oder einer „Valve-in-Valve“-Implantation mit zweiter Klappenprothese bedient. Nach korrekter Position der Klappe und Entfernen der Schleuse unterstützte das Nahtverschlussystem einen raschen postinterventionellen Verschluss des Zugangsgefäßes. Das Gefäß wurde daraufhin mittels Cross-over-Technik in der Angiografie auf Verletzungen untersucht und bei Bedarf interveniert. Zur Überwachung wurde jeder Patient nach dem Eingriff für 24 bis 72 Stunden auf eine „Intermediate-Care“ oder Intensivstation verlegt. Der passagere Schrittmacher verblieb gesetzt des Ausbleibens neu auftretender Herzrhythmusstörungen für 48 Stunden im Patienten.

2.4 Postinterventionelle antithrombotische Maßnahmen

Nach der Intervention erhielt jeder Patient intravenös 100 Units/Stunde UFH, sofern die gemessene ACT unter 40 Sekunden lag. Dies diente der Prophylaxe einer mit Bettlägerigkeit einhergehenden Thromboseneigung der tiefen Beinvenen. Sofern keine Blutungskomplikationen unter der Heparin-gabe auftraten, wurde die Dosis am zweiten Tag auf 200 Units/Stunde erhöht. Bei Patienten mit Indikation zur dauerhaften oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bzw. neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) wurde diese postoperativ abgesetzt und mit intravenösem Heparin mit einer Dosis von 100 Units/Stunde am ersten Tag und bei Abwesenheit von Blutungen mit 200 Units/Stunde am zweiten Tag für die ersten 48 Stunden überbrückt. Dagegen wurde eine Plättchenhemmung in Form einer Aspirin-Monotherapie oder in Form einer dualen Plättchenhemmung nach perkutaner koronarer Intervention ohne Unterbrechung für mindestens drei Monate fortgeführt.

2.5 Klassifikation zugangsbedingter Gefäßverletzungen

Die Darstellung periprozeduraler Gefäßverletzungen am Punktionsort erfolgte mittels Angiografie in Cross-over-Technik. Anhand des angiografischen Befundes wurden die Verletzungen gemäß der „Access-site and Access-related Vascular injury (ASARVI)“-Klassifikation (Sedaghat et al., 2016) eingeteilt in:

- Typ 1: minimales Paravasat
- Typ 2: moderates Paravasat < 5 mm
- Typ 3: großes Paravasat > 5 mm und/oder Gefäßruptur
- Typ 4: Dissektion und/oder Gefäßverschluss

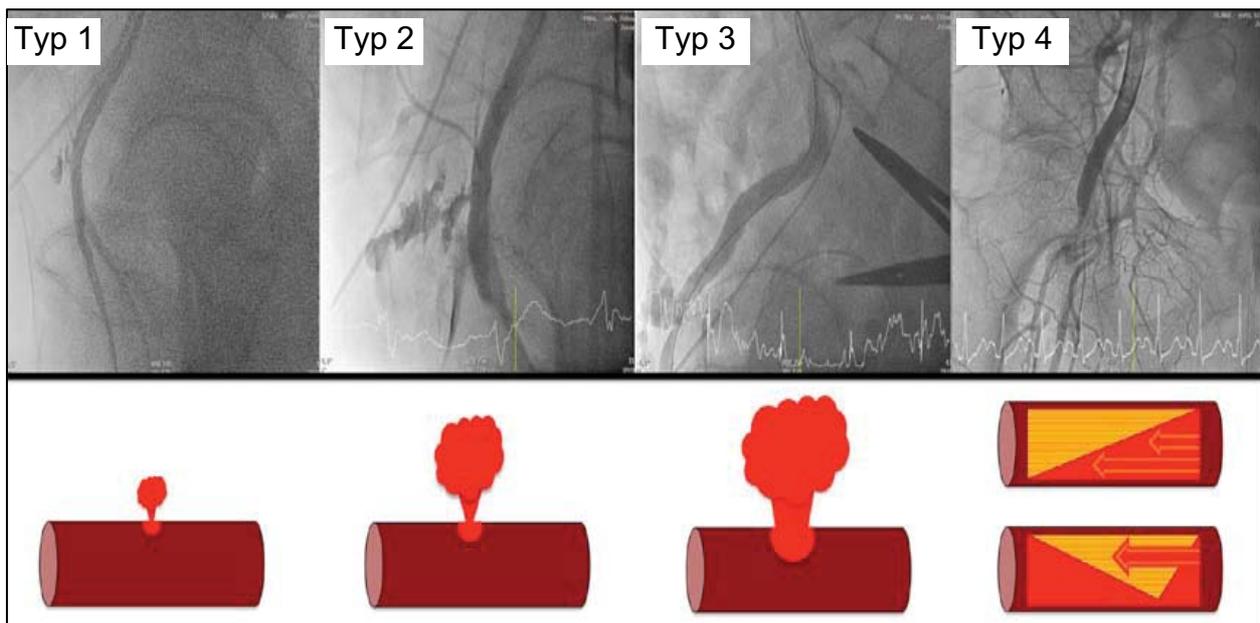


Abb. 7: Klassifikation zugangsbedingter Gefäßverletzungen (modifiziert nach Sedaghat et al., 2016)

2.6 Therapie zugangsbedingter Gefäßverletzungen

Um periprozeduralen Gefäßverletzungen prophylaktisch und therapeutisch entgegenzuwirken, erfolgte bei jedem Patienten ein standardisiertes Zugangsmanagement. Dieses sah neben der Verwendung eines Verschlusssystems eine mindestens zehn Minuten lange manuelle Kompression des Zugangsgefäßes vor. Ergänzend kam die Anlage eines Druckverbands in der Leistengegend für zwölf Stunden hinzu.

Bei Vorliegen größerer und auf Kompression resistenter Paravasate und Gefäßverletzungen kam es zur Eskalation der Behandlungsstufen des Zugangsmanagements. Die weiteren Schritte sahen zunächst eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mittels Ballonkatheter für drei Minuten vor. Der Zugang des Ballons erfolgte in der Regel über die kontralaterale AFC. Sofern die Maßnahme nicht zu dem gewünschten Ergebnis führte, wurde die PTA ein weiteres Mal wiederholt. Bei weiterer Erfolglosigkeit wurde im letzten Schritt ein mit Nitinol beschichteter Stent über die Gegenseite in die betroffene AFC eingebracht.

2.7 Protamingabe

Im Gegensatz zum standardisierten Zugangsmanagement stellte die Gabe von Protamin zur Blutungsprophylaxe (1mg Protamin pro 100 Units verabreichtem Heparin) gegen Ende des Eingriffs die sich zwischen der Protamingruppe und Kontrollgruppe unterscheidende Variable dar. Die jeweilige Indikation, dem Patienten periprozedural Protamin zu verabreichen, lag im Ermessen des Operateurs. Dieser stützte seine Entscheidung sowohl auf dem individuellen thromboembolischen Risiko des Patienten als auch auf dem angiografischen Befund des Zugangsgefäßes. Zu Beginn der Studie beschränkte sich die Gabe des Protamins auf Patienten mit signifikantem Paravasat im angiografischen Befund. Nachdem sich eine pharmakologische Sicherheit im klinischen Umgang mit Protamin bei TAVI-Patienten bestätigte, wurde die Indikation zunehmend ausgeweitet. Gegen Ende der Studie bekamen nahezu alle Patienten Protamin als Teil der Blutungsprophylaxe verabreicht.

Das standardisierte Zugangsmanagement zur Prophylaxe und Therapie zugangsbedingter Gefäßverletzungen sowie die Variable der Protamingabe zur Blutungsprophylaxe sind in Abbildung 8 verdeutlicht.

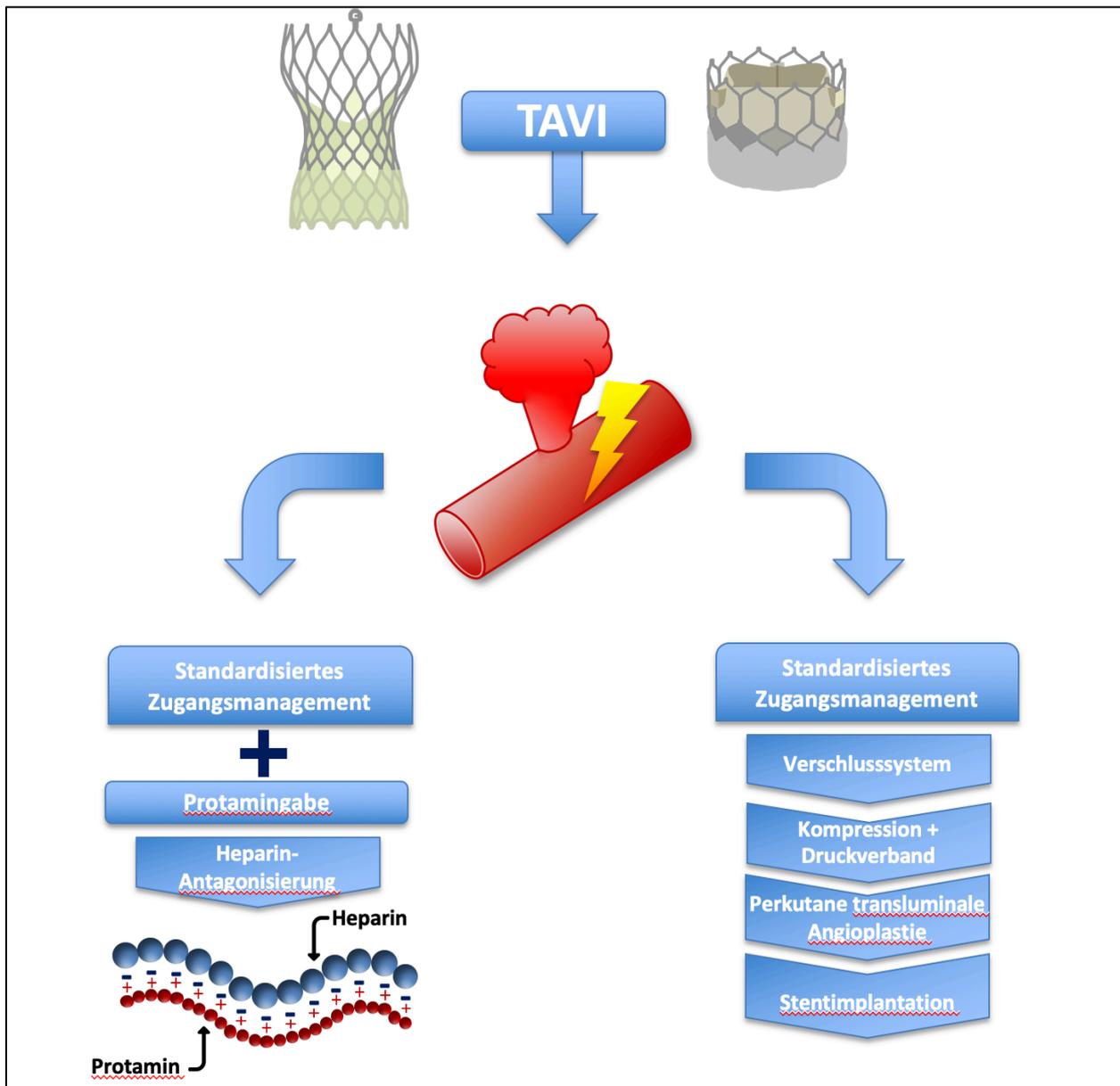


Abb. 8: Standardisiertes Zugangsmanagement und Protamingabe (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)

Dargestellt ist das standardisierte Zugangsmanagement zur Prophylaxe und Therapie zugangsbedingter Gefäßkomplifikationen, welches in beiden Gruppen zum Einsatz kam. Einer Studiengruppe wurde zusätzlich Protamin zur Heparin-Antagonisierung und Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung verabreicht.

TAVI: Transkatheter-Aortenklappenersatz

2.8 Komplikationen

Mit einer TAVI assoziierte Komplikationen wurden anhand der Kriterien des „Valve Academic Research Consortium 2“ (Kappetein et al., 2013) wie folgt definiert:

2.8.1 Ätiologie-unabhängige Mortalität

- kardiovaskuläre Ursache: Tod durch eine kardiale Ursache, nicht koronare Gefäßpathologie, mit direkter Assoziation zum Eingriff, klappenbezogene Todesursache, plötzlicher oder unbeobachteter Tod sowie Tod mit unbekannter Ursache ODER
- nicht kardiovaskuläre Ursache: jeder Tod mit eindeutigem Bezug zu einer anderen Ätiologie wie Trauma, Krebs, Suizid

2.8.2 Lebensbedrohliche Blutung (LB)

- tödliche Blutung ODER
- Blutung in ein kritisches Organ: intrakraniell, intraspinal, intraokulär, perikardial mit Notwendigkeit zur Perikardiozentese, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom ODER
- Blutung mit resultierendem hypovolämischen Schock oder schwerer Hypotonie, die die Gabe von Vasopressoren oder eine Operation notwendig macht ODER
- Offene Blutung mit einem Hämoglobinabfall ≥ 5 g/dl oder der Notwendigkeit von ≥ 4 Vollblut- oder Erythrozytenkonzentraten (EK)-Transfusionen

2.8.3 Schwere Blutung (SB)

- offene Blutung mit einem Hämoglobinabfall ≥ 3 g/dl oder der Notwendigkeit der Transfusion von zwei oder drei Vollblut- oder EKs oder mit daraus resultierender Hospitalisierung, bleibender Verletzung oder operativer Therapie UND
- die Kriterien für lebensbedrohliche Blutungen werden nicht erfüllt

2.8.4 Leichte Blutung

- jede klinisch erwähnenswerte Blutung, die nicht die Kriterien lebensbedrohlicher oder schwerer Blutungen erfüllt

2.8.5 Schwere Vaskuläre Komplikationen (SVK)

- jede auftretende Aortendissektion, Aortenruptur, Annulusruptur, Perforation des linken Ventrikels oder neues apikales Aneurysma/Pseudoaneurysma ODER
- Verletzungen des Zugangsgefäßes (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Arterio-Venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, irreversibler Nervenschaden, Kompartmentsyndrom, Versagen des perkutanen Verschlusssystems), die mit Tod, lebensbedrohlicher- oder schwerer Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Schädigung einhergehen ODER
- distale nicht-zerebrale Embolisation eines Gefäßes, die eine Operation nötig macht oder zu irreversiblen Endorganschäden oder Amputation führt ODER
- Notwendigkeit einer ungeplanten endovaskulären oder operativen Intervention, die mit Tod, schwerer Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Schädigung assoziiert ist ODER
- jede neue ipsilaterale Ischämie der unteren Extremität, die sich durch Symptome beim Patienten, der klinischen Untersuchung oder einem ausbleibenden bzw. verminderten Blutfluss in der Angiografie der unteren Extremität zeigt ODER
- Notwendigkeit einer Operation bei einer mit den Zugangswegen assoziierten Nervenschädigung ODER
- bleibende mit den Zugangswegen assoziierte Nervenschädigung

2.8.6 Leichte Vaskuläre Komplikationen (LVK)

- Verletzungen des Zugangsgefäßes (Dissektion, Stenose, Perforation, Ruptur, Arterio-Venöse Fistel, Pseudoaneurysma, Hämatom, Versagen des perkutanen Verschlusssystems), die NICHT mit Tod, lebensbedrohlicher oder schwerer Blutung, viszeraler Ischämie oder neurologischer Schädigung einhergehen ODER
- distale Embolisation eines Gefäßes, die mittels Embolektomie und/oder Thrombektomie behandelt wird, aber keine irreversiblen Endorganschäden oder Amputationen mit sich bringt ODER

- jede ungeplante endovaskuläre Intervention mit Einbringung eines Stents oder jeder ungeplante operative Eingriff, bei denen nicht die Kriterien für eine schwere vaskuläre Komplikation erfüllt werden ODER
- Notwendigkeit einer Gefäßreparatur mittels Operation, ultraschallgeführter Kompression, Transkatheter-Embolisation oder Einbringung eines Stents

2.8.7 Schlaganfall

- akute Episode mit mindestens einem der folgenden fokalen oder globalen neurologischen Defizite: Bewusstseinsstörung, Hemiplegie, Hemiparese, Parästhesie oder Verlust der sensorischen Qualität auf einer Seite des Körpers, Dysphasie, Aphasie, Hemianopsie, Amaurosis fugax oder sonstige Symptome, die mit einem Schlaganfall vereinbar sind UND
- es gibt keine seitens eines Neurologen bestimmte plausible weitere Ursache für die Symptomatik wie Hirntumore, Trauma, Infektion, Hypoglykämie, Medikamente UND
- Bestätigung der Diagnose durch einen Neurologen, Neurochirurgen und/oder kraniale Bildgebung (Computertomographie, Magnet-Resonanz-Tomographie), wobei der Schlaganfall aber klinisch diagnostiziert werden darf

2.9 Endpunkte der Studie und klinische Nachverfolgung

Der primäre Endpunkt definierte sich durch die Zusammensetzung aus der 30-Tage-Mortalität jeglicher Ursache sowie lebensbedrohlicher und schwerer Blutungskomplikationen innerhalb von 30 Tagen nach einer TAVI.

Die Ein-Jahres-Mortalität jeglicher Ursache sowie das Auftreten von Schlaganfall, Myokardinfarkt, schweren vaskulären Komplikationen und akuter Niereninsuffizienz innerhalb von 30 Tagen nach der Prozedur determinierten die sekundären Endpunkte. Die Definition dieser mit einer TAVI-assoziierten Komplikationen erfolgte nach den oben aufgelisteten VARC-2-Kriterien.

Die Daten im Sinne der klinischen Nachverfolgung wurden während routinemäßiger ambulanter Kontrollbesuche der Patienten nach drei, sechs und zwölf Monaten im Universitätsklinikum Bonn erhoben. War den Patienten eine Wahrnehmung ihrer Folgetermine nicht möglich, erfolgte die Datenerhebung durch Telefonate mit

behandelnden Kardiologen und Hausärzten. Dazu dienten standardisierte Gesprächsprotokolle. Letztlich lagen zu allen Patienten Daten hinsichtlich des primären Endpunktes vor.

2.10 Statistische Analyse

Zur Darstellung der Ergebnisse wurde bei den kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung das arithmetische Mittel \pm Standardabweichung gebildet. Wiesen die Variablen keine Normalverteilung auf, so wurde hier der Median mit Interquartilabstand präsentiert. Zwecks Überprüfung einer Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Weiterhin wurde bei Vorliegen einer Normalverteilung die Studentsche t-Verteilung und ohne Vorliegen einer Normalverteilung der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für mehr als zwei Gruppen wurde die einfache lineare Regression oder der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Diskrete Variablen wurden als absolute Zahlen und in Prozent angegeben. Zur Beurteilung diskreter Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher angewendet. Zur Einschätzung der einzelnen Einflussfaktoren auf die kumulative Mortalität wurden die jeweiligen Parameter zunächst einer univariaten Regressionsanalyse unterzogen. Dem folgend wurden die dort als signifikant bestimmten Einflussfaktoren einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse zugeführt. Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Nullhypothese mit einem $p \leq 0,05$ abgelehnt werden konnte. Die statistische Analyse wurde mittels des Statistikprogramms SPSS Version 25 (IBM Corporation, Somers, NY) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Das Gesamtkollektiv der 873 in diese Studie aufgenommenen Patienten hatte ein durchschnittliches Alter von $81,0 \pm 6,1$ Jahren, wobei die Protamingruppe ($n = 677$) mit $81,3 \pm 5,9$ Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n = 196$) mit $80,0 \pm 6,4$ Jahren ein höheres Durchschnittsalter aufwies ($p = 0,01$). Insgesamt waren 50,2 % ($n = 438$) der Patienten weiblich und der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $27,6 \pm 5,1 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$, ohne dass sich die beiden Gruppen signifikant unterschieden.

Neben der AS wies ein Großteil der Patienten weitere Komorbiditäten auf. Dabei lag der Anteil an Patienten mit KHK in der Kontrollgruppe mit 68,4 % ($n = 134$) über dem der Protamingruppe mit 59,2 % ($n = 401$; $p = 0,02$). Auch verzeichnete die Kontrollgruppe mit 20,9 % ($n = 41$) mehr vorausgegangene Operationen am Herzen im Vergleich zur Protamingruppe mit 13,1 % ($n = 89$; $p = 0,009$). Indessen waren perkutane Koronarinterventionen mit 14,3 % ($n = 125$) in der Gesamtpopulation gleich verteilt. Die durchschnittliche LVEF lag bei $56,4 \pm 11,5$ %.

Darüber hinaus wurden Patienten mit Diabetes (27,4 %, $n = 239$), Schlaganfall (9,6 %, $n = 84$), MI (9,2 %, $n = 80$), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (34,9 %, $n = 305$) oder chronisch obstruktiver Bronchitis (COPD) (15,6 %, $n = 136$) in der Vorgeschichte beobachtet, ohne dass statistische Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vorlagen. Dies galt auch für renale Vorerkrankungen. Insgesamt wiesen 412 Patienten (47,2 %) eine chronische Niereninsuffizienz auf, wobei 26 Patienten (3 %) auf eine Dialyse angewiesen waren. Der durchschnittliche Serum-Kreatinin Wert betrug $1,3 \pm 0,8$ mg/dl.

Die Komorbiditäten spiegeln sich in den präoperativ bestimmten Risikoscores wieder. Der STS-PROM betrug im Median $4,5 \pm 3,9$ %, der EuroScore II lag im Median bei $5,9 \pm 5,1$ % und der Logistic EuroScore bei $17,4 \pm 12,1$ % für die gesamte Studienpopulation. Damit entsprechen die Risikoscores in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede zueinander einem insgesamt mittleren operativen Risiko.

Der Durchmesser der AFC lag im Durchschnitt bei $6,4 \pm 0,6$ mm. Das daraus resultierende durchschnittliche Verhältnis von Schleuse zu AFC betrug $0,95 \pm 0,3$.

Im präoperativen Labor zeigte sich eine durchschnittliche „International Normalized Ratio“ (INR) von $1,2 \pm 0,3$ und eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) von $26,5 \pm 6,1$ Sekunden und damit eine effektive plasmatische Gerinnung im sowohl intrinsischen als auch extrinsischen Schenkel. Selbiges lag bei Patienten mit dauerhafter oraler Antikoagulation vor. Die erste während des Eingriffs gemessene ACT lag mit $246,4 \pm 62,1$ Sekunden im adäquaten Zielbereich.

Hinsichtlich der Gerinnungshemmer wiesen beide Gruppen keine Unterschiede auf. Insgesamt nahmen 32 Patienten (3,7 %) VKA, 90 Patienten (10,3 %) NOAKs, 41 Patienten (4,7 %) eine dreifache antithrombotische Therapie mit VKA und 55 Patienten (6,3 %) eine dreifache antithrombotische Therapie mit NOAKs ein. Dagegen waren 51 Patienten (5,8 %) auf eine zweifache antithrombotische Therapie mit VKA und 165 Patienten (18,9 %) auf eine zweifache antithrombotische Therapie mit NOAKs angewiesen. Die Anzahl an Patienten mit dualer Plättchenhemmung betrug 439 (50,3 %).

Das Blutbild vor der Intervention lag mit einem Hämoglobinwert von $11,6 \pm 1,8$ g/dl, einem Hämatokriten von $34,3 \pm 5,3$ % und einer Thrombozytenzahl von $8,0 \pm 14,1$ G/l leicht unterhalb der Normwerte. Das gemessene Albumin befand sich mit $38,9 \pm 5,2$ g/l im Normbereich.

Die Gesamtheit der Patientencharakteristika wird in Tabelle 2 zusammengefasst dargestellt.

Tab. 2: Darstellung der Patientencharakteristika (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)
 ACT (Activated Clotting Time); AFC (Arteria femoralis communis); aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit); COPD (chronisch obstruktive Bronchitis); INR (International Normalized Ratio); KHK (koronare Herzkrankheit); NOAK (neue orale Antikoagulantien); pAVK (periphere arterielle Verschlusskrankheit); PCI (perkutane Koronarintervention); STS-PROM (Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality); VKA (Vitamin-K-Antagonisten)

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
Alter, Jahren	81,0 ± 6,1	81,3 ± 5,9	80,0 ± 6,4	0,01
Body Mass Index, $\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$	26,7 ± 5,1	26,8 ± 5,2	26,2 ± 5,1	0,26
Weiblich (%)	438 (50,2)	342 (50,5)	96 (50,0)	0,75
Logistischer EuroScore, %	17,4 ± 12,1	17,2 ± 11,9	18,4 ± 12,7	0,25
EuroScore II, %	5,9 ± 5,1	5,8 ± 4,9	6,4 ± 5,9	0,21
STS-PROM, %	4,5 ± 3,9	4,5 ± 4,0	4,5 ± 3,3	0,77
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %	56,4 ± 11,5	56,5 ± 11,2	55,9 ± 12,6	0,53
COPD (%)	136 (15,6)	105 (15,5)	31 (15,8)	0,91
KHK (%)	535 (61,3)	401 (59,2)	134 (68,4)	0,02
Myokardinfarkt (%)	80 (9,2)	59 (8,7)	59 (8,7)	0,4
Kürzliche PCI (%)	125 (14,3)	88 (13,0)	37 (18,9)	0,29
Vorausgegangene Herzoperationen (%)	130 (14,9)	89 (13,1)	41 (20,9)	0,009
Schlaganfall (%)	84 (9,6)	66 (9,7)	18 (9,2)	0,89
Diabetes mellitus (%)	239 (27,4)	181 (26,7)	58 (29,6)	0,75
pAVK (%)	305 (34,9)	233 (34,4)	72 (36,7)	0,55
Kreatinin, mg/dl	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,9	0,67
INR	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,14
aPTT, Sekunden	26,5 ± 6,1	26,4 ± 5,4	26,9 ± 8,1	0,56
Hämoglobin, g/dl	11,6 ± 1,8	11,6 ± 1,9	11,5 ± 1,8	0,37
Hämatokrit, %	34,3 ± 5,3	34,4 ± 5,3	34,0 ± 5,0	0,37
Thrombozyten, G/l	8,0 ± 14,1	8,1 ± 16,0	7,8 ± 2,13	0,56
Albumin g/l	38,9 ± 5,2	39,0 ± 4,9	38,4 ± 6,0	0,19
Höchste ACT, Sekunden	246,4 ± 62,1	248,6 ± 60,7	238,4 ± 66,8	0,08
VKA (%)	32 (3,7)	27 (4,0)	5 (2,6)	0,40

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
NOAK (%)	90 (10,3)	77 (11,4)	13 (6,6)	0,06
Dreifache Anti- thrombotische Therapie				
- Dreifachtherapie mit VKA (%)	41 (4,7)	33 (4,9)	8 (4,1)	0,71
- Dreifachtherapie mit NOAK (%)	55 (6,3)	38 (5,6)	17 (8,7)	0,13
Duale Antithrombotische Therapie				
- Duale Therapie mit VKA (%)	51 (5,8)	39 (5,6)	12 (6,1)	0,86
- Duale Therapie mit NOAK (%)	165 (18,9)	126 (18,6)	39 (19,9)	0,76
Duale Plättchenhemmung (%)	439 (50,3)	337 (49,8)	102 (52,0)	0,63
Chr. Niereninsuffizienz (%)	412 (47,2)	325 (48,0)	87 (44,4)	0,24
Dialyse (%)	26 (3,0)	20 (3,0)	6 (3,1)	0,30
AFC, mm	6,4 ± 0,6	6,4 ± 0,7	6,4 ± 0,6	0,70
Verhältnis Schleuse/AFC	0,95 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,30

3.2 Interventionelles Vorgehen

In der gesamten Studie wurde ein transfemoraler Zugang zur Aortenklappe gewählt. Als Klappenprothese kamen vornehmlich die Edwards SAPIEN 3 oder die Medtronic Evolut R Prothese zum Einsatz. Die verwendeten Klappenprothesen und die Verteilung auf beide Studiengruppen sind der Abbildung 9 zu entnehmen.

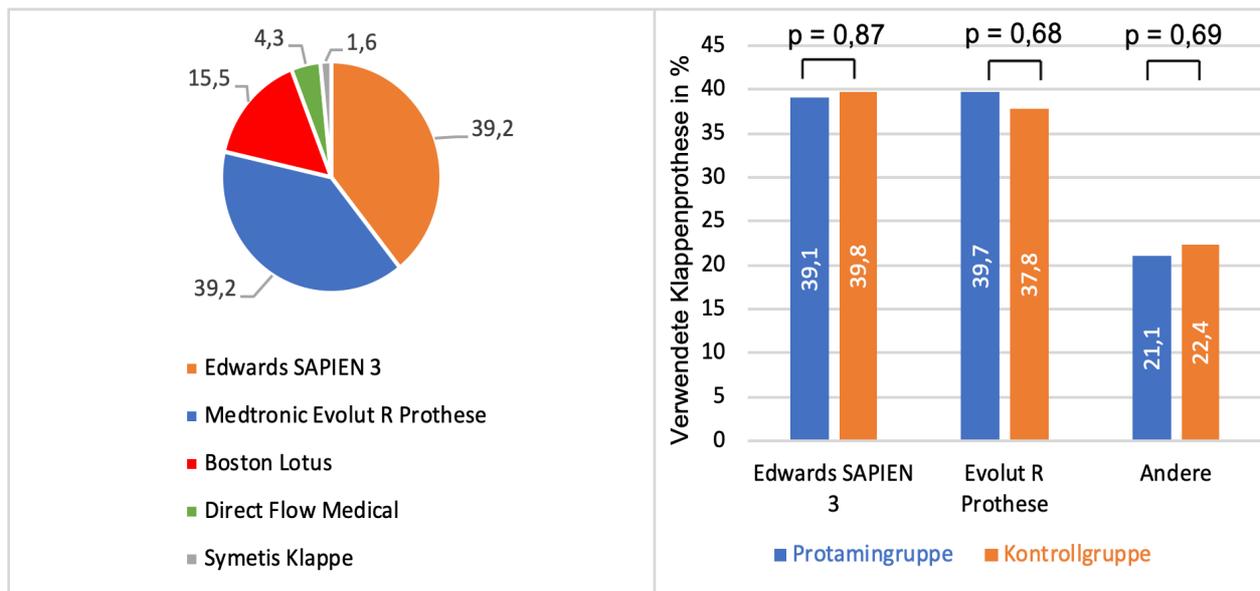


Abb. 9: Links: Verwendete Klappenprothesen (in %)
 Rechts: Verteilung der Klappenprothesen auf die Studiengruppen (in %)

Wie in Abbildung 9 zu erkennen ist, lag kein statistischer Unterschied bei der Verteilung der Klappen auf beide Studiengruppen vor. Dies galt ebenfalls für die verwendeten Verschlusssysteme. Nach erfolgreicher Klappenimplantation und Entfernung der Schleuse kamen in 54 % der Fälle ein ProStar-Verschlusssystem und in 46 % der Fälle zwei ProGlide-Verschlusssysteme zur Anwendung. Die durchschnittliche Interventionszeit lag bei $67,2 \pm 33,4$ Minuten und es wurden im Durchschnitt $136,9 \pm 45,3$ ml Kontrastmittel verwendet, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben. Die prozeduralen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tab. 3: Prozedurale Daten (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
Edwards SAPIEN 3 (%)	343 (39,2)	265 (39,1)	78 (39,8)	0,87
Evolut R/PRO (%)	343 (39,2)	269 (39,7)	74 (37,8)	0,68
Andere Klappentypen (%)	187 (21,4)	143 (21,1)	44 (22,4)	0,69
ProStar (%)	471 (54,0)	362 (53,5)	109 (55,6)	0,51
ProGlide (%)	402 (46,0)	317 (46,8)	85 (43,4)	0,24
Interventionszeit, min	67,2 ± 33,4	66,9 ± 33,1	68,3 ± 34,7	0,61
Kontrastmittel, ml	136,9 ± 45,3	136,5 ± 45,4	138,0 ± 45,4	0,69

3.3 Zugangsbedingte Gefäßkomplikationen

Die Inzidenz und Therapie periprozeduraler Gefäßkomplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die einzige Ausnahme bildeten minimale Paravasate (ASARVI 1). Insgesamt lagen zugangsbedingte Gefäßverletzungen bei 382 Patienten (43,8 %) der Gesamtkohorte vor. Davon gehörten 313 der Gruppe mit Protamingabe (46,2 % der Protamingruppe) und 69 Patienten der Gruppe ohne Protamingabe (35,2 % der Kontrollgruppe) an.

Gefäßverletzungen gemäß ASARVI 1 mit minimalem Paravasat traten in der Protamingruppe mit 152 Patienten (22,5 %) häufiger als in der Kontrollgruppe mit 24 Patienten (12,2 %) auf ($p = 0,002$). In der Regel reichte eine manuelle Kompression und ein Druckverband im Rahmen des Zugangsmanagements als therapeutische Maßnahme aus.

Unterschiede größerer intraprozeduraler Paravasate und Gefäßverletzungen zeigten in der Studienpopulation keine Signifikanz. Moderate Paravasate < 5 mm gemäß ASARVI 2 waren bei 63 Patienten (9,3 %) in der Protamingruppe und 15 Patienten (7,7 %) in der Kontrollgruppe auszumachen ($p = 0,57$). Größere Paravasate > 5 mm und/oder Gefäßrupturen gemäß ASARVI 3 fanden sich bei 48 Patienten (7,1 %) der

Protamingruppe und 13 Patienten (6,6 %) der Kontrollgruppe ($p = 1,0$). Die Anzahl an diagnostizierten Dissektionen und Gefäßverschlüssen gemäß ASARVI 4 lag in der Gruppe mit Protamingabe bei 50 (7,4 %) und in der Gruppe ohne Protamingabe bei 17 (8,7 %; $p = 0,54$).

Innerhalb des Studienzeitraums wurden 154 PTAs (17,6 %) und 91 Stentimplantationen (10,4 %) in der betroffenen AFC durchgeführt, ohne dass diese Unterschiede zwischen den Studiengruppen signifikant waren. Die Indikation beruhte hauptsächlich auf dem Vorliegen größerer Paravasate und Gefäßverletzungen gemäß ASARVI 3 und 4 im Rahmen einer Eskalation des Zugangsmanagements.

Die Verteilung und Therapie periprozeduraler Gefäßkomplikationen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 4: Inzidenz und Therapie zugangsbedingter Gefäßverletzungen (ASARVI) (in %) (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)

ASARVI: Access-Site and Access-Related Vascular Injury

PTA: Perkutane Transluminale Angioplastie

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
ASARVI 1 (%)	176 (20,2)	152 (22,5)	24 (12,2)	0,002
ASARVI 2 (%)	78 (8,9)	63 (9,3)	15 (7,7)	0,57
ASARVI 3 (%)	61 (7,0)	48 (7,1)	13 (6,6)	1,0
ASARVI 4 (%)	67 (7,7)	50 (7,4)	17 (8,7)	0,54
PTA (%)	154 (17,6)	123 (18,2)	31 (15,8)	0,52
Stentimplantation (%)	91 (10,4)	65 (9,6)	26 (13,3)	0,15

3.4 Primärer Endpunkt

Insgesamt erreichten 39 Patienten (4,5 %) der Studie den aus drei Komplikationen zusammengefassten Endpunkt. Ein Vergleich der beiden Studiengruppen zeigte eine signifikant höhere Inzidenz in der Kontrollgruppe. Hier erreichten 17 Patienten den primären Endpunkt, was einem Anteil von 8,7 % entspricht. In der Protamingruppe traf dies auf 22 Patienten zu, was einem Anteil von 3,2 % entspricht ($p = 0,003$). Dieser Unterschied ist hauptsächlich auf Diskrepanzen der Blutungskomplikationen zurückzuführen.

SB traten bei insgesamt 15 Patienten und damit 1,7 % der Studienpopulation auf. In der Protamingruppe erlitten insgesamt sieben Patienten (1,0 %) eine SB. In der Kontrollgruppe trat diese Komplikation bei acht Patienten auf. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 4,1 %, womit die relative Reduktion der SB in der Studiengruppe mit Protamin statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,003$).

LB waren bei insgesamt sechs Patienten zu beobachten, was einem relativen Anteil von 0,7 % entsprach. Analog zu den SB reduzierte sich auch die Häufigkeit der LB im Patientenkollektiv mit Protamin signifikant ($p = 0,003$). Hier erlitt ein Patient eine lebensbedrohliche intraabdominelle Blutung (0,1 %), welche über einen hämorrhagischen Schock im Exitus letalis endete. Vergleichend hierzu traten LB in der Kontrollgruppe bei fünf Patienten (2,6 %) auf. Dabei erlitten drei Patienten eine retroperitoneale Blutung, welche mit dem vaskulären Zugangsweg assoziiert war. Bei zwei von drei Patienten folgte der Blutung ein Exitus letalis. Zwei weitere Patienten zeigten nach der Prozedur LB ohne Assoziation zum Zugangsweg. Diese konnten durch manuelle Kompression und Transfusion von Blutkonserven erfolgreich behandelt werden.

In der Protamingruppe verstarben nach 30 Tagen insgesamt 16 Patienten, was einem prozentualen Anteil von 2,4 % entsprach. In der Kontrollgruppe trat der Tod innerhalb dieses Zeitraums bei sechs Patienten (3,1 % dieser Studiengruppe) ein. Die 30-Tage-Mortalität jeglicher Ursache nach Intervention zeigte damit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen ($p = 0,61$).

Bei den eingetretenen Todesfällen ereignete sich der Exitus letalis bei elf Patienten der Protamingruppe und vier Patienten der Kontrollgruppe noch während des stationären

Aufenthaltes. Dies gilt auch für alle hier betrachteten postinterventionellen Blutungskomplikationen, die noch während der Krankenhausaufenthalte auftraten.

Die Inzidenz des primären Endpunktes inklusive seiner drei Parameter ist in Abbildung 10 dargestellt:

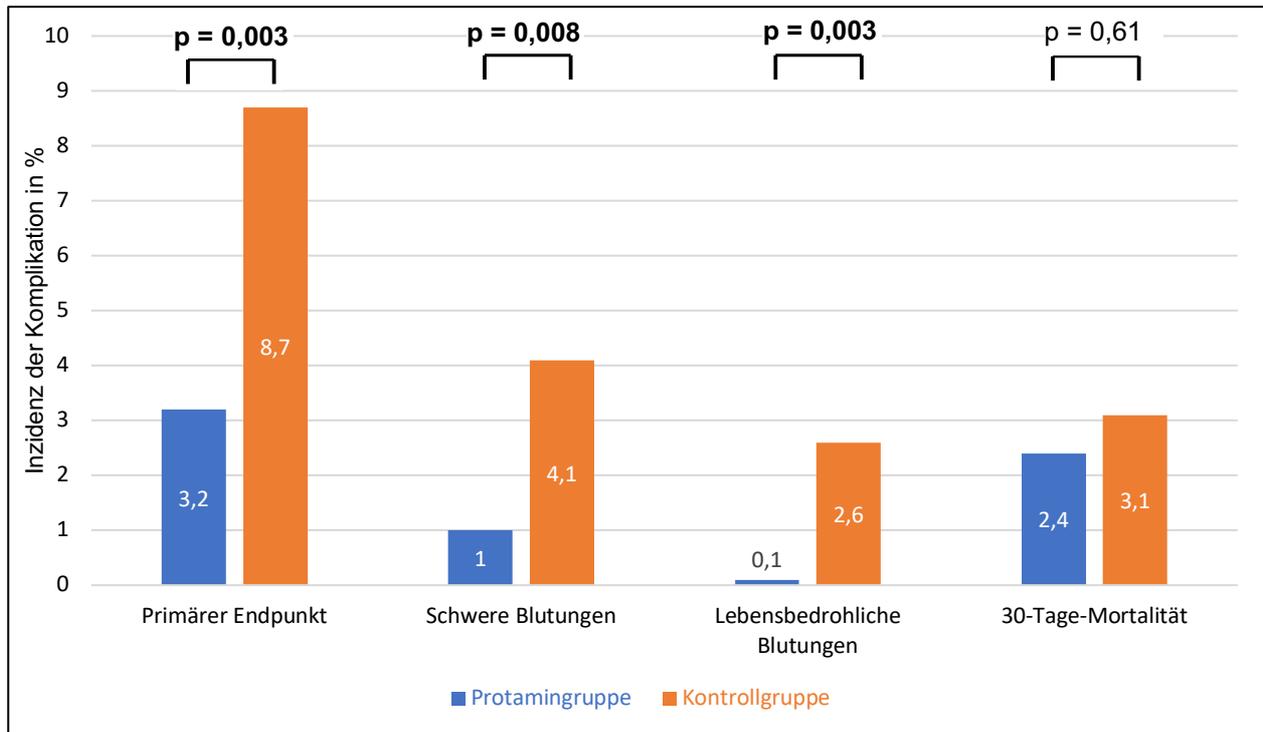


Abb. 10: Inzidenz des primären Endpunktes (in %)

Dargestellt sind die Inzidenzen schwerer und lebensbedrohlicher Blutungen und die 30-Tage-Mortalität in den beiden Studiengruppen sowie die Zusammenfassung der Parameter als primärer Endpunkt. Im Gegensatz zur Mortalität ergaben sich bei den Blutungen und im primären Endpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.5 Sekundäre Endpunkte

Der Tod innerhalb eines Jahres trat bei insgesamt 10,3 % der Studienpopulation ein. Dies entspricht einer Gesamtzahl von 90 Patienten. Dabei gehörten 66 der verstorbenen Patienten zur Protamingruppe, was einem relativen Anteil von 9,7 % entspricht. In der Kontrollgruppe ereigneten sich 24 Todesfälle (12,2 %), sodass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben ($p = 0,35$).

Die Komplikation eines Schlaganfalls war bei insgesamt 17 Patienten (1,9 %) zu beobachten. Davon befanden sich 10 Patienten (1,5 %) in der Gruppe mit Protamingabe

und 7 Patienten (3,6 %) in der Kontrollgruppe. Die beiden Gruppen zeigten somit keine signifikante Divergenz ($p = 0,08$).

Auch das insgesamt seltene Auftreten eines MI bei 2 Patienten der Protamingruppe (0,3 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe, in der kein MI auftrat, divergierte nicht signifikant ($p = 1,0$). Der Gesamtanteil der beiden MI entsprach 0,2 % der gesamten Studienpopulation. Dabei erfolgte ein MI im Rahmen eines interventionsbedingten thrombotischen Verschlusses der rechten Koronararterie. Der zweite MI entstand in Folge einer äußeren Okklusion der linken Koronararterie durch die implantierte Aortenklappenprothese.

SVK waren bei insgesamt zwölf Patienten (1,4 %) der Studienpopulation zu beobachten. Dabei traten SVK in der Protamingruppe mit 0,9 % ($n = 6$) signifikant seltener als in der Kontrollgruppe mit 3,1 % ($n = 6$) auf ($p = 0,03$). Fünf der sechs Patienten der Kontrollgruppe zeigten die SVK kurz nach der Intervention. Hier führten Verletzungen des Zugangsgefäßes zu schweren Blutungen, sodass eine endovaskuläre Therapie notwendig war.

LVK ereigneten sich bei insgesamt 171 Patienten (19,6 %), von denen sich 127 Patienten in der Protamingruppe (18,8 %) und 44 Patienten in der Kontrollgruppe (22,4 %) befanden. Der Unterschied besaß keine statistische Signifikanz ($p = 0,26$).

Die Komplikation des akuten Nierenversagens trat bei insgesamt 79 Patienten (9,0 %) der Studie auf. Mit einer Verteilung von 60 Patienten (8,9 %) in der Protamingruppe und 19 Patienten in der Kontrollgruppe (9,7 %) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,77$).

Die Inzidenzen der sekundären Endpunkte sind in Abbildung 11 dargestellt.

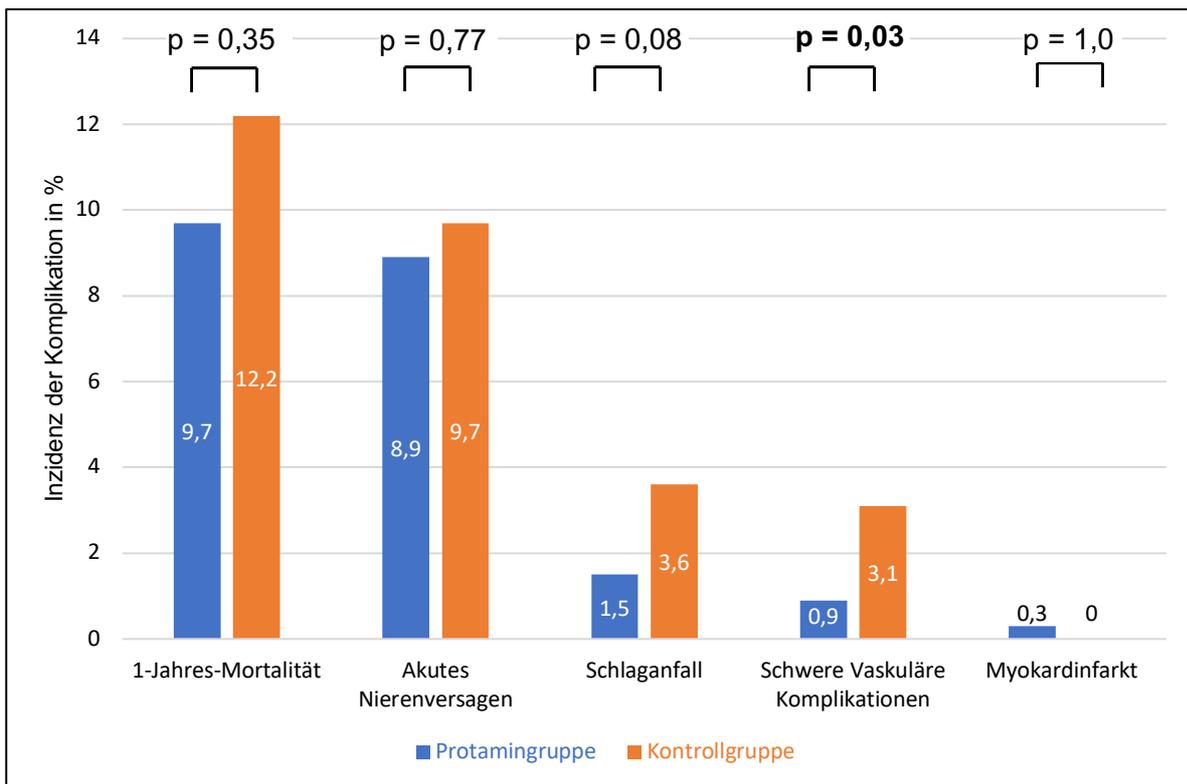


Abb. 11: Inzidenzen der sekundären Endpunkte (in %)

Es sind die Parameter der sekundären Endpunkte dargestellt, wobei lediglich bei den schweren vaskulären Komplikationen signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen auszumachen sind.

Präprozedurale Laborkontrollen zeigten einen Hämoglobinwert von 11,7 g/dl in der Protamingruppe und 11,5 g/dl in der Kontrollgruppe. Zu Beginn der Intervention waren in beiden Gruppen diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede auszumachen ($p = 0,37$). Bei postinterventionellen Laborkontrollen 24 Stunden nach dem Eingriff kam es in der Protamingruppe zu einem signifikant niedrigeren Hämoglobin-Abfall auf $10,2 \pm 1,7$ g/dl im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $9,9 \pm 1,5$ g/dl ($p = 0,03$). Dies galt ebenfalls für den gemessenen Hämatokrit-Wert, der in der Protamingruppe nach 24 Stunden auf $30,0 \pm 4,5$ % und in der Kontrollgruppe auf $29,2 \pm 4,3$ % abfiel ($p = 0,03$).

Dementsprechend war die Rate an verabreichten Bluttransfusionen in der Gruppe ohne Protamingabe signifikant höher. In dieser erhielten insgesamt 23 Patienten (11,7 %) eine Transfusion von EKs. In der Gruppe mit Protamin waren 49 Patienten (7,2 %) auf eine

Transfusion angewiesen ($p = 0,05$). Der Abfall des Hämoglobinspiegels und der Bedarf an EKs in beiden Gruppen sind in Abbildung 12 verdeutlicht.

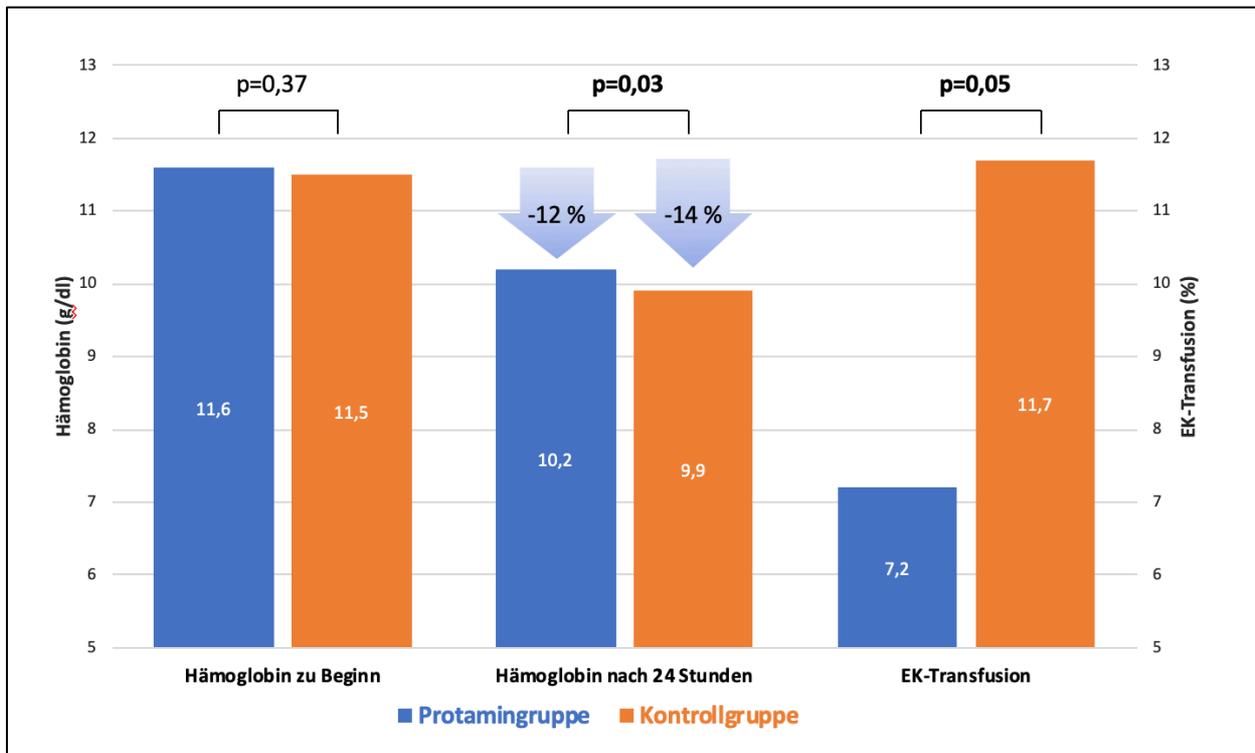


Abb. 12: Verlauf des Hämoglobinspiegels und Bedarf an Bluttransfusionen (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)
EK: Erythrozytenkonzentrat

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war in der Protamingruppe mit im Durchschnitt $11,1 \pm 5,8$ Tagen signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe mit $12,7 \pm 7,8$ Tagen ($p = 0,05$). Alle Parameter des primären und sekundären Endpunktes sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Parameter des primären und sekundären Endpunktes (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
Primärer Endpunkt (%)	39 (4,5)	22 (3,2)	17 (8,7)	0,003
Schwere Blutungen (%)	15 (1,7)	7 (1,0)	8 (4,1)	0,008
Lebensbedrohliche Blutungen (%)	6 (0,7)	1 (0,1)	5 (2,6)	0,003
30-Tage-Mortalität (%)	22 (2,5)	16 (2,4)	6 (3,1)	0,61
Todeszeitpunkt im stationären Aufenthalt (%)	15 (1,7)	11 (1,6)	4 (2,0)	1,0
Ein-Jahres-Mortalität, %	90 (10,3)	66 (9,7)	24 (12,2)	0,35
Schlaganfall (%)	17 (1,9)	10 (1,5)	7 (3,6)	0,08
Myokardinfarkt (%)	2 (0,2)	2 (0,3)	0 (0)	1,0
Schwere vaskuläre Komplikationen (%)	12 (1,4)	6 (0,9)	6 (3,1)	0,03
Leichte vaskuläre Komplikationen (%)	171 (19,6)	127 (18,8)	44 (22,4)	0,26
Akutes Nierenversagen (%)	79 (9,0)	60 (8,9)	19 (9,7)	0,77
Hämoglobin nach 24h, g/dl	10,1 ± 1,6	10,2 ± 1,7	9,9 ± 1,5	0,03

	Gesamt- population n = 873	Protamin- gruppe n = 677	Kontroll- gruppe n = 196	p-Wert
Hämatokrit nach 24h, %	29,9 ± 4,5	30,0 ± 4,5	29,2 ± 4,3	0,03
Bluttransfusionen (%)	72 (8,2)	49 (7,2)	23 (11,7)	0,05
Stationärer Aufenthalt in Tagen	11,5 ± 6,3	11,1 ± 5,8	12,7 ± 7,8	0,05

3.6 Unabhängige Prädiktoren des primären Endpunktes

Zur Bestimmung unabhängiger Prädiktoren für den primären Endpunkt als abhängige Variable wurde die univariate Regressionsanalyse angewandt.

Diese zeigte, dass weder das Patientenalter (Odds Ratio (OR): 1,04 [95 % Konfidenzintervall (KI 95): 0,98 – 1,10], p = 0,17) noch eine vorbestehende koronare Herzerkrankung (OR: 1,16 [KI 95: 0,90 – 1,51], p = 0,25) oder eine vorausgegangene Operation am Herzen (OR: 1,04 [KI 95: 0,43 – 2,54], p = 0,93) mit dem primären Endpunkt assoziiert waren.

Es ließen sich folgende Variablen als unabhängige Prädiktoren für das Auftreten des primären Endpunktes ermitteln: Logistischer Euro-Score, STS-PROM, Interventionszeit, Menge des verabreichten Kontrastmittels, COPD, akutes Nierenversagen und verabreichtes Protamin, weiterhin laborchemisch der Albuminwert nach 24 Stunden sowie der Hämoglobin- und Hämatokrit-Spiegel vor Intervention und 24 Stunden danach.

Anhand der im Anschluss durchgeführten multivariaten Regressionsanalyse verblieben als einzige unabhängige Variablen, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des primären Endpunktes signifikant beeinflussten, die Protamingabe (OR: 0,24 [KI 95: 0,10 – 0,58], p = 0,001) und das akute Nierenversagen (OR: 5,82 [KI 95: 2,02 – 16,77], p = 0,001).

Tab. 6: Prädiktoren des primären Endpunktes mit Odds-Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervallen (KI 95) nach univariater und multivariater Regressionsanalyse (modifiziert nach Al-Kassou et al., 2020)

COPD: Chronisch Obstruktive Bronchitis

STS-PROM: Society of Thoracic Surgeons predicted risk of mortality

Es zeigt sich, dass nach der multivariaten Regressionsanalyse lediglich das akute Nierenversagen und die Protamingabe unabhängig mit dem primären Endpunkt assoziiert sind.

	Univariate Regressionsanalyse			Multivariate Regressionsanalyse		
	p-Wert	OR	KI 95	p-Wert	OR	KI 95
Logistischer EuroScore	0,012	1,03	1,01 - 1,05			
STS-PROM	0,001	1,09	1,04 - 1,14			
COPD	0,03	2,23	1,08 - 4,59			
Albumin nach 24 Stunden	0,005	0,94	0,90 – 0,98			
Hämoglobin	0,01	0,80	0,67 – 0,95			
Hämatokrit	0,01	0,93	0,88 – 1,0			
Hämoglobin nach 24 Stunden	0,003	0,72	0,58 – 0,90			
Hämatokrit nach 24 Stunden	0,001	0,87	0,81 – 0,95			
Interventionszeit	< 0,001	1,01	1,00 – 1,02			
Verabreichtes Kontrastmittel	0,004	1,01	1,00 – 1,01			
Akutes Nierenversagen	< 0,001	4,38	2,10 – 9,18	0,001	5,83	2,02 – 16,77
Protamingabe	0,002	0,35	0,18 – 0,68	0,001	0,24	0,10 – 0,58

4. Diskussion

Die AS stellt das häufigste Herzklappenvitium in der westlichen Welt dar. Unbehandelt ist eine rapide Verschlechterung der Prognose beim Auftreten von Symptomen zu beobachten, wobei der Aortenklappenersatz die einzige effektive Therapie darstellt. Neben dem seit Jahrzehnten etablierten operativen Eingriff hat die TAVI in den letzten Jahren bei zunehmender Unabhängigkeit vom prozedurbedingten Risiko des Patienten eine stetige Erweiterung ihrer Indikation erfahren. Dabei konnte sie mit dem operativen Standard vergleichbare Ergebnisse im Follow-up bis zu fünf Jahren erzielen. Jedoch gehen begleitende peri- und postinterventionelle kardiovaskuläre Komplikationen, zu denen vor allem Blutungen und Gefäßverletzungen gehören, gehäuft mit TAVI-Eingriffen einher und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Diesen Umständen konnte durch technische Weiterentwicklungen teilweise entgegengewirkt werden. So zeigte sich, dass fortschrittlichere, kleinere Zugangskatheter für die Klappenprothese zu geringeren Gefäßverletzungen führten. Auch Blutungen, welche in der Regel mit Gefäßverletzungen assoziiert sind, konnten so reduziert werden (Toggweiler et al., 2012). Darüber hinaus führte eine zunehmende Erfahrung der Operateure im Umgang mit Verschlussystemen und der Behandlung vaskulärer Komplikationen zu niedrigeren Ereignisraten und besseren Prozedurergebnissen (Buchanan et al., 2013; Hayashida et al., 2012a). Dennoch stellen Blutungen und Gefäßverletzungen auch weiterhin einen entscheidenden limitierenden Faktor des Eingriffs dar, sodass weitere medizinische und technische Weiterentwicklungen geboten sind.

Ein Ansatz zur Reduktion kardiovaskulärer Komplikationen besteht gemäß des Experten-Konsensus-Dokuments von Holmes et al. (2012) in der optionalen Gabe von Protamin zur Antagonisierung des standardmäßig notwendigen Heparins. Im Gegensatz zum etablierten Einsatz in der Herzchirurgie ist die Datenlage bei TAVI-Eingriffen unzureichend, sodass sich bislang kein einheitliches evidenzbasiertes Vorgehen entwickelt hat. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung des Einflusses der Protamingabe auf die Reduktion von Blutungskomplikationen und der Mortalität sowie die

Untersuchung der Sicherheit der Protamingabe im Hinblick auf das Auftreten thromboembolischer Komplikationen.

4.1 Inzidenz der Gefäß- und Blutungskomplikationen

Im Verlauf der Studie wurden Blutungskomplikationen in Form von LB bei 0,7 % und SB bei 1,7 % des Gesamtkollektivs beobachtet. Diese Zahlen liegen deutlich unter denen der Metanalyse von Genereux et al. (2012a), welche die nach VARC-Kriterien definierten Komplikationen aus 16 TAVI-Studien zusammenfasste. In dieser werden LB mit 15,6 % und SB mit 22,3 % angegeben. Auch im Vergleich zur Studie von Walther et al. (2015) aus den Daten des Deutschen Aortenklappenregisters (GARY) liegen die Inzidenzen der vorliegenden Studie deutlich niedriger. Walther et al. (2015) gaben für SB von 2011 bis 2013 eine Häufigkeit von 26,3 % mit einem abnehmenden Trend von 30,6 % auf 23,0 % an. Analog niedrige Gesamtinzidenzen ergaben sich bei den SVK. Diese traten in der vorliegenden Studie bei 1,4 % der Patienten auf und waren damit deutlich seltener zu beobachten als in der Metanalyse von Genereux et al. (2012a) mit 11,9 %. Da diese lediglich Studien mit VARC-1-Kriterien berücksichtigte und vaskuläre Komplikationen bei VARC-1 im Vergleich zu VARC-2-Kriterien seltener als schwer eingestuft werden, kann hier eine sogar noch größere Differenz angenommen werden (Steinvil et al., 2015). Die Inzidenz SVK aus den Daten des GARY liegt mit 4,1 % ebenfalls deutlich höher (Walther et al., 2015). Im Vergleich zu aktuellen Studien mit VARC-2-Kriterien wiesen die Inzidenzen der Studie geringe Unterschiede auf. Bei Thourani et al. (2016) lag die Rate LB bei 4,6 % und SVK bei 6,1 %. Bei Kochman et al. (2016) waren LB bei 7,0 % und SB bei 12,4 % der Patienten vorzufinden. Die Divergenzen dieser Häufigkeiten sind vermutlich auf technisch weiterentwickelte Kathetersysteme der nächsten Generation, die ausschließliche Nutzung der sogenannten „Next-Generation“-Klappen und die Erfahrung der Operateure zum Zeitpunkt dieser Studie zurückzuführen. Darüber hinaus bestand schon zu Beginn der Studie für alle Patienten ein standardisiertes Zugangsmanagement zur Prophylaxe und Therapie zugangsbedingter Komplikationen. So resultierte in dieser Studie eine vergleichsweise niedrige Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen sowohl für die Protamin- als auch für die Kontrollgruppe. Die Protamingabe stellte letztendlich die einzige Variable im Komplikationsmanagement dar.

4.2 Effektivität der Protamingabe

Unsere Studie konnte zeigen, dass Protamin die Rate der Blutungen bei TAVI-Prozeduren signifikant verringern kann. LB erfuhren in der Protamingruppe eine relative Reduktion von 96 % im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,003$). Mit einer relativen Reduktion von fast 75 % ($p = 0,003$) war ein ähnlicher Trend bei SB zu beobachten. Die verringerten Blutungsinzidenzen sind durch die antagonistische Wirkung des Protamins auf UFH zu erklären. Protamin bildet mit Heparin einen Komplex, sodass dieses nicht mehr an ATIII bindet und die antikoagulatorische Wirkung im intrinsischen Schenkel der plasmatischen Gerinnung aufgehoben wird. Als laborchemisches Äquivalent sind eine erniedrigte aPTT und ACT vorzufinden. Die Protamingabe gegen Ende des Eingriffs wirkte somit der iatrogenen hämorrhagischen Diathese durch Heparin und dem damit einhergehenden hohen Blutungsrisiko des Eingriffs entgegen. Im Verlauf der Studie war nur eine Protamingabe bei 40 Patienten notwendig, um eine lebensbedrohliche Blutung zu verhindern (number needed to treat (NNT) = 40). Zur Prävention einer schweren Blutung genügte die Behandlung von 33 Patienten. Unter Berücksichtigung beider Blutungsarten wurde eine NNT von 19 als hinreichender Beleg der effektiven Wirkung einer Protamingabe erreicht. Im Vergleich zu perkutanen Koronarinterventionen, bei denen Protamin ebenfalls eine Reduktion schwerer Blutungen von 4,1 % auf 2,4 % bewirkte ($p < 0,0001$), ist dagegen eine NNT von 59 notwendig (Luca et al., 2010).

Die vorliegende Studie war nach derzeitigem Kenntnisstand die erste, die den Einfluss von Protamin auf Gefäß- und Blutungskomplikationen bei TAVI-Eingriffen evaluierte. Die im Anschluss veröffentlichten Studien von Zbroński et al. (2020) sowie Zbroński et al. (2021) legten keine wesentliche Reduktion der Blutungskomplikationen durch Protamin bei einer TAVI nahe, wobei die kleinen Probandenkollektive ($n = 100$ bzw. $n = 186$) zu berücksichtigen sind. Im Gegensatz dazu konnten Al-Kassou et al. (2023) in einem wesentlich größeren Probandenkollektiv ($n = 1446$) die Überlegenheit einer Voll-Antagonisierung durch Protamin im Gegensatz zur unvollständigen Antagonisierung bei TAVI-Eingriffen hinsichtlich der Reduktion von Blutungskomplikationen aufzeigen.

Weiterhin steht dieses positive Ergebnis im Einklang mit Studien, die sich mit der Protamingabe bei Karotisendarterektomie (CEA) befassten. So postulierten bereits Treiman et al. (1990), dass Protamin die Rate der Wundhämatome bei CEAs signifikant

verringern kann. In ihrer Metaanalyse mit etwa 10.000 Patienten konnten Newhall et al. (2016) zeigen, dass Protamin bei diesem Eingriff die Inzidenz schwerer Blutungen um 43 % verringern konnte. Während Protamin in der Gefäßchirurgie kaum Einflüsse zu besitzen scheint, bewirkte es in der seit Jahrzehnten eingesetzten Herzchirurgie ebenfalls eine Reduktion hämorrhagischer Komplikationen, wobei ein optimales Verhältnis von Protamin und Heparin vorausgesetzt wird (Dorman et al., 1995; Guo et al., 2012; Jobes et al., 1995).

Somit hatte die Protamingabe auch einen signifikanten Einfluss auf den Hämoglobinspiegel. In der Protamingruppe fiel der Hämoglobinwert in den 24 Stunden nach Intervention um 12 % ab, wohingegen die Kontrollgruppe mit 14 % eine stärkere Reduktion aufwies ($p = 0,03$). Dies deckt sich mit Studien aus der Herzchirurgie, in der titriertes Protamin mit kleineren postoperativen Blutverlusten verbunden war (Wang et al., 2013). Die protektive Wirkung des Protamins auf den Hämoglobinspiegel ist als laborchemisches Korrelat der verringerten Inzidenz LB und SB mit kleineren Blutverlusten zu sehen. Bereits per definitionem geht der Hämoglobinspiegel mit der Inzidenz LB und SB einher, da LB anhand der VARC-2-Kriterien über einen Abfall des Hämoglobins ≥ 5 g/dl und SB über einen Abfall ≥ 3 g/dl bestimmt werden. Aufgrund der geringeren Blutverluste wurden in der Protamingruppe mit 7,2 % weiterhin weniger EK-Transfusionen verabreicht als in der Kontrollgruppe mit 11,7 % ($p = 0,05$). Darüber hinaus waren Patienten der Protamingruppe auf einen signifikant kürzeren stationären Aufenthalt nach der Intervention angewiesen, was sich vermutlich durch die verringerte Inzidenz der Blutungskomplikationen begründet. So zeigten Arnold et al. (2014), dass SB als Hauptursache einer verlängerten stationären Verweildauer nach einer TAVI zu bewerten sind. Während SB in Verbindung mit schweren Gefäßkomplikationen mit einem zusätzlichen stationären Aufenthalt von 3,9 Tagen assoziiert waren, verlängerte sich die Krankenhausaufenthaltsdauer bei SB ohne schwere Gefäßkomplikationen um 14,3 Tage. Somit scheint Protamin aufgrund der Prävention SB zu einer Verkürzung der Hospitalisierung zu führen, sodass ein positiver ökonomischer Effekt durch niedrigere Gesundheitskosten angenommen werden kann.

Aufgrund der Korrelation von Blutungen und Gefäßkomplikationen liegt es nahe, dass Protamin auch einen wesentlichen Einfluss auf vaskuläre Komplikationen nahm. Durch Gefäßrupturen, Dissektionen oder das Versagen des Verschlusssystems sind SVK zu

60 % mit SB und 40 % mit Transfusionen assoziiert (Genereux et al., 2012b; Sedaghat et al., 2016). Auch in der vorliegenden Studie traten SVK häufig am Zugangsgefäß im Zusammenhang mit SB auf. Analog zu den Blutungen senkte Protamin die Rate SVK effektiv um 70 % ($p = 0,03$), wobei auch diese Korrelation bereits in den VARC-2-Kriterien gegeben ist, denn sie definieren SVK über das Auftreten von LB und SB. So bewirkte Protamin durch eine verringerte Blutungsneigung, dass vaskuläre Komplikationen wahrscheinlich seltener mit hohen Blutverlusten einhergingen und damit als schwer eingestuft wurden. Dagegen lag die Gesamtinzidenz an LVK mit 19,6 % über der von Genereux et al. (2012a) mit 9,7 %, wobei die Unterschiede zwischen den Gruppen keine statistische Signifikanz ($p = 0,26$) aufwiesen. Die VARC-2-Kriterien setzen für LVK die Absenz LB und SB voraus. Da LB und SB insgesamt seltener auftraten, wurden Gefäßkomplikationen vermutlich häufiger als leicht eingestuft, wobei Protamin keinen signifikanten Einfluss auf LVK nehmen konnte. Diese scheinen allerdings auch keinen Effekt auf die Mortalität zu haben (Steinvil et al., 2015).

Im Gegensatz dazu sind LB, SB und SVK mit einer höheren Mortalitätsrate assoziiert (Genereux et al., 2012b; Wang et al., 2016). Obwohl Protamin in der Lage war, diese Komplikationen effektiv zu senken, blieb die Reduktion der Mortalität von 3,1 % in der Kontrollgruppe auf 2,4 % in der Protamingruppe ohne statistische Signifikanz ($p = 0,61$). Die in dieser Studie relative Reduktion des primären Endpunktes um 63 % ist somit hauptsächlich auf die Verminderung lebensbedrohlicher und schwerer Blutungen zurückzuführen. Der nicht signifikante Einfluss der Protamingabe auf die Mortalität könnte plausibel durch die insgesamt sehr niedrige Mortalitätsrate der Studie erklärt werden. So gaben Genereux et al. (2012a) eine Mortalitätsrate von 7,8 % an. Weiterhin besaßen auch LB, die zu 50 % im Exitus letalis endeten, in dieser Studie eine insgesamt niedrige Inzidenz von 0,7 %. Dadurch konnte die Reduktion der LB um 96 % auch im Hinblick auf die Multikausalität der postprozeduralen Sterblichkeit nach einer TAVI wahrscheinlich keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität erreichen. Zukünftige Studien mit größeren Patientenkollektiven und höheren Blutungszahlen könnten den Trend bestätigen.

4.3 Vergleichbarkeit der Studiengruppen

Trotz des nicht randomisierten Studiendesigns sind die Ausgangscharakteristika dieser Studie in beiden Gruppen vergleichbar. Mit einem durchschnittlichen INR-Wert von 1,2

sowie einer aPTT von 26,5 Sekunden kann ein präprozedurales Missverhältnis der hämorrhagischen Homöostase sowohl für Patienten mit als auch ohne Antikoagulation ausgeschlossen werden. Darüber hinaus zeigte die periprozedural gemessene ACT mit 246,4 Sekunden eine adäquate Antikoagulation zur Thromboseprophylaxe während der TAVI. Die Gruppen wiesen keine Unterschiede hinsichtlich der Einnahme von Gerinnungshemmen inklusive der Dreifachtherapien auf. Laut Rodés-Cabau et al. (2013) ist eine Triple-Therapie bei einer TAVI mit einer erhöhten Mortalität und schweren Blutungen assoziiert. Ein ähnliches Ergebnis zeigten Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern und dreifacher Gerinnungshemmung (Haller et al., 2019). Somit wirkte die ausgeglichene Verteilung der Gerinnungshemmer insbesondere der Kombinationstherapien einer zwischen den Gruppen ungleichmäßig erhöhten Blutungsneigung entgegen. Darüber hinaus war das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für SVK und protektiver Faktor der Mortalität nach einem Jahr in beiden Gruppen gleich häufig vertreten (Genereux et al., 2012b, Hayashida et al., 2012b). Das Zugangsgesäß maß ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durchschnittlich 6,4 mm mit einem Verhältnis (Schleuse zu AFC) von 0,95. Dies besitzt Relevanz, da ein Verhältnis $> 1,05$ als Prädiktor für SVK gilt (Hayashida et al., 2011). Präprozedurale Laborkontrollen zeigten in beiden Studiengruppen leicht unter dem Durchschnitt liegende Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte an. Dies stützt die Ergebnisse von van Mieghem et al. (2011), wonach bei der Hälfte aller TAVI-Patienten eine Anämie vor der Intervention vorliegt. Die Gleichverteilung der Hämoglobinwerte zwischen den Gruppen wirkte einem Bias entgegen, da Anämien einen prädiktiven Faktor hinsichtlich der Mortalität nach einem Jahr darstellen (Wang et al., 2016). Es ist zu berücksichtigen, dass in den beiden Gruppen die gleichen Klappen und Verschlusssysteme zum Einsatz kamen, denn ProStar-Verschlusssysteme sind im Vergleich zu ProGlide-Systemen mit häufigeren SVK assoziiert (Barbash et al., 2015). Zudem wurden relevante ASARVI der Stufen 2 bis 4 in der Angiografie gegen Ende der Intervention gleich häufig beobachtet. Selbiges gilt für therapeutische Interventionen mittels PTA oder Stent. Ein potentiell schlechterer vaskulärer Ausgangszustand in einer der beiden Gruppen gegen Ende der Intervention kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden. Dies bekräftigt die alleinige Wirkung des Protamins im Hinblick auf die Reduktion vaskulärer Komplikationen und Blutungen in den 30 Tagen nach Intervention. Darüber hinaus ist das ausgeglichene Verhältnis der

Komorbiditäten einschließlich Diabetes mellitus in beiden Studiengruppen zu beachten. Kochman et al. zeigten 2016, dass Diabetes mellitus durch pathologische Gefäßveränderungen mit diffuser peripherer Gefäßkrankheit und resultierenden kleineren Gefäßdurchmessern mit dem Auftreten SB assoziiert ist. Andere Studien konnten dies jedoch nicht bestätigen (Hayashida et al., 2011). Die einzigen Unterschiede in den Ausgangscharakteristika dieser Studie bestehen in einem geringfügig älteren Patientenkollektiv in der Protamingruppe sowie einer höheren Inzidenz koronarer Herzkrankheiten und vorausgegangener Herzoperationen in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich jedoch anhand der univariaten Regressionsanalyse, dass diese Faktoren keinen signifikanten Einfluss auf den primären Endpunkt hatten.

4.4 Prädiktoren des primären Endpunktes

Die univariate Regressionsanalyse ergab, dass höhere Risikoscores, Interventionszeiten, Kontrastmittelmengen sowie das Vorhandensein einer COPD oder eines akuten Nierenversagens einen prädiktiven Faktor für das Auftreten des primären Endpunktes darstellten. Dagegen erwiesen sich die Protamingabe sowie höhere Albumin-, Hämoglobin- und Hämatokrit-Werte zu Beginn und 24 Stunden nach Intervention als protektiv. In der anschließenden multivariaten Regressionsanalyse verblieben lediglich das akute Nierenversagen als prädiktiver und Protamin als protektiver unabhängiger Faktor. Diese Ergebnisse sind mit anderen Studien konsistent, welche das akute Nierenversagen nach einer TAVI als Risikofaktor für die postinterventionelle Sterblichkeit aufzeigten (Bagur et al., 2010; Sinning et al., 2010). Vor allem eine neu aufgetretene postoperative Dialysepflichtigkeit ist stark mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Walther et al., 2015). Weiterhin könnte diese Assoziation durch eine abnehmende renale Funktion als Folge von Blutungen mit Hypotensionen erklärt werden. Die Rolle des Protamins als einzig verbliebener protektiver Faktor steht im Einklang mit den beobachteten Komplikationsraten. Mithilfe seiner pharmakologischen Eigenschaften war Protamin in der Lage, die Rate der LB und SB in erheblichem Ausmaß zu senken, sodass die Inzidenz des primären Endpunktes insgesamt eine signifikante Reduktion erfuhr.

4.5 Sicherheit der Protamingabe

In der vorliegenden Studie war Protamin durch seine koagulatorischen Eigenschaften in der Lage, Blutungen, Blutverluste, Transfusionen und Gefäßverletzungen signifikant zu

verringern. Da diese Eigenschaften jedoch auch potentiell thromboembolische Risiken mit sich bringen, lag ein Schwerpunkt der Studie auf der Untersuchung der Sicherheit der Protamingabe. So zeigten Studien mit CEAs und Protamin bereits im Vorfeld mögliche Erhöhungen des thromboembolischen Risikos, wobei deren Aussagekraft aufgrund kleiner Studiengrößen limitiert war (Fearn et al., 1997; Levison et al., 1999). Auch in der Karotisstentangioplastie deutete sich Protamin als Prädiktor neurologischer Komplikationen an (Aronow et al., 2010). Weiterhin wurden im Rahmen von Koronarangioplastien Fälle von Stentthrombosen durch Protamin beschrieben (Cosgrave et al., 2008).

In der vorliegenden Studie traten Schlaganfälle bei insgesamt 1,9 % der Studienpopulation auf, womit die Rate geringfügig höher als die 1,5 % bei Walther et al. (2015) und niedriger als die 3,2 % bei Genereux et al. (2012a) ausfiel. Auch Myokardinfarkte hatten mit 0,2 % eine niedrigere Inzidenz als bei Genereux et al. (2012a) mit 1,1 %. Zwischen den beiden Studiengruppen waren darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede auszumachen. Somit kann eine Erhöhung des thromboembolischen Risikos durch Protamin bei TAVI-Eingriffen weitestgehend ausgeschlossen werden, da es weder auf Schlaganfälle noch auf Myokardinfarkte einen Einfluss nahm. Darüber hinaus ist zu beachten, dass sich einer der beiden MI in der Protamingruppe im Rahmen der Klappenexpansion mit Obstruktion der linken Koronararterie ereignete, sodass eine thromboembolische Genese auszuschließen ist. Ein Erklärungsansatz dieser Ergebnisse beruht auf der Betrachtung der Korrelation thromboembolischer Komplikationen zum Zeitpunkt der Klappenexpansion mit Manipulation des verkalkten Klappenannulus (Kahlert et al., 2012). Es ist anzunehmen, dass der Zeitpunkt der Antagonisierung des UFH gegen Ende der Intervention somit zu keiner signifikanten Erhöhung des thromboembolischen Risikos führte. Gemäß Miller et al. (2012) darf dabei nicht die hohe Rate postinterventioneller Schlaganfälle in den ersten beiden Tagen nach TAVI außer Acht gelassen werden, sodass weitere Studien zur Bestätigung der pharmakologischen Sicherheit des Protamins notwendig sind. Kallur et al. (2022) beschrieben zudem die Komplikation einer akuten Extremitätenischämie nach Gabe von Protamin bei einer TAVI, welche in der vorliegenden Studie jedoch nicht auftrat.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit Folgestudien, die die pharmakologische Sicherheit des Protamins hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen bei TAVI-Eingriffen bestätigten (Al-Kassou et al., 2023; Zbroński et al., 2021). Weiterhin zeigten McDonald et al. (2013) in einer Studie mit 6664 Patienten, dass Protamin bei der Karotisstentangioplastie keine Erhöhung des thromboembolischen Risikos bewirkte. Auch Stone et al. (2010) demonstrierten den sicheren Einfluss von Protamin bei CEAs. Weiterhin postulierten Ghannam et al. (2018), dass Protamin bei Patienten mit Katheterablation positive Effekte erzielte, ohne die Rate thromboembolischer Komplikationen zu erhöhen.

4.6 Limitationen

Einen limitierenden Faktor dieser Studie stellt die fehlende Randomisierung dar. Die Studie wurde unter realen Bedingungen durchgeführt, wodurch die externe Validität erhöht wird und die Effektivität und Sicherheit des Protamins auf den alltäglichen Umgang übertragbar ist (Saturni et al., 2014). Zbroński et al. (2021) untersuchten erstmalig mittels einer randomisierten kontrollierten Studie den Einfluss von Protamin auf Blutungskomplikationen bei TAVI-Eingriffen. In dieser konnte die Reduktion von Blutungskomplikationen durch Protamin im Probandenkollektiv ($n = 100$) keine statistische Signifikanz erreichen, sodass weitere größere randomisierte kontrollierte Studien zur Bestätigung der Ergebnisse angezeigt sind. Darüber hinaus untersuchte die vorliegende Studie soweit bekannt erstmalig den Einfluss von Protamin auf Blutungskomplikationen bei TAVI-Eingriffen, sodass die resultierende schlechte Datenlage ein fehlendes standardisiertes Prozedere bezüglich der Protamingabe nach einer TAVI zur Folge hatte. Dies erschwert zum einen den krankenhausübergreifenden Vergleich dieser Single-Center-Studie, zum anderen wurde auch im Universitätsklinikum Bonn im Verlauf der Studie die Indikation durch eine steigende Lernkurve und Bestätigung der pharmakologischen Sicherheit immer weiter ausgeweitet. Die Entscheidung zur Protamingabe lag im Ermessen der wechselnden Operateure. Dies bringt die Gefahr einer Stichprobenverzerrung mit sich und limitiert die Vergleichbarkeit innerhalb der beiden Gruppen. Dem ist allerdings gegenüber zu stellen, dass die Protamingabe vor allem zu Beginn der Studie vornehmlich bei komplexeren Patienten angewendet wurde, wodurch die hier dargestellte Wirksamkeit zusätzlich untermauert wird. Außerdem waren bis auf eine geringfügig ältere Protamingruppe und einer häufigeren Inzidenz koronarer

Herzkrankheiten und vorausgegangener Herzoperationen in der Vorgeschichte der Kontrollgruppe keine Unterschiede in den Ausgangscharakteristika der beiden Gruppen vorzufinden. Diese genannten Unterschiede hatten darüber hinaus keinen Einfluss auf den primären Endpunkt. Zuletzt ist anzumerken, dass die ACT nicht routinemäßig bei jedem Patienten nach Protamingabe gemessen wurde. Bei den Patienten mit ACT-Messung zeigte sich in 80 % der Fälle jedoch eine effektive und vollkommene Aufhebung der antikoagulatorischen Wirkung des Heparins.

4.7 Ausblick

Die vorliegende Studie konnte aufzeigen, dass die Protamingabe bei TAVI-Eingriffen einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Komplikationen bewirkte, ohne dabei das Risiko thromboembolischer Komplikationen zu erhöhen. Diese Ergebnisse bedürfen allerdings einer Bestätigung durch randomisierte kontrollierte Studien. Wenn sich die Ergebnisse unter kontrollierten Bedingungen reproduzieren lassen, könnte ein universeller Einsatz von Protamin bei TAVI-Eingriffen empfehlenswert sein. Um in Zukunft ein optimales leitlinienbasiertes Vorgehen zu entwickeln, sind jedoch auch Vergleichsstudien zu Alternativen der Heparin-Protamin-Interaktion notwendig. So wurde der positive Einfluss von Bivalirudin als direkter Thrombininhibitor auf schwere Blutungen im Vergleich zu Heparin bei perkutanen Koronarinterventionen und BV bereits gezeigt (Kini et al., 2014; Thompson et al., 2011). Im Gegensatz zu Heparin bindet es nicht an Plasmaproteine, sodass der antikoagulatorische Effekt berechenbarer ist und kein enges Monitoring benötigt wird. Es ist weiterhin in der Lage, sowohl freies als auch fibrin gebundenes Thrombin zu inaktivieren und auf diese Weise bereits entstandenen Blutgerinnseln entgegenzuwirken. Ein Nachteil des Bivalirudin besteht in der fehlenden Antagonisierbarkeit, die bei Heparin mit dem Antidot Protamin gegeben ist. Bei TAVI-Interventionen zeigte Bivalirudin bisher mit Heparin vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Mortalität und Blutungen sowie eine niedrigere Rate an MI (Villablanca et al., 2017). Eine weitere Alternative stellt das REG1-System dar, bestehend aus dem Faktor IX-Inhibitor Pegnivacogin und seinem Antidot Anivamersen, welches sich im Zusammenhang mit dem akuten Koronarsyndrom als sicher erweisen konnte (Povsic et al., 2013). Neben pharmakologischen Alternativen könnten in Zukunft auch mechanische Schirme und Filter einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion des thromboembolischen Risikos bei TAVI-Eingriffen leisten (Naber et al., 2012; Nietlispach et al., 2010).

5. Zusammenfassung

Der kathetergestützte Aortenklappenersatz (TAVI) zur Behandlung einer Aortenklappenstenose erfuhr in den letzten Jahren eine stetig zunehmende Indikationsausweitung. Trotz technischer Weiterentwicklungen und steigender Erfahrung der Operateure geht der Eingriff weiterhin häufig mit Blutungen und Gefäßverletzungen einher, welche mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind. Zu diesem Zweck untersuchte die vorliegende prospektive Beobachtungsstudie erstmalig bei 873 TAVI-Patienten die Auswirkungen einer periprozeduralen Gabe von Protamin. Dazu wurde 677 Patienten während der Intervention Protamin verabreicht, weitere 196 Patienten erhielten als Kontrollgruppe keine Protamingabe. Trotz fehlender Randomisierung zeichnete sich die Studie durch insgesamt ausgeglichene Ausgangscharakteristika zwischen den beiden Gruppen aus. Mittels Antagonisierung des standardmäßig verabreichten Heparins zur Thromboseprophylaxe war das Ziel der Studie den Einfluss des Protamins auf Gefäß- und Blutungskomplikationen, Thromboembolien und die Mortalität zu evaluieren. Es konnte gezeigt werden, dass Protamin eine signifikante Reduktion schwerer Blutungen um 75 % und lebensbedrohlicher Blutungen um 96 % bewirkte. Die Rate schwerer vaskulärer Komplikationen verringerte sich um 70 %, während die Rate leichter vaskulärer Komplikationen nach Protamingabe unverändert blieb. Darüber hinaus führte Protamin zu signifikant niedrigeren Hämoglobin-Abfällen in den ersten 24 Stunden nach Intervention (12 % vs. 14 %, $p = 0,03$), sodass die Patienten der Protamingruppe weniger Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen benötigten. Außerdem war die Protamingabe mit einem kürzeren stationären Krankenhausaufenthalt für die Patienten verbunden. In der multivariaten Regressionsanalyse verblieb Protamin als einziger protektiver Faktor und das akute Nierenversagen als einziger prädiktiver Faktor für das Auftreten des zusammengefassten primären Endpunktes, bestehend aus der Inzidenz lebensbedrohlicher und schwerer Blutungskomplikationen sowie der Mortalität nach 30 Tagen. Bedenken hinsichtlich einer Erhöhung des thromboembolischen Risikos bestätigten sich nicht. Weder die Anzahl an Myokardinfarkten noch die Rate der Schlaganfälle erfuhren eine signifikante Veränderung durch die Protamingabe. Dennoch sind zukünftig randomisierte kontrollierte Studien zur Bestätigung der Effizienz und

Sicherheit der Protamingabe im Rahmen von TAVI-Prozeduren geboten. Unter der Voraussetzung, dass sich die Ergebnisse unter kontrollierten Bedingungen reproduzieren lassen, könnte der standardisierte Einsatz von Protamin bei TAVI-Eingriffen als probates Mittel zur Reduzierung von Blutungs- und Gefäßkomplikationen bewertet werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathogenese der kalzifizierenden Aortenklappenstenose.....	15
Abb. 2: Verhältnis der verminderten Klappenöffnungsfläche zum gesteigerten transvalvulären Druckgradienten bei der Aortenklappenstenose	16
Abb. 3: Verlauf der Aortenklappenstenose beim Erwachsenen.....	18
Abb. 4: Management der schweren Aortenklappenstenose	21
Abb. 5: Edwards Sapien 3 und Medtronic Evolut R	25
Abb. 6: Aspekte im Entscheidungsprozess, ob TAVI oder SAVR bei Patienten mit Aortenklappenstenose	31
Abb. 7: Klassifikation zugangsbedingter Gefäßverletzungen.....	40
Abb. 8: Standardisiertes Zugangsmanagement und Protamingabe.....	42
Abb. 9: Verwendete Klappenprothesen (in %) und Verteilung der Klappenprothesen auf die Studiengruppen (in %)......	51
Abb. 10: Inzidenz des primären Endpunktes (in %).....	55
Abb. 11: Inzidenzen der sekundären Endpunkte (in %)......	57
Abb. 12: Verlauf des Hämoglobinspiegels und Bedarf an Bluttransfusionen.....	58

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose	19
Tab. 2: Darstellung der Patientencharakteristika	49
Tab. 3: Prozedurale Daten.....	52
Tab. 4: Inzidenz und Therapie zugangsbedingter Gefäßverletzungen (ASARVI) (in %)	53
Tab. 5: Parameter des primären und sekundären Endpunktes	59
Tab. 6: Prädiktoren des primären Endpunktes mit Odds-Ratio (OR) und 95 %- Konfidenzintervallen (KI 95) nach univariater und multivariater Regressionsanalyse.....	61

8. Literaturverzeichnis

Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 1991; 84: 2383–2397

Al-Kassou B, Veulemans V, Shamekhi J, Maier O, Piayda, K, Zeus, T, Aksoy A, Zietzer A, Meertens M, Mauri V, Weber M, Sinning JM, Grube E, Adam M, Bakhtiary F, Zimmer S, Baldus S, Kelm M, Nickenig G, Sedaghat A. Optimal protamine-to-heparin dosing ratio for the prevention of bleeding complications in patients undergoing TAVR-A multicenter experience. *Clin. Cardiol.* 2023; 46: 67-75

Arangalage D, Cimadevilla C, Alkhoder S, Chiampan A, Himbert D, Brochet E, lung B, Nataf P, Depoix J-P, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2014; 107: 353–360

Arnold SV, Lei Y, Reynolds MR, Magnuson EA, Suri RM, Tuzcu EM, Petersen JL, Douglas PS, Svensson LG, Gada H, Thourani VH, Kodali SK, Mack MJ, Leon MB, Cohen DJ. Costs of periprocedural complications in patients treated with transcatheter aortic valve replacement: results from the Placement of Aortic Transcatheter Valve trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014; 7: 829–836

Aronow HD, Gray WA, Ramee SR, Mishkel GJ, Schreiber TJ, Wang H. Predictors of neurological events associated with carotid artery stenting in high-surgical-risk patients: insights from the Cordis Carotid Stent Collaborative. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 577–584

Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 2009; 2: 533–539

Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, Dumont E, Larocheillère R de, Doyle D, Masson J-B, Gutiérrez MJ, Clavel M-A, Bertrand OF, Pibarot P, Rodés-Cabau J. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 865–874

Barbash IM, Barbanti M, Webb J, Molina-Martin De Nicolas J, Abramowitz Y, Latib A, Nguyen C, Deuschl F, Segev A, Sideris K, Buccheri S, Simonato M, Della Rosa F, Tamburino C, Jilaihawi H, Miyazaki T, Himbert D, Schofer N, Guetta V, Bleiziffer S, Tchetché D, Immè S, Makkar RR, Vahanian A, Treede H, Lange R, Colombo A, Dvir D. Comparison of vascular closure devices for access site closure after transfemoral aortic valve implantation. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 3370–3379

Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis M de, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 2739–2791

Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur. J. Echocardiogr.* 2009; 10: 1–25

Behan M, Haworth P, Hutchinson N, Trivedi U, Laborde J-C, Hildick-Smith D. Percutaneous aortic valve implants under sedation: our initial experience. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 1012–1015

Ben-Dor I, Maluenda G, Dvir D, Barbash IM, Okubagzi P, Torguson R, Lindsay J, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Balloon aortic valvuloplasty for severe aortic stenosis as a bridge to transcatheter/surgical aortic valve replacement. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 82: 632–637

Ben-Dor I, Pichard AD, Satler LF, Goldstein SA, Syed AI, Gaglia MA, Weissman G, Maluenda G, Gonzalez MA, Wakabayashi K, Collins SD, Torguson R, Okubagzi P, Xue

Z, Kent KM, Lindsay J, Waksman R. Complications and outcome of balloon aortic valvuloplasty in high-risk or inoperable patients. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1150–1156

Berg JM ten, Brouwer J. Protamine in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: Why Not? *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020; 13: 1481–1483

Bleiziffer S, Ruge H, Hörer J, Hutter A, Geisbüsch S, Brockmann G, Mazzitelli D, Bauernschmitt R, Lange R. Predictors for new-onset complete heart block after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 524–530

Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, Leon AC de, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: e1-142

Braunwald E. Aortic Stenosis: Then and Now. *Circulation* 2018; 137: 2099–2100

Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 137: 82–90

Buchanan GL, Chieffo A, Montorfano M, Maccagni D, Maisano F, Latib A, Covelto RD, Grimaldi A, Alfieri O, Colombo A. A "modified crossover technique" for vascular access management in high-risk patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2013; 81: 579–583

Bull S, Loudon M, Francis JM, Joseph J, Gerry S, Karamitsos TD, Prendergast BD, Banning AP, Neubauer S, Myerson SG. A prospective, double-blind, randomized controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril In Aortic Stenosis (RIAS trial). *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2015; 16: 834–841

Butterworth J, Lin YA, Prielipp RC, Bennett J, Hammon JW, James RL. Rapid disappearance of protamine in adults undergoing cardiac operation with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: 1589–1595

Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009; 373: 956–966

Chakravarty T, Patel A, Kapadia S, Raschpichler M, Smalling RW, Szeto WY, Abramowitz Y, Cheng W, Douglas PS, Hahn RT, Herrmann HC, Kereiakes D, Svensson L, Yoon S-H, Babaliaros VC, Kodali S, Thourani VH, Alu MC, Liu Y, McAndrew T, Mack M, Leon MB, Makkar RR. Anticoagulation After Surgical or Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74: 1190–1200

Chambers JB, Parkin D, Roxburgh J, Bapat V, Young C. A comparison of two forms of the continuity equation in the Trifecta bovine pericardial aortic valve. *Echo Res. Pract.* 2016; 3: 25–28

Chiang S-J, Daimon M, Miyazaki S, Kawata T, Morimoto-Ichikawa R, Maruyama M, Ohmura H, Miyauchi K, Lee SL, Daida H. When and how aortic stenosis is first diagnosed: A single-center observational study. *J. Cardiol.* 2016; 68: 324–328

Clavel M-A, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2645–2657

Clavel M-A, Messika-Zeitoun D, Pibarot P, Aggarwal SR, Malouf J, Araoz PA, Michelena HI, Cuffe C, Larose E, Capoulade R, Vahanian A, Enriquez-Sarano M. The complex nature of discordant severe calcified aortic valve disease grading: new insights from

combined Doppler echocardiographic and computed tomographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 2329–2338

Cosgrave J, Qasim A, Latib A, Aranzulla TC, Colombo A. Protamine usage following implantation of drug-eluting stents: a word of caution. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2008; 71: 913–914

Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, Boon NA. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 2389–2397

Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986; 1: 63–67

Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, Anselme F, Laborde F, Leon MB. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008

Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Sebah L, Bash A, Nusimovici D, Litzler PY, Bessou J-P, Leon MB. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 698–703

Dalsgaard M, Iversen K, Kjaergaard J, Grande P, Goetze JP, Clemmensen P, Hassager C. Short-term hemodynamic effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with severe aortic stenosis: a placebo-controlled, randomized study. *Am. Heart J.* 2014; 167: 226–234

Del Val D, Ferreira-Neto AN, Asmarats L, Maes F, Guimaraes L, Junquera L, Wintzer J, Fischer Q, Barroso de Freitas Ferraz A, Puri R, Rodés-Cabau J. Transcatheter aortic

valve replacement: relative safety and efficacy of the procedure with different devices. *Expert Rev. Med. Devices* 2019; 16: 11–24

Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2017; 23: 410–415

Di Eusanio M, Fortuna D, Palma R de, Dell'Amore A, Lamarra M, Contini GA, Gherli T, Gabbieri D, Ghidoni I, Cristell D, Zussa C, Pignini F, Pugliese P, Pacini D, Di Bartolomeo R. Aortic valve replacement: results and predictors of mortality from a contemporary series of 2256 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141: 940–947

Doguet F, Godin M, Lebreton G, Eltchaninoff H, Cribier A, Bessou JP, Litzler PY. Aortic valve replacement after percutaneous valvuloplasty--an approach in otherwise inoperable patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38: 394–399

Dorman BH, Elliott BM, Spinale FG, Bailey MK, Walton JS, Robison JG, Brothers TE, Cook MH. Protamine use during peripheral vascular surgery: a prospective randomized trial. *J. Vasc. Surg.* 1995; 22: 248-255

Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 1854–1863

Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart (British Cardiac Society)* 2013; 99: 396–400

Fearn SJ, Parry AD, Picton AJ, Mortimer AJ, McCollum CN. Should heparin be reversed after carotid endarterectomy? A randomised prospective trial. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1997; 13: 394–397

Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316–3326

Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Weinberg EO, Rhodes DR, Apstein CS. Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia. Studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 1644–1653

Genereux P, Kodali S, Leon MB, Smith CR, Ben-Gal Y, Kirtane AJ, Daneault B, Reiss GR, Moses JW, Williams MR. Clinical outcomes using a new crossover balloon occlusion technique for percutaneous closure after transfemoral aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 861–867

Genereux P, Head SJ, van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, Smith C, Serruys PW, Kappetein AP, Leon MB. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012a; 59: 2317–2326

Genereux P, Webb JG, Svensson LG, Kodali SK, Satler LF, Fearon WF, Davidson CJ, Eisenhauer AC, Makkar RR, Bergman GW, Babaliaros V, Bavaria JE, Velazquez OC, Williams MR, Hueter I, Xu K, Leon MB. Vascular complications after transcatheter aortic valve replacement: insights from the PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve) trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012b; 60: 1043–1052

Ghannam M, Chugh A, Dillon P, Alyesh D, Kossidas K, Sharma S, Coatney J, Atreya A, Yokokawa M, Saeed M, Cunnane R, Ghanbari H, Latchamsetty R, Crawford T, Jongnarangsin K, Bogun F, Pelosi F, Morady F, Oral H. Protamine to expedite vascular hemostasis after catheter ablation of atrial fibrillation: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm* 2018; 15: 1642–1647

Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 56–64

Grube E, Laborde JC, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Buellesfeld L, Mueller R, Menichelli M, Schmidt T, Zickmann B, Iversen S, Stone GW. Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. *Circulation* 2006; 114: 1616–1624

Grube E, Laborde JC, Zickmann B, Gerckens U, Felderhoff T, Sauren B, Bootsvelde A, Buellesfeld L, Iversen S. First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 66: 465–469

Guo Y, Tang J, Du L, Liu J, Liu RC, Liu X, Guo Y. Protamine dosage based on two titrations reduces blood loss after valve replacement surgery: a prospective, double-blinded, randomized study. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28: 547–552

Haller PM, Sulzgruber P, Kaufmann C, Geelhoed B, Tamargo J, Wassmann S, Schnabel RB, Westermann D, Huber K, Niessner A, Gremmel T. Bleeding and ischaemic outcomes in patients treated with dual or triple antithrombotic therapy: systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2019; 5: 226–236

Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla H-R, Cremer J, Kuck K-H, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler G, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat A-K, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 1588–1598

Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 64: 322–326

Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Mylotte D, Uribe J, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice M-C. Transfemoral aortic valve implantation new criteria to predict vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4: 851–858

Hayashida K, Lefèvre T, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Mylotte D, Uribe J, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Morice M-C. True percutaneous approach for transfemoral aortic valve implantation using the Prostar XL device: impact of learning curve on vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012a; 5: 207–214

Hayashida K, Morice M-C, Chevalier B, Hovasse T, Romano M, Garot P, Farge A, Donzeau-Gouge P, Bouvier E, Cormier B, Lefèvre T. Sex-related differences in clinical presentation and outcome of transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012b; 59: 566–571

Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, Turto H, Kupari M, Kovanen PT. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1859–1866

Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Jung B, Ducrocq G, Détaint D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Francis F, Ibrahim H, Nataf P, Vahanian A. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 303–311

Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM, Weitz JI. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 141S-159S

Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, Calhoun JH, Carabello BA, Desai MY, Edwards FH, Francis GS, Gardner TJ, Kappetein AP, Linderbaum JA, Mukherjee C, Mukherjee D, Otto CM, Ruiz CE, Sacco RL, Smith D, Thomas JD. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS expert consensus document on transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1200–1254

Huber D, Grimm J, Koch R, Krayenbuehl HP. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981; 64: 126–134

Huntley GD, Thaden JJ, Alsidawi S, Michelena HI, Maleszewski JJ, Edwards WD, Scott CG, Pislaru SV, Pellikka PA, Greason KL, Ammash NM, Malouf JF, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT. Comparative study of bicuspid vs. tricuspid aortic valve stenosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* 2018; 19: 3–8

Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 97–101

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde J-L, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1231–1243

Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Gohlke-Bärwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2714–2720

Jian B, Jones PL, Li Q, Mohler ER, Schoen FJ, Levy RJ. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am. J. Pathol.* 2001; 159: 321–327

Jian B, Narula N, Li Q-y, Mohler ER, Levy RJ. Progression of aortic valve stenosis: TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75: 457-465

Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110: 36–45

Kaden JJ, Dempfle C-E, Grobholz R, Tran H-T, Kiliç R, Sarıkoç A, Brueckmann M, Vahl C, Hagl S, Haase KK, Borggrefe M. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205–211

Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, Bergmann L, Kottenberg E, Schlamann M, Mummel P, Holle D, Thielmann M, Jakob HG, Konorza T, Heusch G, Erbel R, Eggebrecht H. Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation* 2012; 126: 1245–1255

Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, Thielmann M, Kühl H, Peters J, Jakob HG, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz* 2009; 34: 398–408

Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2010; 121: 870–878

Kallur AS, Bhogal S, Waksman R, Bernardo NL. Protamine-induced acute thrombosis in a post-TAVR patient: A word of caution. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022; S1553-8389(22)00300-1

Kang D-H, Park S-J, Lee S-A, Lee S, Kim D-H, Kim H-K, Yun S-C, Hong G-R, Song J-M, Chung C-H, Song J-K, Lee J-W, Park S-W. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 111–119

Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es G-A, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2013; 145: 6–23

Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 123–130

Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth. Analg.* 2002; 94: 1402-1408

Kini A, Yu J, Cohen MG, Mehran R, Baber U, Sartori S, Vlachojannis GJ, Kovacic JC, Pyo R, O'Neill B, Singh V, Jacobs E, Poludasu S, Moreno P, Kim MC, Krishnan P, Sharma SK, Dangas GD. Effect of bivalirudin on aortic valve intervention outcomes study: a two-centre registry study comparing bivalirudin and unfractionated heparin in balloon aortic valvuloplasty. *EuroIntervention* 2014; 10: 312–319

Kochman J, Rymuza B, Huczek Z, Kołtowski Ł, Ścisło P, Wilimski R, Ścibisz A, Stanecka P, Filipiak KJ, Opolski G. Incidence, Predictors and Impact of Severe Periprocedural Bleeding According to VARC-2 Criteria on 1-Year Clinical Outcomes in Patients After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Int. Heart J.* 2016; 57: 35–40

Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1686–1695

Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, Szymanski C, Cosyns B, Piérard LA. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading classification. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 235–243

Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine* 2010; 363: 1597–1607

Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, Thourani VH, Tuzcu EM, Miller DC, Herrmann HC, Doshi D, Cohen DJ, Pichard AD, Kapadia S, Dewey T, Babaliaros V, Szeto WY, Williams MR, Kereiakes D, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK, Hodson RW, Moses JW, Trento A, Brown DL, Fearon WF, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Anderson WN, Alu MC, Webb JG. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1609–1620

Levison JA, Faust GR, Halpern VJ, Theodoris A, Nathan I, Kline RG, Cohen JR. Relationship of protamine dosing with postoperative complications of carotid endarterectomy. *Ann. Vasc. Surg.* 1999; 13: 67–72

Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1561–1566

Lichtenstein SV, Cheung A, Ye J, Thompson CR, Carere RG, Pasupati S, Webb JG. Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience. *Circulation* 2006; 114: 591–596

Luca G de, Parodi G, Antonucci D. Safety and benefits of protamine administration to revert anticoagulation soon after coronary angioplasty. A meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2010; 30: 452–458

Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, Kapadia SR, Malaisrie SC, Cohen DJ, Pibarot P, Leipsic J, Hahn RT, Blanke P, Williams MR, McCabe JM, Brown DL, Babaliaros V, Goldman S, Szeto WY, Genereux P, Pershad A, Pocock SJ, Alu MC, Webb JG, Smith CR. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1695–1705

Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon S-H, Trento A, Svensson LG, Herrmann HC, Szeto WY, Miller DC, Satler L, Cohen DJ, Dewey TM, Babaliaros V, Williams MR, Kereiakes DJ, Zajarias A, Greason KL, Whisenant BK,

Hodson RW, Brown DL, Fearon WF, Russo MJ, Pibarot P, Hahn RT, Jaber WA, Rogers E, Xu K, Wheeler J, Alu MC, Smith CR, Leon MB. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382: 799–809

Malaisrie SC, Iddriss A, Flaherty JD, Churyla A. Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2016; 18: 27

Marquis-Gravel G, Redfors B, Leon MB, G n reux P. Medical Treatment of Aortic Stenosis. *Circulation* 2016; 134: 1766–1784

McDonald JS, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ. Protamine does not increase risk of stroke in patients with elective carotid stenting. *Stroke* 2013; 44: 2028–2030

Miller DC, Blackstone EH, Mack MJ, Svensson LG, Kodali SK, Kapadia S, Rajeswaran J, Anderson WN, Moses JW, Tuzcu EM, Webb JG, Leon MB, Smith CR. Transcatheter (TAVR) versus surgical (AVR) aortic valve replacement: occurrence, hazard, risk factors, and consequences of neurologic events in the PARTNER trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143: 832-843.e13

Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistent grading of aortic valve stenosis by current guidelines: haemodynamic studies in patients with apparently normal left ventricular function. *Heart (British Cardiac Society)* 2010; 96: 1463–1468

Mohty D, Pibarot P, Despr s J-P, C t  C, Arsenault B, Cartier A, Cosnay P, Couture C, Mathieu P. Association between plasma LDL particle size, valvular accumulation of oxidized LDL, and inflammation in patients with aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 187–193

Monin J-L, Qu r  J-P, Monchi M, Petit H, Baleynaud S, Chauvel C, Pop C, Ohlmann P, Lelguen C, Dehant P, Tribouilloy C, Gu ret P. Low-gradient aortic stenosis: operative risk

stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319–324

Naber CK, Ghanem A, Abizaid AA, Wolf A, Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Schmitz T, Grube E. First-in-man use of a novel embolic protection device for patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2012; 8: 43–50

Navarese EP, Zhang Z, Kubica J, Andreotti F, Farinaccio A, Bartorelli AL, Bedogni F, Rupji M, Tomai F, Giordano A, Reimers B, Spaccarotella C, Wilczek K, Stepinska J, Witkowski A, Grygier M, Kukulski T, Wanha W, Wojakowski W, Lesiak M, Dudek D, Zembala MO, Berti S. Development and Validation of a Practical Model to Identify Patients at Risk of Bleeding After TAVR. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021; 14: 1196-1206

Nazarzadeh M, Pinho-Gomes A-C, Bidel Z, Dehghan A, Canoy D, Hassaine A, Ayala Solares JR, Salimi-Khorshidi G, Smith GD, Otto CM, Rahimi K. Plasma lipids and risk of aortic valve stenosis: a Mendelian randomization study. *Eur. Heart J.* 2020

Newhall KA, Saunders EC, Larson RJ, Stone DH, Goodney PP. Use of Protamine for Anticoagulation During Carotid Endarterectomy: A Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2016; 151: 247–255

Nietlispach F, Wijesinghe N, Gurvitch R, Tay E, Carpenter JP, Burns C, Wood DA, Webb JG. An embolic deflection device for aortic valve interventions. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1133–1138

Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: 2440–2492

Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–1011

O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE, Otto CM. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163–2168

O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 523–532

O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, Probstfield JL. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224–2230

Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Rydén L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994a; 23: 1162–1170

Olsson M, Rosenqvist M, Nilsson J. Expression of HLA-DR antigen and smooth muscle cell differentiation markers by valvular fibroblasts in degenerative aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994b; 24: 1664–1671

Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19: 1218–1222

Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, Bogers AJJC, Piazza N, Kappetein AP. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 1002–1012

Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–2270

Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR. Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation* 1994; 89: 642–650

Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 744–756

Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, Jaegere PP de, Gahl B, Anderson RH, Kappetein A-P, Lange R, Serruys PW, Windecker S, Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 443–451

Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, Hermiller J, Hughes GC, Harrison JK, Coselli J, Diez J, Kafi A, Schreiber T, Gleason TG, Conte J, Buchbinder M, Deeb GM, Carabello B, Serruys PW, Chenoweth S, Oh JK. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 1972–1981

Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, Bajwa T, Heiser JC, Merhi W, Kleiman NS, Askew J, Sorajja P, Rovin J, Chetcuti SJ, Adams DH, Teirstein PS, Zorn GL, Forrest JK, Tchétché D, Resar J, Walton A, Piazza N, Ramlawi B, Robinson N, Petrossian G, Gleason TG, Oh JK, Boulware MJ, Qiao H, Mugglin AS, Reardon MJ. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: 1706–1715

Povsic TJ, Vavalle JP, Aberle LH, Kasprzak JD, Cohen MG, Mehran R, Bode C, Buller CE, Montalescot G, Cornel JH, Rynkiewicz A, Ring ME, Zeymer U, Natarajan M, Delarche N, Zelenkofske SL, Becker RC, Alexander JH. A Phase 2, randomized, partially blinded, active-controlled study assessing the efficacy and safety of variable anticoagulation reversal using the REG1 system in patients with acute coronary syndromes: results of the RADAR trial. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2481–2489

Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, Costa MA, Mega JL, O'Donoghue ML, Ohman EM, Becker RC. Antithrombotic treatment in transcatheter aortic valve implantation: insights for cerebrovascular and bleeding events. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 2349–2359

Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, Bédard F, Doyle D, Larochellière R de, Jayasuria C, Villeneuve J, Marrero A, Côté M, Pibarot P, Webb JG. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57: 18–28

Rosengart TK, Feldman T, Borger MA, Vassiliades TA, Gillinov AM, Hoercher KJ, Vahanian A, Bonow RO, O'Neill W. Percutaneous and minimally invasive valve procedures: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology, Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117: 1750–1767

Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 199–205

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T,

Wachtell K, Willenheimer R. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1343–1356

Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N, Santus PA, Morandi L, Papi A. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 27: 129–138

Schueler R, Hammerstingl C, Sinning J-M, Nickenig G, Omran H. Prognosis of octogenarians with severe aortic valve stenosis at high risk for cardiovascular surgery. *Heart (British Cardiac Society)* 2010; 96: 1831–1836

Sedaghat A, Neumann N, Schahab N, Sinning J-M, Hammerstingl C, Pingel S, Schaefer C, Mellert F, Schiller W, Welz A, Grube E, Nickenig G, Werner N. Routine Endovascular Treatment With a Stent Graft for Access-Site and Access-Related Vascular Injury in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016; 9

Sergie Z, Lefèvre T, van Belle E, Kakoulides S, Baber U, Deliargyris EN, Mehran R, Grube E, Reinöhl J, Dangas GD. Current periprocedural anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: could bivalirudin be an option? Rationale and design of the BRAVO 2/3 studies. *J. Thromb. Thrombolysis* 2013; 35: 483–493

Sinning J-M, Ghanem A, Steinhäuser H, Adenauer V, Hammerstingl C, Nickenig G, Werner N. Renal function as predictor of mortality in patients after percutaneous transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1141–1149

Sinning J-M, Grube E. Transcatheter heart valve failure: the sword of Damocles over our heads? *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1284–1287

Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D,

Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2187–2198

Sokolowska E, Kalaska B, Miklosz J, Mogielnicki A. The toxicology of heparin reversal with protamine: past, present and future. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016; 12: 897–909

Steinvil A, Leshem-Rubinow E, Halkin A, Abramowitz Y, Ben-Assa E, Shacham Y, Bar-Dayyan A, Keren G, Banai S, Finkelstein A. Vascular complications after transcatheter aortic valve implantation and their association with mortality reevaluated by the valve academic research consortium definitions. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 100–106

Stone DH, Nolan BW, Schanzer A, Goodney PP, Cambria RA, Likosky DS, Walsh DB, Cronenwett JL. Protamine reduces bleeding complications associated with carotid endarterectomy without increasing the risk of stroke. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51: 559-564, 564.e1

Stortecky S, Stefanini GG, Pilgrim T, Heg D, Praz F, Luterbacher F, Piccolo R, Khattab AA, Räber L, Langhammer B, Huber C, Meier B, Jüni P, Wenaweser P, Windecker S. Validation of the Valve Academic Research Consortium Bleeding Definition in Patients With Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: e002135

Sun JCJ, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565–576

Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etti F, Santoro G, Klugmann S, Bedogni F, Maisano F, Marzocchi A, Poli A, Antoniucci D, Napodano M, Carlo M de, Fiorina C, Ussia GP. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011; 123: 299–308

Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, Van Belle E, Chevalier B, Collet JP, Dudek D, Gilard M, Gorog DA, Grapsa J, Grove EL, Lancellotti P, Petronio AS, Rubboli A, Torracca L, Vilahur G, Witkowski A, Mehilli J. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2021; 42: 2265-2269

Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL. Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis: meta-analysis of the randomized placebo-controlled clinical trials on 2344 patients. *Can. J. Cardiol.* 2011; 27: 800–808

Thanassoulis G, Massaro JM, Cury R, Manders E, Benjamin EJ, Vasan RS, Cupple LA, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Kathiresan S. Associations of long-term and early adult atherosclerosis risk factors with aortic and mitral valve calcium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2491–2498

Thompson KA, Philip KJ, Schwarz ER. Clinical applications of bivalirudin in the cardiac catheterization laboratory. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16: 140–149

Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, Herrmann HC, Williams M, Babaliaros V, Smalling R, Lim S, Malaisrie SC, Kapadia S, Szeto WY, Greason KL, Kereiakes D, Ailawadi G, Whisenant BK, Devireddy C, Leipsic J, Hahn RT, Pibarot P, Weissman NJ, Jaber WA, Cohen DJ, Suri R, Tuzcu EM, Svensson LG, Webb JG, Moses JW, Mack MJ, Miller DC, Smith CR, Alu MC, Parvataneni R, D'Agostino RB, Leon MB. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387: 2218–2225

Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK, Cheung A, Ye J, Webb JG. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 113–118

Treiman RL, Cossman DV, Foran RF, Levin PM, Cohen JL, Wagner WH. The influence of neutralizing heparin after carotid endarterectomy on postoperative stroke and wound hematoma. *J. Vasc. Surg.* 1990; 12: 440-445

Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, Bonis M de, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers H-J, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Oppell UO von, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 42: S1-S44

Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V, Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43: 561-632

van Mieghem NM, Nuis R-J, Tzikas A, Piazza N, Schultz C, Serruys PW, Jaegere PP de. Prevalence and prognostic implications of baseline anaemia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention* 2011; 7: 184–191

Van Praet KM, van Kampen A, Kofler M, Richter G, Sündermann SH, Meyer A, Unbehaun A, Kurz S, Jacobs S, Falk V, Kempfert J. Minimally invasive surgical aortic valve replacement: The RALT approach. *J Card Surg.* 2020; 9: 2341-2346

Villablanca PA, Al-Bawardy R, Mohananey D, Maraboto C, Weinreich M, Gupta T, Briceno DF, Ramakrishna H. Bivalirudin versus heparin in patients undergoing percutaneous transcatheter aortic valve interventions: A systematic review and meta-analysis. *J. Interv. Cardiol.* 2017; 30: 586–594

Wahba A, Milojevic M, Boer C, Somer FMJJ de, Gudbjartsson T, van den Goor J, Jones TJ, Lomivorotov V, Merkle F, Ranucci M, Kunst G, Puis L. 2019 EACTS/EACTA/EBCP

guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2020; 57: 210–251

Wakefield TW, Hantler CB, Wroblewski SK, Crider BA, Stanley JC. Effects of differing rates of protamine reversal of heparin anticoagulation. *Surgery* 1996; 119: 123–128

Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck K-H, Mohr FW, Möllmann H. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 2173–2180

Wang J, Ma HP, Zheng H. Blood loss after cardiopulmonary bypass, standard vs titrated protamine: a meta-analysis. *Neth. J. Med.* 2013; 71: 123–127

Wang J, Yu W, Jin Q, Li Y, Liu N, Hou X, Yu Y. Risk Factors for Post-TAVI Bleeding According to the VARC-2 Bleeding Definition and Effect of the Bleeding on Short-Term Mortality: A Meta-analysis. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33: 525–534

Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation* 2006; 113: 842–850

Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, Messier RH, Kakkis ED, Stafford-Smith M. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2005; 102: 308–314

Wenaweser P, Pilgrim T, Roth N, Kadner A, Stortecky S, Kalesan B, Meuli F, Büllsfeld L, Khattab AA, Huber C, Eberle B, Erdös G, Meier B, Jüni P, Carrel T, Windecker S. Clinical outcome and predictors for adverse events after transcatheter aortic valve implantation with the use of different devices and access routes. *Am. Heart J.* 2011; 161: 1114–1124

Zbroński K, Grodecki K, Gozdowska R, Jędrzejczyk S, Ostrowska E, Wysińska J, Rymuza B, Scisło P, Wilimski R, Kochman J, Filipiak KJ, Opolski G, Huczek Z. Use of protamine sulfate during transfemoral transcatheter aortic valve implantation - a preliminary assessment of administration rate and impact on complications. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2020; 16: 306-314

Zbroński K, Grodecki K, Gozdowska R, Ostrowska E, Wysińska J, Rymuza B, Scisło P, Wilimski R, Kochman J, Filipiak KJ, Opolski G, Huczek Z.. Protamine sulfate during transcatheter aortic valve implantation (PS TAVI) - a single-center, single-blind, randomized placebo-controlled trial. *Kardiologia Polska*. 2021; 79: 995-1002

9. Danksagung

Ich möchte allen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben und mir eine Hilfe waren.

Zunächst gilt mein großer Dank Prof. Dr. Sinning für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und Überlassung des Dissertationsthemas. Für die unterstützende Betreuung bis zur Fertigstellung, fachliche Expertise sowie Begutachtung meiner Doktorarbeit bin ich sehr dankbar.

Besondere Erwähnung verdient Dr. Al-Kassou für seine stetige Hilfsbereitschaft. Als fachlicher Ansprechpartner hat er großen Anteil am Verfassen dieser Dissertation.

Bei Herrn Prof. Dr. Nickenig als Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn möchte ich mich für die guten Rahmenbedingungen zur Durchführung dieser Studie bedanken.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern des Herzzentrums für die nette und kollegiale Zusammenarbeit danken.

Zum Schluss gilt mein besonderer Dank meinen Eltern, Petra und Hans-Jörg Kandt sowie meiner Freundin Jacky, die mir durch bedingungslosen Rückhalt und Anteilnahme zu jeder Zeit Kraft und Mut gegeben haben.

Meiner Familie sei diese Doktorarbeit gewidmet. Vielen Dank, dass ihr immer an mich geglaubt habt.