

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
Klinikum Ludwigshafen, Medizinische Klinik B, Akademisches Lehrkrankenhaus der  
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Lokale Komplikationen bei der  
perkutanen transfemorale transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) mit  
besonderer Berücksichtigung der Blutungskomplikationen und Verschlussysteme

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Alexander Schwarz  
aus Grünstadt

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12.05.2023

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>V</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Zielsetzung .....	2
<b>2 Literaturdiskussion .....</b>	<b>3</b>
2.1 Wachsende Bedeutung der TAVI.....	3
2.2 Indikationsstellung.....	5
2.3 Strukturelle Voraussetzungen .....	6
2.4 Zugangswege.....	6
2.5 Durchführung.....	8
2.6 Verschlussysteme .....	9
2.7 Komplikationen.....	9
2.8 Aktueller wissenschaftlicher Stand.....	13
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>14</b>
3.1 Datenbank.....	14
3.2 Einschlusskriterien .....	15
3.3 Verwendete Verschlussysteme .....	16
3.4 Statistische Analyse .....	20
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
4.1 Gegenüberstellung der einzelnen Verschlussysteme .....	22
4.2 Gegenüberstellung der schweren und lebensbedrohlichen gegenüber keinen und leichten Blutungen an der Verschlussysteme-Seite .....	30
4.3 Multivariable Analyse .....	35
4.3.1 Unabhängige Prädiktoren für schwere und lebensbedrohliche Blutungen an der Verschlussysteme-Seite.....	35
4.3.2 Untersucher und Verschlussysteme.....	36
4.3.3 Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss.....	37
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>38</b>
5.1 Gegenüberstellung der einzelnen Verschlussysteme .....	38

---

5.2	Gegenüberstellung der schweren und lebensbedrohlichen gegenüber keinen und leichten Blutungen an der Verschlussystem-Seite .....	45
5.3	Multivariable Analyse .....	48
5.3.1	Unabhängige Prädiktoren für schwere und lebensbedrohliche Blutungen an der Verschlussystem-Seite.....	48
5.3.2	Untersucher und Verschlussystem.....	51
5.3.3	Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss.....	52
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>53</b>
	<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>XII</b>
	<b>Tabellarischer Lebenslauf.....</b>	<b>XIII</b>

## Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMI	Body Mass Index
CHILD	Child-Pugh-Score
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
e.g.	Exempli gratia (zum Beispiel)
EK	Erythrozytenkonzentrat
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
IDDM	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzerkrankung
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	Linksventrikuläre Funktion
NIDDM	Nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds-Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

RBC	Red blood cells (Erythrozyten)
SAVR	Chirurgischer Aortenklappenersatz
STS-Score	Short-Term Risk Calculator - Score
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation
TK	Thrombozytenkonzentrat
Unters.	Untersucher
VARC-2	Valve Academic Research Consortium - 2
Vgl.	Vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
Z.n.	Zustand nach
ZVK	Zentraler Venenkatheter

---

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Entwicklung TAVI vs. konventioneller Aortenklappenersatz .....	4
Abbildung 2: Altersverteilung TAVI vs. konventioneller Aortenklappenersatz ....	5
Abbildung 3: VARC-2 Kriterien.....	12
Abbildung 4: Prostar XL <sup>®</sup> -System .....	16
Abbildung 5: Prostar XL <sup>®</sup> - Rückzug der Nadeln .....	16
Abbildung 6: Prostar XL <sup>®</sup> - Vorbereitete Fadenenden .....	17
Abbildung 7: ProGlide <sup>®</sup> - System.....	18
Abbildung 8: ProGlide <sup>®</sup> - Einlage Führungsdraht und Verschlussystem .....	18
Abbildung 9: ProGlide <sup>®</sup> - Lagekontrolle und Positionierung .....	19
Abbildung 10: ProGlide <sup>®</sup> - Arretierung und Rückzug der Nadeln .....	19
Abbildung 11: Verschlussystem über Zeit .....	22
Abbildung 12: Untersucher über Zeit (2014 – 06/2019) .....	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung Prostar XL <sup>®</sup> vs. ProGlide <sup>®</sup> .....	26
Tabelle 2: Gegenüberstellung VARC2-Blutungen an der Verschlussystem-Seite .....	31
Tabelle 3: Unabhängige Prädiktoren.....	36
Tabelle 4: Major/life-threatening bleeding an Verschlussystem-Seite und Untersucher.....	37
Tabelle 5: Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss .....	37



# 1 Einleitung

## 1.1 Problemstellung

Das Verfahren der transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI) hat sich zum Standardverfahren in der Therapie der symptomatischen Aortenklappenstenose etabliert.

Die TAVI ist ein minimal invasives und für Patienten schonenderes Verfahren des Klappenersatzes und war ursprünglich konzipiert für ältere, multimorbide „high-risk“ Patienten, welche für einen großen operativen Eingriff nicht mehr in Frage kamen. (2) Auf Grund der Einfachheit und des guten Outcomes, entwickelt sich die TAVI zunehmend zum Standardverfahren des Aortenklappenersatzes und verdrängt in Folge dessen, zumindest bei älteren Patienten, das offen chirurgische Vorgehen (SAVR). (3-5) Die Vergleichbarkeit dieser Verfahren in ihrem Ergebnis wurden in großen, randomisierten Untersuchungen, wie beispielsweise den PARTNER I-III Studien (6-8), belegt. Dies führte in der Folge zu einer Ausweitung der Anwendung auf „medium-risk“ und zunehmend auch auf „low-risk“ Patienten. (3, 4)

Da aber auch dieses weniger invasive Verfahren noch relevante Komplikationen mit sich bringt, ist es erforderlich diese näher zu untersuchen. Die häufigsten sind, neben dem Aneurysma spurium und der Herzbeuteltamponade, lokale Blutungsereignisse. Hierbei kommt zum Tragen, dass die erforderliche Punktionsstelle auf Grund der Schleusengröße der TAVI-Klappen größer ist als bei beispielsweise diagnostischen Katheteruntersuchungen. Aus diesem Grund wird zur TAVI-Anlage, im Gegensatz zur diagnostischen Katheterisierung, oberhalb des Leistenbandes punktiert. Dies hat zur Folge, dass hierbei zusätzlich die Gefahr von retroperitonealen Blutungen gegeben ist. Diese sind häufig schwerer und später zu erkennen und somit auch gefährlicher.

Um die erforderliche Punktionsstelle nach dem Eingriff ausreichend zu verschließen und ein bedrohliches Blutungsereignis zu verhindern, kommen verschiedene Verschlusssysteme zum Einsatz. Die derzeit etabliertesten Systeme sind Prostar XL<sup>®</sup> und ProGlide<sup>®</sup>, Produkte der Firma Abbott Vascular, Redwood City, Kalifornien (USA). Beide Systeme haben zwar Gemeinsamkeiten, zeigen aber auch klare Unterschiede in ihrer Handhabung auf. Es liegt daher nahe, beide Produkte in Bezug auf die Häufigkeit von lokalen Komplikationen zu

untersuchen, um herauszuarbeiten, ob eines der beiden Systeme unter bestimmten Voraussetzungen dem anderen überlegen ist.

Es gibt bereits einige Untersuchungen zu dieser Fragestellung. Diese kommen jedoch insgesamt zu unterschiedlichen und teils auch gegensätzlichen Ergebnissen. (9-11) Somit ist diese Fragestellung noch nicht abschließend geklärt und weitere Daten erforderlich.

## 1.2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es einen Beitrag zu der Frage zu leisten, welches der beiden Verschlusssysteme, Prostar XL® und ProGlide®, am zuverlässigsten lokale Blutungskomplikationen verhindert.

Dabei wird ebenfalls untersucht, inwieweit sich die Häufigkeit der Komplikationen über die Zeit verhält, um die zunehmende Erfahrung der Untersucher mit abzubilden.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Wachsende Bedeutung der TAVI

Zur Therapie der Aortenklappenstenose haben sich inzwischen zwei grundlegende Verfahren etabliert. Dies ist auf der einen Seite der chirurgische Aortenklappenersatz (SAVR) und auf der anderen Seite ein minimalinvasives Verfahren mittels transkatheter Aortenklappenersatz (TAVI). (5)

Während der chirurgische Klappenersatz weiterhin als "Goldstandard" gilt, nehmen die TAVIs über die Jahre und die zunehmende Erfahrung der Untersucher immer weiter an Bedeutung zu. (5)

Diese Tatsache wird dadurch unterstrichen, dass mehr als 30 % der Patienten, die von einem Aortenklappenersatz profitieren könnten, zu einer Hochrisikogruppe gehören und somit für ein chirurgisches Verfahren zum Teil gar nicht mehr in Frage kommen. (12)

Für dieses gefährdete Patientenklientel wurde die TAVI ursprünglich entwickelt und getestet. Eine der frühesten randomisierten Kontrollstudien an Hochrisikopatienten zu diesem Thema war die PARTNER 1A Studie, welche die TAVI dem chirurgischen Verfahren gegenübergestellt hatte. Hinzu kam die PARTNER 1B Studie, welche die TAVI mit einer rein medikamentösen Behandlung verglich. (8, 13)

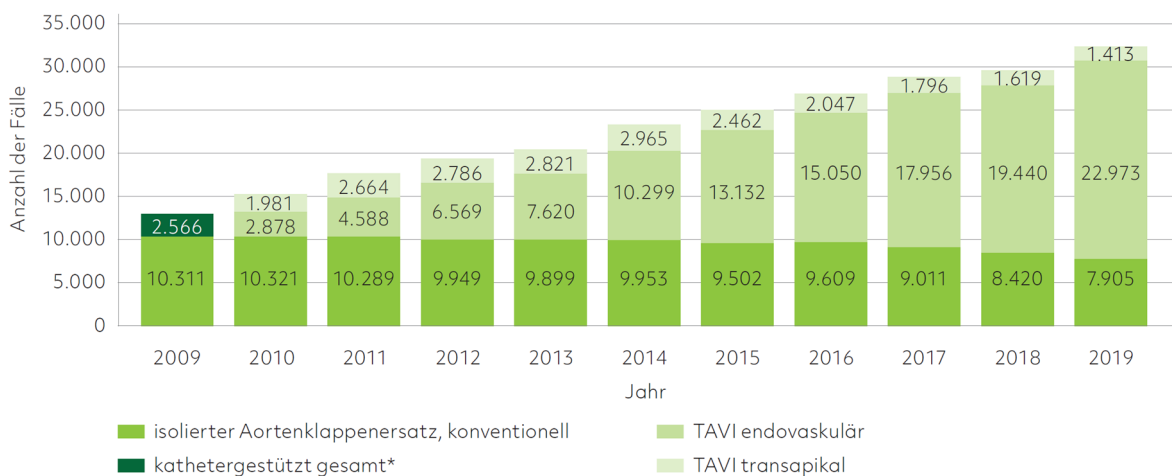
Im Ergebnis konnten die Studien keine Unterlegenheit des minimalinvasiven Verfahrens gegenüber dem chirurgischen feststellen (PARTNER 1A) und sogar eine bessere 1-Jahres Überlebensrate im Vergleich zu einer rein konventionellen Therapie nachweisen (PARTNER 1B). (8, 13)

Die positiven Ergebnisse, Anwendungserfolge und wachsende Erfahrung der Untersucher führten schließlich zu weiteren klinischen Studien mit dem Ziel, das Outcome einer TAVI im Vergleich zu der SAVR in Bezug auf intermediate-risk (PARTNER 2, SURTAVI) und schließlich auch low-risk Patienten (PARTNER 3, Evolut) herauszuarbeiten. (6, 7, 14, 15)

Diese breite Anwendbarkeit der TAVI auf alle Risikogruppen unterstreicht die wachsende Relevanz dieses Verfahrens und spiegelt sich in den zunehmenden Anwendungszahlen wider. Nach dem aktuellen Deutschen Herzbericht 2020 fiel die Zahl der Behandlungen mit einem konventionellen Klappenersatzes zwischen den Jahren 2009 und 2019 von 10.311 auf 7.905 Implantationen. Im gleichen

Zeitraum stiegen die Anwendungszahlen der kathetergestützten Klappenersatzverfahren von 2.566 auf 24.386 Interventionen (vgl. Abbildung 1). (16) Dieser ausgeprägte Anstieg an Interventionen von insgesamt 12.877 auf 32.291 Behandlungen innerhalb eines Zeitraums von 10 Jahren zeigen zudem das wachsende Patientenkontingent, welche mittlerweile durch diese Entwicklung von einem Aortenklappenersatzverfahren profitieren können. Aus dem gleichen Bericht lassen sich ergänzend die Altersverteilungen ablesen. Die Daten hierzu unterstützen deutlich, dass die TAVI insbesondere in der Altersgruppe von 70-90 Lebensjahren zur Anwendung kommt. Wohingegen bei jüngeren Patienten unter 50 bis 80 Lebensjahren das konventionelle Verfahren weiterhin eine hohe Anwendungszahl und somit einen weiterhin hohen Stellenwert findet (vgl. Abbildung 2). (16)

Entwicklung von TAVI und isoliertem Aortenklappenersatz seit dem Jahr 2009 (verpflichtende externe Qualitätssicherung)



\* Unterteilung in endovaskulär und transapikal erst ab 2010

Darstellung auf Grundlage der Bundesauswertung der aQua-Institut GmbH und der Bundesauswertung und des Qualitätsreportes des IQTIG

**Abbildung 1: Entwicklung TAVI vs. konventioneller Aortenklappenersatz (16)**

Altersverteilung: Transkatheter-Klappeneingriffe (TAVI) und konventionelle Operationen

	TAVI			isolierte konventionelle Aortenklappenchirurgie		
	2017	2018	2019	2017	2018	2019
<b>Prozentuale Verteilung nach Geschlecht</b>						
Männer	49,6	50,6	51,4	64,3	65,9	67,1
Frauen	50,4	49,4	48,6	35,7	34,1	32,9
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Prozentuale Altersverteilung</b>						
< 50	0,1	0,1	0,1	6,6	6,3	6,7
50 – < 60	0,6	0,7	0,7	15,0	16,7	18,1
60 – < 70	3,8	4,1	4,1	29,6	32,2	34,9
70 – < 80	30,4	29,9	30,1	41,3	38,3	34,7
80 – < 90	59,8	59,7	59,6	7,5	6,4	5,6
≥ 90	5,4	5,6	5,5	0,0	0,1	0,1
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

(Hinweis: Summe der Einzelwerte kann infolge der Rundungsfehler minimal von 100% abweichen.)  
Darstellung auf Grundlage der Daten des IQTIG

## Abbildung 2: Altersverteilung TAVI vs. konventioneller Aortenklappenersatz (16)

### 2.2 Indikationsstellung

Das allgemeine Hauptkriterium für einen generellen Aortenklappenersatz ist, nach der aktuellen ESC Leitlinie zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen, die hochgradige und symptomatische Aortenklappenstenose. (17) Wobei in dieser Leitlinie die Einschränkung ausgesprochen wird, dass die allgemeine Lebenserwartung des Patienten auf mehr als 1 Jahr eingeschätzt wird und man sich durch den Eingriff eine Verbesserung der Lebensqualität erhofft. (17)

Deutlich schwieriger ist es, die Entscheidung zu treffen, ob eine TAVI oder eine SAVR die geeignetste Methode für das jeweilige Individuum ist. Der Entscheidung liegt häufig eine Risiko-Einschätzung zugrunde. Hierzu stehen Tools, wie der logistic euroSCORE oder der STS-Score zur Verfügung. Diese stellen zwar eine Hilfestellung dar, können jedoch nicht als einziges Kriterium herangezogen werden. Laut dem aktuellen Positionspapier zu den Qualitätskriterien einer TAVI, sollte immer ein multidisziplinäres Herz-Team aus Kardiologen und Herzchirurgen herangezogen werden. (18) Die zentrale Position des multidisziplinären Herzteams in der Entscheidungsfindung, sowie die Risiko-Einschätzung mittels logistic euroSCORE oder STS-Score findet sich auch in den aktuellen ESC-Leitlinien wieder. (17)

Orientierend kann man sagen, dass Patienten unter 75 Lebensjahren und mit niedrigem operativem Risiko primär einen chirurgischen Klappenersatz erhalten

sollten. Patienten, welche bereits über 75 Jahre alt sind und zusätzlich ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen, sollten primär eine TAVI erhalten. Gleiches gilt für über 85-jährige auch ohne erhöhtes Operationsrisiko. (18) Hierbei ist insbesondere auch der Wunsch des aufgeklärten Patienten zu berücksichtigen. (18)

### 2.3 Strukturelle Voraussetzungen

Auch wenn es sich bei der Anlage einer TAVI prinzipiell um ein minimal-invasives Verfahren handelt, welches von einem erfahrenen und geschulten Kardiologen in einem Herzkatheterlabor durchgeführt werden kann, ist eine solche Intervention selbstverständlich nicht frei von Komplikationen. Auf diese werden wir im Einzelnen etwas später eingehen. An dieser Stelle sei jedoch gesagt, dass diese teilweise schwerwiegend sein können und eine chirurgische Intervention nach sich ziehen können. Aus diesem Grund sollte nach den Vorgaben der aktuellen ESC-Leitlinie und der zuletzt 2021 aktualisierten und 2022 veröffentlichten Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses, die TAVI-Implantation nur an einem Zentrum mit integrierter Herzchirurgie durchgeführt werden, um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse rasch und adäquat behandeln zu können. (18, 19)

### 2.4 Zugangswege

Grundsätzlich gibt es für das Verfahren mehrere geeignete Zugangswege, welche jeweils ihre eigenen Herausforderungen mit sich bringen:

#### *Transfemoral*

Dieser Zugangsweg ist der in der klinischen Praxis mit Abstand meistgewählte Weg. Der Grund hierfür liegt zum einen an der deutlich schnelleren Interventionszeit. Zum anderen an der kürzeren Hospitalisierungszeit und dem besseren Outcome. (20)

Für die Wahl dieses Zugangsweges müssen jedoch einige Voraussetzungen erfüllt werden. Zunächst sollte an der Punktionsstelle keine weit vorgeschrittene Verkalkung vorliegen. Auch sollte keine ausgeprägte Torsion

des Gefäßes vorliegen. Schließlich muss das Gefäß weit genug für die Passage sein und darf einen Durchmesser von 5,5 mm nicht unterschreiten. (21)

Auch die Klappenprothese selbst sollte für diesen Zugangsweg geeignet sein. Es waren zu Beginn Modelle mit einer Schleusengröße von 28 F und mehr auf dem Markt, sodass sie sich lediglich für einen transapikalen Zugang eigneten. (21) Mit zunehmender Entwicklung wurden schließlich schlankere Produkte auf den Markt gebracht.

Da sich diese Arbeit mit dem Vergleich zweier Verschlusssysteme beschäftigt, welche ausschließlich zur Versorgung des transfemorale Gefäßzugangs eingesetzt werden, wurde nur dieser Zugangsweg für die weitere Auswertung berücksichtigt.

#### *Transsubclavicular und transaxillär*

Weitere periphere Zugangswege welche gewählt werden, wenn sich die Arteria femoralis auf Grund einer zu starken Torsion oder Sklerose nicht eignet, verlaufen über die Arteria subclavia oder die Arteria axillaris. Auch dieser Zugang kann in einem Herzkatheterlabor durchgeführt werden, ist jedoch eher ein Verfahren der zweiten Wahl und wurde im Verlauf dieser Datenerfassung nur äußerst selten angewandt. (21) Aus diesem Grund wurde auch dieser Weg für die weitere Analyse nicht berücksichtigt.

#### *Transapikal*

Dieser Weg der TAVI-Implantation stellt wiederum eigene Erfordernisse. Er wird in der Regel nicht durch einen interventionellen Kardiologen, sondern durch einen Herzchirurgen im Rahmen eines operativen Eingriffes durchgeführt. Zudem setzt er eine Allgemeinanästhesie voraus. (21)

Hierbei wird der Klappenersatz über einen Schnitt durch den linken Hemithorax und schließlich apikal durch Punktion des linken Ventrikels eingesetzt. Es handelt sich somit um ein etwas invasiveres Verfahren, im Rahmen dessen es gelegentlich zu schwereren Myokardverletzungen und in der Regel zu längeren Erholungsphasen nach dem Eingriff kommen kann. (21)

### *Transaortal*

Es handelt sich um einen weiteren Zugangsweg, der vorzugsweise durch einen Herzchirurgen angewandt wird. Dieser wird in aller Regel dann gewählt, wenn sich die peripheren Arterien auf Grund anatomischer Besonderheiten nicht eignen. Darüber hinaus erspart man sich hierbei den linken Ventrikel zu punktieren. (21)

## 2.5 Durchführung

Wenn die interventionelle Prädiagnostik abgeschlossen ist und der Patient entsprechend vorbereitet und für den Eingriff aufgeklärt ist, kann schließlich die Implantation der TAVI erfolgen. Wie bereits zuvor angesprochen, konzentriert sich diese Arbeit auf den transfemorale Zugangsweg.

In 95% der Fälle wurde am Klinikum Ludwigshafen im Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Juni 2019 die A. femoralis dexter als Zugangsweg gewählt. Regelmäßig wird auf der Gegenseite des eigentlichen Zugangs, also zum Beispiel die A. femoralis sinister, ein weiterer Katheter eingeführt, welcher in Form eines Pigtail-Katheters zur Angiographie während der Implantation dient. Ein weiterer venöser Zugang dient zur Bereitstellung eines passageren Schrittmachers für den Moment der Implantation.

Anschließend erfolgt die Punktion und Präparation der Zugangsseite. Bereits jetzt, noch vor der Implantation der eigentlichen Klappe, wird das gewählte Verschlussystem eingeführt und vorbereitet. Die unterschiedlichen Verschlussysteme und ihre Besonderheiten, werden noch einmal im Detail in einem weiteren Kapitel besprochen.

Die gefaltete Aortenprothese wird schließlich vorgeschoben und unter Kontrastmittelkontrolle an die vorgesehene Stelle auf Höhe der ursprünglichen Aortenklappe in Position gebracht. Um die Gefahr einer Fehlpositionierung zu minimieren, wird mit Hilfe einer Schrittmachersonde und einer Zielfrequenz von 140-180 Schlägen pro Minute bei der Ballon-Expansion, die Herzkontraktion reduziert. Daraufhin wird die Klappe zur Entfaltung gebracht und drückt die alte Aortenklappe nach Außen beiseite. Je nach gewähltem Produkt handelt es sich hierbei um einen Vorgang mittels Ballon-Dilatation oder eine selbstentfaltende Klappe. (21)



Nach erfolgter Implantation wird sich von der richtigen Positionierung und der Funktionstüchtigkeit der Prothese überzeugt. Es können an dieser Stelle bereits Kontrastmittelaustritte und somit von außen nicht sichtbare Blutungskomplikationen detektiert werden.

Sind die Lage und Funktion des Klappenersatzes korrekt und haben keine unerwünschten Ereignisse stattgefunden, kann der Rückzug aus dem Gefäß stattfinden. Die Punktionsstelle wird mit dem vorbereiteten Verschlusssystem abgedichtet. Auf der Gegenseite wird der eingelegte Katheter ebenfalls entfernt und die Punktionsstelle ebenfalls mit Hilfe eines Verschlusssystems, zum Beispiel mit Angio-Seal™, verschlossen.

Nach dem Eingriff findet eine 24-stündige Überwachung auf der Intensivstation statt. Der klinische Aufenthalt beträgt heute in aller Regel 3-8 Tage.

## 2.6 Verschlusssysteme

In der klassischen Herzkatheteruntersuchung mit einem Zugangsweg über die Arteria femoralis ist auf Grund des relativ kleinen Durchmessers des diagnostischen Katheters nur eine kleine Öffnung von 4-7(8) F notwendig. Bei dieser ist es in aller Regel ausreichend, die Gefäßläsion anschließend manuell zu komprimieren und anschließend mit einem Druckverband zu behandeln. Anders ist dies bei der TAVI. Hierbei ist der Gefäßzugang zum Einbringen der gefalteten Klappe deutlich größer. Um diese Läsion ausreichend zu versorgen und eine adäquate postoperative Blutstillung zu gewährleisten, wurden entsprechende Verschlusssysteme entwickelt. Diese werden bereits direkt nach der Punktion des Gefäßes und noch vor dem Einführen der neuen Klappenprothese in Position gebracht. Die beiden derzeit häufigsten hierfür verwendeten Systeme sind Prostar XL® und ProGlide® der Firma Abbott. Es handelt sich dabei um perkutane Nahtsysteme.

## 2.7 Komplikationen

An dieser Stelle werden die Komplikationen näher benannt, welche im Rahmen einer TAVI-Implantation eintreten können. Sie werden im Folgenden in „Komplikationen am Gefäßzugang“, „kardiale“ und „sonstige Komplikationen“ eingeteilt.

### **Komplikationen am Gefäßzugang**

- Blutung
- Aneurysma spurium
- Aneurysma dissecans
- Gefäßruptur
- Gefäßeinengung bis zum Gefäßverschluss

### **Kardiale Komplikationen**

- Perikarderguss
- Anulusruptur
- Paravalvuläre Insuffizienz

### **Sonstige Komplikationen**

- Herzrhythmusstörungen
  - Linksschenkelblock
  - Vorhofflimmern
  - AV-Block
- Zerebraler Insult
- Tod

### **Fokus: Blutungen**

Wie eingangs erwähnt, ist es Ziel dieser Arbeit einen Fokus auf die lokalen Komplikationen, insbesondere der Blutungskomplikationen, in Verbindung mit den einzelnen Verschlussystemen zu legen.

Zur Kategorisierung der Schweregrade der einzelnen Blutungen und zur besseren Vergleichbarkeit mit vorangegangenen Studien, wurden in dieser Arbeit die VARC-2 Kriterien angewandt. Diese wurden durch das „Valve Academic Research Consortium-2“ festgelegt, überarbeitet und 2012 im European Heart Journal veröffentlicht. (1)

Unter lebensbedrohlichen Blutungen (Life-threatening bleeding) wurden insbesondere die Ereignisse zusammengefasst, bei denen es zu schweren Blutverlusten mit einem deutlichen Abfall des Hämoglobins ( $\geq 5$  g/dl) und einem hohen Transfusionsbedarf ( $\geq 4$  Erythrozytenkonzentrate) kam. Zudem fielen hierunter Blutungen, die in einem hämorrhagischen Schock oder Tod gipfelten oder die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes nach sich zogen.

Als schwere Blutungen („Major bleeding“) wurden Blutungen bezeichnet, die einen relevanten Hämoglobin-Verlust (3-4 g/dl) und/oder einen Transfusionsbedarf (2-3 Erythrozytenkonzentrate) verursachten.

Zu den leichten Blutungen („Minor bleeding“) wurden jene gezählt, welche zumindest in irgendeiner Form dokumentiert wurden. Hierunter fielen insbesondere auch Ereignisse, welche durch einfache, verlängerte Kompression zu behandeln waren. In den Herzkatheter-Protokollen aufgeführte „verlängerte Kontrastmittelaustritte in der Durchleuchtung“ wurden hier ebenfalls berücksichtigt.

In Abbildung 3 sind die original VARC-2 Kriterien im exakten Wortlaut der Publikation festgehalten. Die Einteilung ist wie folgt festgelegt:

**Life-threatening or disabling bleeding**

Fatal bleeding (BARC type 5) OR

Bleeding in a critical organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, or pericardial necessitating pericardiocentesis, or intramuscular with compartment syndrome (BARC type 3b and 3c) OR

Bleeding causing hypovolaemic shock or severe hypotension requiring vasopressors or surgery (BARC type 3b) OR

Overt source of bleeding with drop in haemoglobin  $\geq 5$  g/dL or whole blood or packed red blood cells (RBCs) transfusion  $\geq 4$  units (BARC type 3b)

**Major bleeding (BARC type 3a)**

Overt bleeding either associated with a drop in the haemoglobin level of at least 3.0 g/dL or requiring transfusion of two or three units of whole blood/RBC, or causing hospitalization or permanent injury, or requiring surgery AND

Does not meet criteria of life-threatening or disabling bleeding

**Minor bleeding (BARC type 2 or 3a, depending on the severity)**

Any bleeding worthy of clinical mention (e.g. access site haematoma) that does not qualify as life-threatening, disabling, or major

**Abbildung 3: VARC-2 Kriterien (1)**

## 2.8 Aktueller wissenschaftlicher Stand

Wie eingangs erwähnt, gelangen die bisherigen Studien, welche die Komplikationsraten der beiden Verschlusssysteme „ProGlide®“ und „Prostar XL®“ vergleichen sollten, zu unterschiedlichen Ergebnissen:

In der retrospektiven, monozentrischen Untersuchung von Barbanti et al. (2015) wurden insgesamt 278 Patienten eingeschlossen, von denen 153 Teilnehmer mit Prostar XL® und 125 Teilnehmer mit jeweils zwei ProGlide®-Systemen versorgt wurden. Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass unter den insgesamt 48 Patienten, bei denen es zu Gefäß-Komplikationen gekommen ist, die Rate bei ProGlide®-Systemen signifikant höher war als bei Prostar XL®-Systemen (Prostar XL® 11,4% vs. ProGlide® 24,0%, p-Wert 0,007). (11) Bezüglich der Mortalität wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Prostar XL® 3,3% vs. ProGlide® 2,4%, p-Wert 0,477). (11)

Die Studiengruppe um Barbash et al. (2015) war retrospektiv multi-zentrisch angelegt und umfasste insgesamt 3138 Patienten, welche eine transfemorale TAVI erhalten haben. Auf Basis dieser Patienten wurde ein Matching durchgeführt, welches schließlich insgesamt 472 Patienten-Paare gegenüberstellte. Hierbei kamen die Autoren zu dem Urteil, dass es bei der Prostar XL®-Gruppe zu signifikant häufigeren schweren Blutungskomplikationen (Prostar XL® 16,7% vs. ProGlide® 3,2%, p-Wert <0,001) und zu einer längeren Hospitalisierungszeit, als der ProGlide®-Gruppe kam (Prostar XL® 7,8±7,6 vs. ProGlide® 6,5±7,5 Tage, p-Wert 0,007). (9) Auch in dieser Studie zeigte sich kein Unterschied bezüglich der Mortalität in beiden Gruppen (Prostar XL® 2,5% vs. ProGlide® 3,4%, p-Wert 0,571). (9)

In der monozentrischen Publikation von Seeger et al. (2016) aus Ulm wurden insgesamt 237 Patienten mit Prostar XL® und 348 mit ProGlide® behandelt und retrospektiv miteinander verglichen. Hierbei wurden explizit Ereignisse wie Blutungen anhand von VARC-2 Kriterien, device failures, need for surgical repair, sowie in-hospital mortality verglichen. Das Ergebnis zeigte, dass die Komplikationsrate an Blutungen bei Prostar XL®-Devices höher war als bei der Vergleichsgruppe mit ProGlide® (Prostar XL® 5,5% vs. ProGlide® 2,0%, p-Wert

0,02). (10) Auch die Mortalitätsrate lag in dieser Untersuchung in der Prostar XL® – Gruppe signifikant höher (Prostar XL® 5,9% vs. ProGlide® 2,0%, p-Wert 0,01). (10)

Die Problematik all dieser Studien ist, dass es sich um Registerstudien handelt in der die Daten im Vorfeld der Untersuchung anonymisiert in einer Datenbank mit der Absicht gesammelt wurden, sie später einer statistischen Auswertung zu unterziehen. Es gibt derzeit keine randomisierten Kontrollstudien und keine gezielte prospektive Datenerfassung zu diesem Thema.

Schlussendlich liegt es nahe, dass unterschiedliche Erfahrungen der Untersucher mit den einzelnen Verschlussystemen einen Einfluss auf die Komplikationsrate haben. Die bisherigen Studien schließen diesem Aspekt nicht dezidiert mit ein und ergeben jeweils immer ein Mischbild aus unterschiedlichen Anwendern mit unterschiedlichen Erfahrungen bzw. bevorzugten Verschlussystemen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Datenbank**

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine prospektive Datensammlung mit retrospektiver Auswertung. Grundlage der Daten lieferte eine Arbeitsregister in Form einer Microsoft® Excel Tabelle. Informationen zu einzelnen transkatheter Aortenklappenersatz – Interventionen wurden hier unmittelbar postinterventionell gesammelt. Das ursprüngliche Register enthielt zum Zeitpunkt der Auswertung die Daten zu allen TAVIs im Zeitraum von Januar 2014 bis einschließlich Juni 2019, welche am Klinikum Ludwigshafen durchgeführt wurden. Für die weitere Auswertung wurden schließlich nur transfemorale Zugangswege berücksichtigt. Transapikale und transaxilläre Zugangswege sind demnach nicht in die weitere Analyse eingeflossen.

Teil dieser Daten, welche für die weitere Analyse dieser Arbeit relevant waren, sind Alter und Geschlecht, der logistic euroSCORE I, LV-Funktion, mittlerer Gradient, der Interventionszeitpunkt und die Schleusengröße. Einige wichtige Komplikationen waren hier auch bereits vermerkt.

Auf Grundlage dieser Datenbank konnten die einzelnen Interventionen identifiziert und zusätzliche Informationen aus den Krankenakten gesammelt werden.

Die gesuchten Daten setzten sich schließlich aus den folgenden Quellen zusammen:

Zum einen die Arztbriefe und Verlegungsberichte der Intensiv-Station. Hier konnten Informationen über die Hospitalisierungszeit, die Mortalität, Dauermedikation und Vorerkrankungen gesammelt werden.

Die Befunde aus der transthorakalen Echokardiographie lieferten die Daten über LV-Funktion, mittlerer Gradient und Klappenöffnungsfläche.

Aus den Herzkatheterlabor-Protokollen konnte schließlich ermittelt werden, welche Klappenprothese und welches Verschlusssystem angewandt wurde. Der jeweilige Untersucher konnte identifiziert werden. Es wurde ebenfalls beschrieben, welche Seite und welchen Zugangsweg der Untersucher gewählt hatte. Außerdem wurden hier die unmittelbaren Komplikationen beschrieben, ebenso wie die daraus resultierende Intervention. Diese Informationen fanden sich zum Teil auch in den Intensiv-Verlegungsberichten, sowie den Arztbriefen. Alle diese Informationen wurden zur weiteren statistischen Analyse in einer anonymisierten Microsoft® Excel Tabelle gesammelt und formatiert.

## 3.2 Einschlusskriterien

### **Beobachtungszeitraum**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenerfassung über den Beobachtungszeitraum von Januar 2014 bis Juni 2019.

### **Zugangsweg**

Die hier untersuchten Verschlusssysteme werden ausschließlich im Rahmen des transfemoraleen Zugangsweges angewandt. Aus diesem Grund wurde sich für diese Arbeit allein auf diesen konzentriert.

### 3.3 Verwendete Verschlussysteme

#### Prostar XL<sup>®</sup>



Abbildung 4: Prostar XL<sup>®</sup>-System (22)

Das Prostar XL<sup>®</sup>-System ist nach Angaben des Herstellers zum Verschluss einer Punktionsstelle an der Femoralarterie mit einer Schleusengröße zwischen 8,5-F und 24-F zugelassen. (22) Weiterhin wird darauf hingewiesen, das System nicht für Punktionsstellen oberhalb des untersten Rands der Arteria epigastrica inferior oder oberhalb des Leistenbandes zu verwenden, um das Risiko eines Retroperitonealhämatoms zu mindern. (23) Außerdem sollte sich die Punktionsstelle nicht an der Arteria profunda femoris oder der Arteria femoralis superficialis befinden, da es durch die Punktion zu einem Pseudoaneurysma, einer Dissektion oder einem akuten Gefäßverschluss kommen kann. (23)

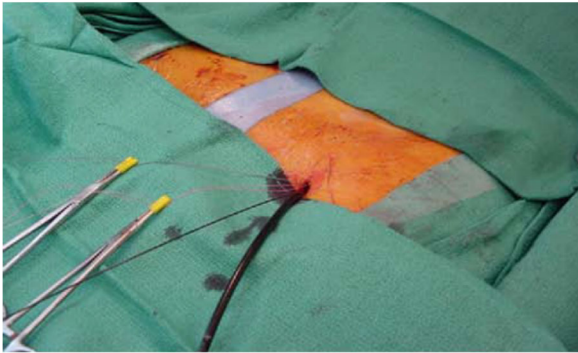
Die Versorgung der ausgewählten Punktionsstelle wird auf Grund der Schleusengröße der TAVIs in der „Preclosing-Technik“ (24) durchgeführt. Dies bedeutet, es werden unmittelbar nach Eröffnung des Gefäßes und noch vor Einbringen der Klappenprothese, die Verschlussnähte eingebracht und für den postinterventionellen Verschluss des Gefäßes vorbereitet.



Abbildung 5: Prostar XL<sup>®</sup> - Rückzug der Nadeln (25)



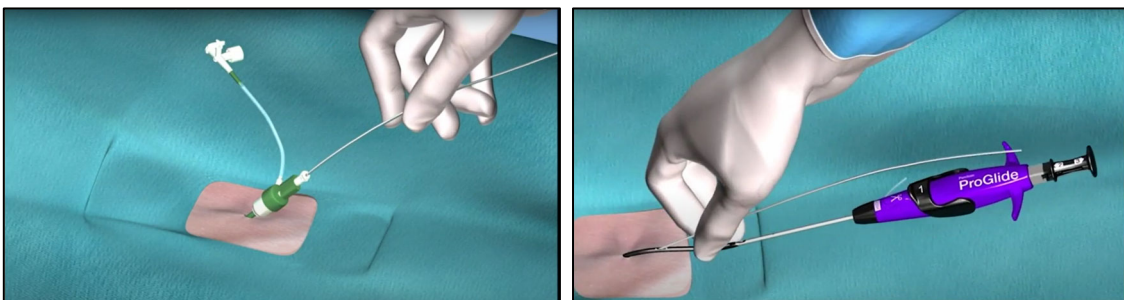
Das System enthält vier retrograd ausgerichtete Nadeln, welche sich innerhalb des Katheters befinden. Nach Einbringen des Systems in das Gefäß, wird der Führungsdraht entfernt und die Nadeln retrograd durch die Gefäßwand nach Außen durchgeführt. Mit Hilfe der Nadeln, werden die daran befestigten zwei Nähte aus dem Gefäß und durch die Gefäßwand herausgeführt. Somit liegen nun vier freie Fadenenden bereit. Mit den auf diese Weise vorbereiteten Nähten kann die Punktionsstelle später, nach dem Eingriff, wieder verschlossen werden. (24)



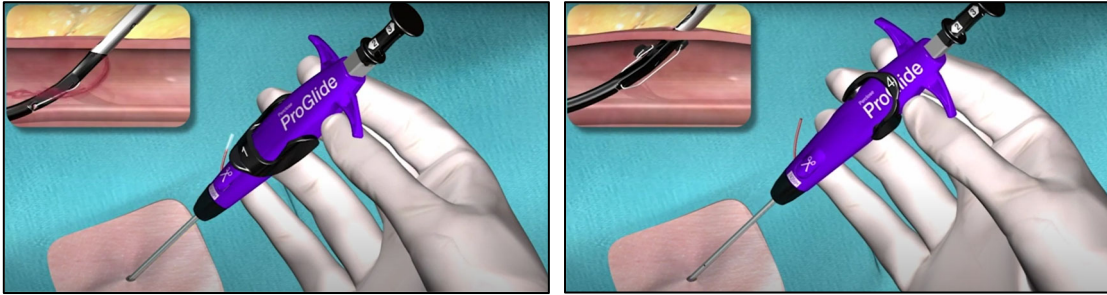
**Abbildung 6: Prostar XL® - Vorbereitete Fadenenden (25)**

**ProGlide®****Abbildung 7: ProGlide® - System (26)**

Auch die Anwendung dieses Systems wird in der Preclosing-Technik durchgeführt, welche bereits im vorangegangenen Abschnitt über das Prostar XL®-System beschrieben wurde. Das Device ist nach Herstellerangaben für Schleusengrößen zwischen 5-F bis 21-F geeignet, sofern es sich um einen Zugangsweg über eine Femoralarterie handelt. (26) Es sollten zur Versorgung der Punktionsstelle ab einer Schleusengröße von 8-F und höher, stets 2 ProGlide®-Systeme verwendet werden. (26) Dies ist bereits der erste Unterschied im Vergleich zu Prostar XL®, bei welchem bereits ein einzelnes System ausreichend ist. Mit Einbringen des Systems über einen Führungsdraht werden insgesamt zwei cuffs positioniert, an welchen die Naht befestigt ist.

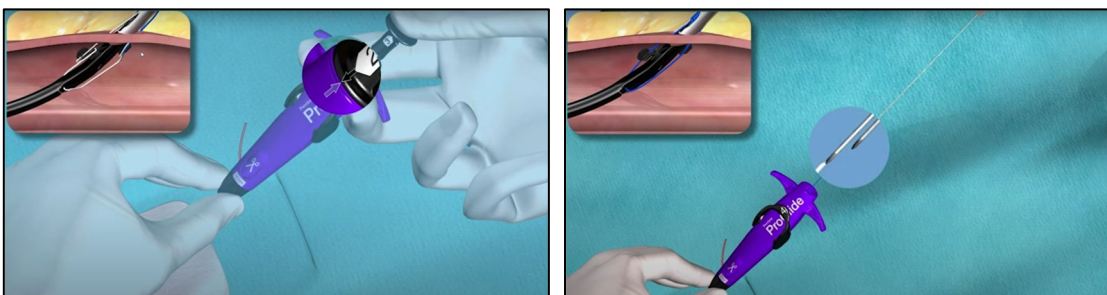
**Abbildung 8: ProGlide® - Einlage Führungsdraht und Verschlussystem (27)**

Anschließend werden hier entsprechend zwei Nadeln, im Gegensatz zu Prostar XL® diesmal anterograd, knapp über der Hautoberfläche positioniert. Unter dem Rückzug des Drahtes und bei gleichzeitigem Vorschieben des Systems, kommt es zu einem Blutaustritt. Hierdurch wird dem Untersucher signalisiert, dass die Lage des Systems korrekt im Gefäß liegt.



**Abbildung 9: ProGlide® - Lagekontrolle und Positionierung (27)**

Die Nadeln werden durch die Gefäßwand eingeführt und an den cuffs eingearastet. Schließlich wird die Naht durch die Gefäßwand durchgezogen. Die Naht selbst verfügt bereits über einen vorgefertigten Knoten, welcher automatisch über der Punktionsstelle in Position gebracht wird. Schließlich können die Nadeln entfernt und das Systems zurückgezogen werden, bis neben der Punktionsstelle, die Fäden greifbar parat liegen.



**Abbildung 10: ProGlide® - Arretierung und Rückzug der Nadeln (27)**

Im direkten Anschluss erfolgt die Anlage eines zweiten ProGlide®-Systems, das in einem gewissen Winkel zum ersten System verschoben ist. Hierdurch soll eine zusätzliche Sicherheit des Gefäßverschlusses hergestellt werden.

Nach erfolgreicher TAVI-Anlage, wie der Vorgang in Kapitel 2.6 beschrieben wurde, werden die Knoten beider Verschlussysteme zugezogen und die Punktionsstelle somit verschlossen. (24) Der Hersteller weist explizit darauf hin, dass das Produkt ausschließlich für Femoralarterien und Femoralvenen zugelassen ist. Für Punktionsstellen an der A. femoralis superficialis, der A. profunda femoris oder der Bifurkation sei das Device nicht geeignet, da es hier zu einem Intimariss, Pseudoaneurysma oder einem Gefäßverschluss kommen kann. (26)

### 3.4 Statistische Analyse

Die zuvor erstellte Datenbank wurde schließlich in SAS® Version 9.4 eingelesen. Hier fand die definitive Auswertung statt.

In dieser Arbeit erfolgte bei den vorliegenden Datentabellen eine Charakterisierung der Verteilung der erhobenen Parameter bei den kategoriellen Variablen durch die Angabe von relativen Häufigkeiten. Bei der Verteilung der kontinuierlichen Variablen erfolgte die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung (Mittelwert±Standardabweichung).

Speziell bei der Angabe des logistic EuroSCORE I wurde ergänzend der minimal und maximal beobachtete Wert dargestellt.

Der Chi-Quadrat Test wurde durchgeführt um die Unterschiede in der Verteilung der Parameter zwischen den unterschiedlichen Patientengruppen bei kategoriellen Variablen aufzudecken. Kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des Wilcoxon Rangsummen Tests analysiert. Die p-Werte, welche hierbei in den Tabellen angegeben sind, sind nur deskriptiv zu interpretieren.

Ein wichtiger Endpunkt der Analyse waren „schwere und lebensbedrohliche Blutungen an der Verschlussystem-Seite“. Zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren wurde ein logistisches Regressionsmodell angepasst. Die hierbei aufgenommenen Parameter definiert an der univariablen Analyse waren:

- Verwendetes Verschlussystem (ProGlide® vs. Prostar XL®)
- Interventionsjahr (2014 bis 06/2019)
- Behandlung mit direkter oraler Antikoagulation oder Vitamin-K-Antagonist (Marcumar®)
- Acetylsalicylsäure und Clopidogrel
- Untersucher (Untersucher 1 vs. Untersucher 2)
- Linksventrikuläre Funktion [%]
- Serum-Kreatinin
- Weibliches Geschlecht

Die hierbei geschätzten adjustierten Effekte wurden als Odds Ratio mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall angegeben. Die p-Werte, welche aus

dem Wald Chi-Quadrat Test resultieren, sind auch hier lediglich deskriptiv zu interpretieren. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem p-Wert von  $<0,05$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Gegenüberstellung der einzelnen Verschlussysteme

Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Januar 2014 bis Ende Juni 2019. In dieser Zeit wurden insgesamt 976 Patienten mit einer TAVI über einen transfemorale Zugangsweg behandelt. Hierbei kam bei 80,8 % der Patienten Prostar XL<sup>®</sup> und bei 19,2 % der Patienten ProGlide<sup>®</sup> zu Anwendung. In 43 Fällen war das Verschlussystem nicht dokumentiert. Der deutliche Unterschied in den Behandlungszahlen lässt sich darauf zurückführen, dass in den Jahren 2014 bis 2016 fast ausschließlich Prostar XL<sup>®</sup> eingesetzt wurde. Erst Mitte 2018 wurde schließlich vorwiegend ProGlide<sup>®</sup> verwendet.

Lässt man die 13 ProGlide<sup>®</sup>-Einsätze im Jahr 2016 außer Acht, machte deren Anteil im Jahr 2018 mit der Einführung am Klinikum Ludwigshafen bereits ca. 42% aus (ProGlide<sup>®</sup> 86 vs. Prostar XL<sup>®</sup> 118). Schon ein Jahr darauf drehte sich das Verhältnis und es wurde zumindest bis Mitte 2019 zu 86% ProGlide<sup>®</sup> eingesetzt (ProGlide<sup>®</sup> 80 vs. Prostar XL<sup>®</sup> 13).

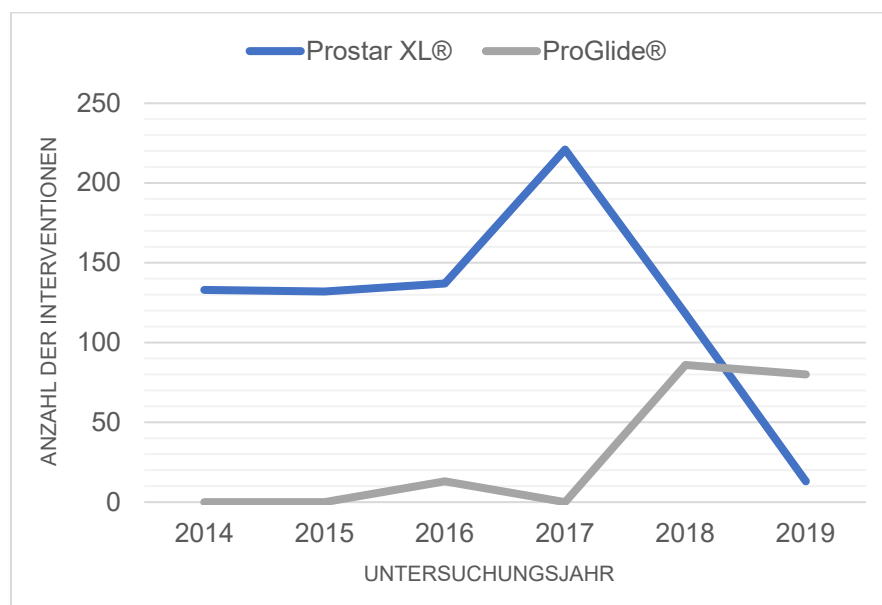


Abbildung 11: Verschlussystem über Zeit

Der Anteil weiblicher Patientinnen ist in beiden untersuchten Gruppen ausgeglichen (Prostar XL<sup>®</sup> 50,8% vs. ProGlide<sup>®</sup> 50,3%, p-Wert 0,90). Auch bezüglich des Durchschnittsalters in Jahren gibt es in beiden Gruppen keine

erheblichen Unterschiede (Prostar XL<sup>®</sup> 82,0±5,8 vs. ProGlide<sup>®</sup> 81,0±5,8, p-Wert 0,064). Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag in der ProGlide Population um einen Punkt höher (Prostar XL<sup>®</sup> 27,2±14,9 vs. ProGlide<sup>®</sup> 28,6±5,9, p-Wert 0,010).

Mit Blick auf die Begleiterkrankungen stellt man fest, dass in der Prostar XL<sup>®</sup> Gruppe mehr Patienten mit einem zerebralen Insult in der Vorgeschichte vertreten waren (16,6% vs. 10,6%, p-Wert 0,047). Zudem waren in der gleichen Gruppe deutlich mehr Patienten mit einer Herzinsuffizienz nach NYHA Stadium IV (22,6% vs. 12,6%, p-Wert <0,001).

Dahingegen fanden sich in der ProGlide<sup>®</sup> Population mehr Patienten mit einer pAVK im Stadium 4 (2,8% vs. 0,7%, p-Wert 0,013).

Hinsichtlich weiterer Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, Leberzirrhose, Vorhofflimmern und koronare Herzerkrankung gibt es in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1). Auch bezüglich der Nierenretentionsparameter (Serum-Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate) und einer Dialysepflichtigkeit gab es keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1).

Wie in Tabelle 1 zu sehen, liegt die mit Hilfe des logistic euroSCORE I ermittelte Risikoeinschätzung für die mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelten Kohorte im Durchschnitt über der mit ProGlide<sup>®</sup> behandelten (24,5±14,4% vs. 19,2±13,7%, p-Wert <0,001).

Eine weitere Auffälligkeit zeigt sich in den echokardiographischen Befunden. Der mittlere Gradient lag bei den Patienten, welche mit ProGlide<sup>®</sup> behandelt wurden, höher als in der Vergleichsgruppe (48,5±14,6 mmHg vs. 45,2±14,2 mmHg, p-Wert 0,004). Weitere dokumentierte Parameter wie die linksventrikuläre Funktion (Prostar XL<sup>®</sup> 50,8±15,3% vs. ProGlide<sup>®</sup> 53,4±13,6%, p-Wert 0,062) und die Klappenöffnungsfläche (0,7±0,2 cm<sup>2</sup> vs. 0,7±0,2 cm<sup>2</sup>, p-Wert 0,100) wiesen keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen auf.

In Bezug auf die Blutungskomplikationen, welche zugleich ein Schwerpunkt dieser Arbeit sind, fällt auf, dass es bei fast einem Drittel der behandelten Patienten zu einem Blutungsereignis in irgendeiner Form kam (ProGlide<sup>®</sup> 28,5% vs. Prostar XL<sup>®</sup> 30,4%, p-Wert 0,61).

Eine erste Einteilung der Blutungsereignisse wurde nach den beiden Lokalisationen „oberflächliche“ und „retroperitoneale Blutung“ vorgenommen. Tendenziell ist es im Beobachtungszeitraum unter ProGlide® im Verhältnis zu mehr retroperitonealen Blutungen (ProGlide® 17,3% vs. Prostar XL® 15,1%, p-Wert 0,47) gekommen. Der Unterschied war aber nicht signifikant. Diese Form des Blutungsereignisses gilt als gefährlicher, da sie häufig erst später als oberflächliche Blutungen entdeckt wird und schwerer zu behandeln sind.

Ebenfalls nicht signifikant war der Unterschied im Verhältnis der häufigeren schweren und lebensbedrohlichen Blutungen unter ProGlide® im Vergleich zu Prostar XL® (9,5% vs. 7,8%, p-Wert 0,26).

In der ProGlide® Kohorte waren nicht signifikant häufiger operative Interventionen erfolgt (ProGlide® 5,0% vs. Prostar XL® 3,8%, p-Wert 0,47). Hierzu ist jedoch anzumerken, dass unter den „operativen Interventionen“ nicht nur gefäßchirurgische Eingriffe an der Punktionsstelle, sondern auch Behandlungen von Herzbeutelamponaden und Prothesendislokationen einbezogen wurden. Diese stehen somit nicht ausschließlich im unmittelbaren Zusammenhang mit den Verschlusssystemen.

Verlässt man die Blutungen und betrachtet die in Tabelle 1 unter „andere Komplikationen“ aufgeführten Ereignisse, zeigen sich auch hier weitere Unterschiede. So kam es unter den Patienten mit Behandlung durch ProGlide® zu deutlich mehr Gefäßeinengungen als in der Vergleichsgruppe (20,1% vs. 10,1%, p-Wert <0,001).

Bezüglich der Gesamt-Mortalität gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede (ProGlide® 6,7% vs. Prostar XL® 4,5%, p-Wert 0,22). Auch die Differenzen in der interventionsassoziierten Mortalität waren nicht signifikant (ProGlide® 5,0% vs. Prostar XL® 2,5%, p-Wert 0,077).

An dieser Stelle sollte darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der Einteilung „interventionsassoziiert“ nicht zwangsläufig um „blutungsassoziiert“ oder „Verschlusssystem assoziiert“ handelt. Hierunter fallen auch Ereignisse wie Herzbeutelamponaden, Prothesen-Versagen oder Rhythmusstörungen.



Bei der Hospitalisierungszeit nach der Intervention gab es deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die Patienten welche mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelt wurden, verbrachten postinterventionell einen längeren Zeitraum in stationärer Behandlung (Prostar XL<sup>®</sup> 12,2±62,5 Tage vs. ProGlide<sup>®</sup> 8,8±7,9 Tage, p-Wert 0,022). Dahingegen gab es in Bezug auf die auf die Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation keine signifikanten Unterschiede (Prostar XL<sup>®</sup> 1,6±2,9 Tage vs. ProGlide<sup>®</sup> 1,5±1,5 Tage, p-Wert 0,17).

Bei beiden Devices kam es gelegentlich bei der Anwendung zu einem Versagen des Verschlusssystems. So ließ sich etwa das System nicht richtig vorschieben, die Nadeln lösten nicht aus oder es kam zu einem Ausriss der Fäden. Diese unter dem Punkt „Versagen des Verschlusssystems“ aufgeführten Ereignisse, wurden bei beiden Systemen in etwa gleich häufig dokumentiert (Prostar XL<sup>®</sup> 4,1% vs. ProGlide<sup>®</sup> 3,9%, p-Wert 0,90).

Die Produkt-Wahl der Herzklappen hat Auswirkung auf die Schleusengröße und somit auf die Größe der Gefäßläsion, welche zum Einbringen der Prothese erforderlich ist. Die Schleusengröße wird in French (F) angegeben. Vergleicht man beide Kohorten, wurde in der ProGlide<sup>®</sup>-Gruppe im Durchschnitt eine etwas größere Schleuse angewendet (16,2±1,8 F vs. 15,4±2,3 F, p-Wert <0,001).

Aus den vorliegenden Daten lässt sich ablesen, dass beinahe die Hälfte der behandelten Patienten mit einem Vorhofflimmern belastet war (Prostar XL<sup>®</sup> 49,5% vs. ProGlide<sup>®</sup> 46,9%, p-Wert 0,54). Dementsprechend erhielt auch etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine orale Antikoagulation (DOAK 41,4%, Vitamin-K Antagonist 9,7%). Somit hatte auch ein großer Anteil der Behandelten einen erlittenen ischämischen Insult in der Vorgeschichte. In der Prostar XL<sup>®</sup>-Gruppe deutlich häufiger als in der ProGlide<sup>®</sup>-Gruppe (16,6% vs. 10,6%, p-Wert 0,047).

Vergleicht man die Wahl der Antikoagulation, welche bei beiden Gruppen zur Anwendung kam, lässt sich aus Tabelle 1 ablesen, dass die Prostar XL<sup>®</sup> Patienten signifikant häufiger mit einem Vitamin-K Antagonisten (Marcumar<sup>®</sup>) behandelte wurden (11,4% vs. 3,9%, p-Wert 0,003). Die ProGlide<sup>®</sup> Patienten

wurden nicht signifikant häufiger mit einem DOAK behandelt (46,4% vs. 39,8%, p-Wert 0,11).

**Tabelle 1: Gegenüberstellung Prostar XL<sup>®</sup> vs. ProGlide<sup>®</sup>**

	<b>Prostar XL<sup>®</sup></b> <b>(n=754)</b>	<b>ProGlide<sup>®</sup></b> <b>(n=179)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Basisdaten</b>			
Patienten insgesamt [%]	80,8	19,2	
Weibliches Geschlecht [%]	50,8	50,3	0,90
Alter [Jahre]	82,0 ± 5,8	81,0 ± 5,8	0,064
Größe [cm]	166 ± 9,0	165,7 ± 9,1	0,74
Gewicht [kg]	75,1 ± 15,0	78,7 ± 17,0	0,013
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,2 ± 14,9	28,6 ± 5,9	0,010
<b>Kardiale Vorerkrankungen</b>			
Koronare Herzerkrankung	59,7	57,5	0,60
Z.n. koronarem Bypass/Stent	38,7	37,4	0,75
Vorhofflimmern	49,5	46,9	0,54
<b>Herzinsuffizienz</b>			
NYHA I	1,0	0,0	< 0,001
NYHA II	11,7	18,4	< 0,001
NYHA III	64,8	67,8	< 0,001
NYHA IV	22,6	12,6	< 0,001
<b>pAVK</b>			
Keine pAVK	90,3	91,1	0,76
Stadium 1	0,5	0,6	0,96
Stadium 2a & 2b	1,3	1,7	0,72
Stadium 3	0,8	1,7	0,28
Stadium 4	0,7	2,8	0,013
pAVK ohne nähere Angabe	6,4	2,2	0,030
<b>Echokardiographie</b>			
LVEF [%]	50,8 ± 15,3	53,4 ± 13,6	0,062
Mittlerer Gradient [mmHg]	45,2 ± 14,2	48,5 ± 14,6	0,004
KÖF [cm <sup>2</sup> ]	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,100
<b>Nierenfunktion</b>			
Serum-Kreatinin [mg/dl]	1,4 ± 1,2	1,3 ± 1,0	0,75

	<b>Prostar XL® (n=754)</b>	<b>ProGlide® (n=179)</b>	<b>p-Wert</b>
GFR [ml/min]	55,3 ± 21,7	55,1 ± 21,4	0,88
Hämodialyse	3,1	1,7	0,31
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	<b>33,0</b>	<b>37,4</b>	<b>0,26</b>
NIDDM	67,5	65,7	0,78
IDDM	32,5	34,3	0,78
<b>Begleiterkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie	92,8	99,4	0,002
Z.n. zerebralem Insult	16,6	10,6	0,047
<b>Leberzirrhose</b>			
Keine Leberzirrhose	98,3	98,9	0,56
CHILD A	0,7	0,0	0,27
CHILD B	0,8	1,1	0,67
CHILD C	0,3	0,0	0,49
<b>Log euroSCORE I [%]</b>	<b>24,5 ± 14,4</b>	<b>19,2 ± 13,7</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Minimum - Maximum	4,0 - 86,0	3,0 - 77,0	
<b>Medikation</b>			
ASS	50,3	48,9	0,73
Clopidogrel	87,3	90,4	0,24
DOAK	39,8	46,4	0,11
Vitamin-K Antagonist (Marcumar®)	11,4	3,9	0,003
<b>Prozedur</b>			
Schleusengröße [F]	15,4 ± 2,3;	16,2 ± 1,9	< 0,001
Rechtsseitiger Zugang	95,7	93,9	0,28
<b>Blutungs-Komplikationen</b>			
<i>Lokalisation</i>			
Retroperitoneal	15,1	17,3	0,47
Oberflächlich	15,3	11,2	0,16
Verschlussystem-Seite	34,5	33,5	0,80
Gegenseite	2,4	1,1	0,29
Andere Lokalisation (z.B. ZVK)	0,9	2,8	0,047
<i>VARC-2 Blutung</i>			
Blutung insgesamt	30,4	28,5	0,61

	<b>Prostar XL® (n=754)</b>	<b>ProGlide® (n=179)</b>	<b>p-Wert</b>
Minor bleeding	21,5	16,8	0,16
Major bleeding	6,6	7,8	0,57
Life-threatening bleeding	2,3	3,9	0,21
Zugangsseite major/life-threatening	7,8	9,5	0,26
Zugangsseite minor bleeding	19,9	16,2	0,26
<b>Zeitpunkt Blutungseintritt</b>			
Während der Untersuchung	18,6	17,9	0,83
< 12h nach Untersuchung	6,2	8,4	0,30
> 12h nach Untersuchung / bis Entlassung	4,6	2,2	0,15
<b>Hospitale Mortalität</b>			
Insgesamt	4,5	6,7	0,22
Während der Untersuchung	1,3	3,4	0,061
< 12h nach Untersuchung	0,5	0,0	0,33
> 12h nach Untersuchung / bis Entlassung	2,8	3,4	0,68
Interventionsassoziiert	2,5	5,0	0,077
<b>Andere Komplikationen</b>			
Versagen des Verschlusssystems	4,1	3,9	0,90
Gefäßeinengung	10,1	20,1	< 0,001
Gefäßverschluss	1,2	1,7	0,61
Aneurysma spurium	13,5	9,5	0,15
Aneurysma dissecans	1,7	3,4	0,17
Gefäßruptur	0,5	1,7	0,11
<b>Intervention</b>			
Verlängerte Kompression	27,9	26,8	0,78
Thrombin-Injektion	8,6	8,4	0,92
Gecoverter Stent	6,8	10,1	0,13
Übernähung	1,6	0,0	0,089
<b>Transfusionen</b>			
EK > 0	8,2	8,4	0,93
TK > 0	0,3	0,0	0,49
FFP > 0	0,8	0,6	0,75
<b>Hospitalisierungsdauer</b>			

	<b>Prostar XL® (n=754)</b>	<b>ProGlide® (n=179)</b>	<b>p-Wert</b>
Intervention bis Entlassung [Tage]	12,2 ± 62,5	8,8 ± 7,9	0,022
Aufenthalt Intensivstation [Tage]	1,6 ± 2,9	1,5 ± 1,5	0,17
<b>Erstuntersucher [Anzahl]</b>			
Untersucher 1	424	77	
Untersucher 2	282	84	
Andere Untersucher	48	14	
<b>Interventionsjahr [Anzahl]</b>			
2014	133	0	
2015	132	0	
2016	137	13	
2017	221	0	
2018	118	86	
2019 (bis einschließlich 06/2019)	13	80	
<i>Die Werte in der Tabelle sind Prozentangaben, sofern sie nicht in eckiger Klammer anderweitig angegeben sind.</i>			

## 4.2 Gegenüberstellung der schweren und lebensbedrohlichen gegenüber keinen und leichten Blutungen an der Verschlusssystem-Seite

Im folgenden Kapitel wurden die Patientengruppen in Bezug auf die VARC-2 Kriterien aufgeteilt nach schweren bis lebensbedrohlichen Blutungsereignissen sowie keinen, bis leichten Blutungen an der Verschlusssystem-Seite. Es kam bei 8,4% der Behandlungen zu relevanten schweren Blutungen.

Hierbei fällt zudem auf, dass sich in der Gruppe mit den schwereren Blutungsereignissen zu fast 80% Frauen befanden.

Betrachtet man die Konstitution der beiden Gruppen gemessen am BMI, ist das Verhältnis recht ausgeglichen. Beide Gruppen waren im Durchschnitt übergewichtig (major/life-threatening  $27,3 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$  vs. minor/no bleeding  $27,6 \pm 5,2 \text{ kg/m}^2$ , p-Wert 0,85). Die Patienten mit schweren Blutungen waren jedoch insgesamt kleiner ( $161,3 \pm 9,0 \text{ cm}$  vs.  $166,5 \pm 8,9 \text{ cm}$ , p-Wert  $< 0,001$ ) und leichter ( $71,1 \pm 12,1 \text{ kg}$  vs.  $76,5 \pm 15,4 \text{ kg}$ , p-Wert  $< 0,001$ ).

Auffällig ist auch, dass bei einer schweren, bis lebensbedrohlichen Blutung zu 19,2% (19,2% vs. 2,7%, p-Wert  $< 0,001$ ) ein Versagen des Verschlusssystems aufgetreten ist.

Ein wichtiger Punkt bei der Betrachtung und dem Vergleich an Blutungskomplikationen ist auch ein Blick auf die bestehende Antikoagulation und Thrombozytenaggregation. Hiermit verbunden ist auch das Vorliegen eines Vorhofflimmerns. Eine Häufung von Patienten mit vorbekanntem Vorhofflimmern in der Gruppe mit geringen Blutungskomplikationen im Vergleich zu der Vergleichsgruppe mit schweren Blutungen erwies sich als nicht signifikant (minor/no bleeding 50,1% vs. major/life threatening 39,7%, p-Wert 0,079). Auch eine Mehrheit der Patienten mit leichteren Blutungskomplikationen welche mit Vitamin-K Antagonisten (minor/no bleeding 10,0% vs. major/life threatening 5,2%, p-Wert 0,17) oder mit einem DOAK (minor/no bleeding 42,3% vs. major/life threatening 37,2%, p-Wert 0,38) behandelt wurden, war nicht signifikant.

Tabelle 2: Gegenüberstellung VARC2-Blutungen an der Verschlussystem-Seite

	Major/Life threatening (n=78)	Minor/no bleeding (n=852)	P-Wert
<b>Basisdaten</b>			
Patienten insgesamt [%]	8,4	91,6	
Weibliches Geschlecht [%]	78,2	47,8	< 0,001
Alter [Jahre]	82,2 ± 5,6	81,6 ± 5,9	0,34
Größe [cm]	161,3 ± 9,0	166,5 ± 8,9	< 0,001
Gewicht [kg]	71,1 ± 12,1	76,5 ± 15,4	0,002
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,3 ± 4,3	27,6 ± 5,2	0,85
<b>Kardiale Vorerkrankungen</b>			
Koronare Herzerkrankung	52,6	59,9	0,21
Z.n. koronarem Bypass/Stent	29,5	39,4	0,084
Vorhofflimmern	39,7	50,1	0,079
<b>Herzinsuffizienz</b>			
NYHA I	0,0	0,9	0,97
NYHA II	12,0	13,1	0,97
NYHA III	69,3	64,7	0,97
NYHA IV	18,7	21,1	0,97
<b>pAVK</b>			
Keine pAVK	89,7	90,3	0,88
Stadium 1	1,3	0,5	0,35
Stadium 2a & 2b	3,8	1,1	0,037
Stadium 3	1,3	0,9	0,77
Stadium 4	0,0	1,4	0,29
pAVK ohne nähere Angabe	3,8	5,9	0,46
<b>Echokardiographie</b>			
LVEF [%]	56,2 ± 12,7	50,8 ± 15,0	0,005
Mittlerer Gradient [mmHg]	49,1 ± 14,4	45,6 ± 14,4	0,083
KÖF [cm <sup>2</sup> ]	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,68
<b>Nierenfunktion</b>			
Serum-Kreatinin [mg/dl]	1,2 ± 0,9	1,4 ± 1,2	0,043

	<b>Major/Life threatening (n=78)</b>	<b>Minor/no bleeding (n=852)</b>	<b>P-Wert</b>
GFR [ml/min]	56,7 ± 21,5	55,2 ± 21,7	0,59
Hämodialyse	1,3	2,9	0,40
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	<b>30,8</b>	<b>34,2</b>	<b>0,55</b>
NIDDM	75,0	67,0	0,42
IDDM	25,0	33,0	0,42
<b>Begleiterkrankungen</b>			
Arterielle Hypertonie	90,9	94,3	0,23
Z.n. zerebralem Insult	17,9	15,3	0,53
<b>Leberzirrhose</b>			
Keine Leberzirrhose	98,7	98,4	0,81
CHILD A	1,3	0,5	0,35
CHILD B	0,0	0,9	0,39
CHILD C	0,0	0,2	0,67
<b>log euroSCORE I [%]</b>	<b>21,3 ± 14,5</b>	<b>23,5 ± 14,4</b>	<b>0,088</b>
Minimum - Maximum	3,0 - 79,0	3,0 - 86,0	
<b>Medikation</b>			
ASS	57,1	49,1	0,18
Clopidogrel	84,4	88,6	0,27
DOAK	37,2	42,3	0,38
Vitamin-K Antagonist (Marcumar®)	5,2	10,0	0,17
<b>Prozedur</b>			
Schleusengröße [F]	15,3 ± 1,9	15,5 ± 2,2	0,41
Rechtsseitiger Zugang	92,2	95,7	0,15
<b>Blutungs-Komplikationen</b>	<b>n=77 (=100%)</b>	<b>n=184 (=100%)</b>	
<i>Lokalisation</i>			
Retroperitoneal	59,7 (46/77)	52,2 (96/184)	< 0,26
Oberflächlich	40,3 (31/77)	47,8 (88/184)	< 0,26
<i>Zeitpunkt Blutungseintritt</i>			
Während Untersuchung	59,0 (46/78)	68,5 (126/184)	0,16
< 12h nach Untersuchung	21,8 (17/78)	17,4 (32/184)	0,39



	<b>Major/Life threatening (n=78)</b>	<b>Minor/no bleeding (n=852)</b>	<b>P-Wert</b>
> 12h nach Untersuchung / bis Entlassung	17,9 (14/78)	10,9 (20/184)	0,12
<b>Hospitale Mortalität</b>			
Insgesamt	10,3	4,2	0,016
Während Untersuchung	2,6	1,5	0,49
< 12h nach Untersuchung	1,3	0,2	0,12
> 12h nach Untersuchung / bis Entlassung	6,4	2,6	0,054
Tod interventionsassoziiert	10,3	2,1	< 0,001
<b>Andere Komplikationen</b>			
Versagen des Verschlusssystems	19,2	2,7	< 0,001
Gefäßeinengung	12,8	12,7	0,97
Gefäßverschluss	1,3	1,1	0,85
Aneurysma spurium	24,4	10,4	< 0,001
Aneurysma dissecans	5,1	1,9	0,058
Gefäßruptur	7,7	0,1	< 0,001
<b>Intervention</b>			
Verlängerte Kompression	70,5	22,4	< 0,001
Thrombin-Injektion	20,5	7,0	< 0,001
Gecoverter Stent	44,9	4,1	< 0,001
Übernähung	5,1	0,9	0,002
<b>Hospitalisierungsdauer</b>			
Intervention bis Entlassung [Tage]	11 ± 11,7	11,6 ± 58,9	0,033
Aufenthalt Intensivstation [Tage]	3,0 ± 6,4	1,5 ± 2,1	< 0,001
<b>Erstuntersucher [Anzahl]</b>			
Untersucher 1	28	473	
Untersucher 2	42	319	
Andere Untersucher	8	55	
<b>Interventionsjahr [Anzahl]</b>			
2014	9	117	

	<b>Major/Life threatening (n=78)</b>	<b>Minor/no bleeding (n=852)</b>	<b>P-Wert</b>
2015	13	112	
2016	9	146	
2017	19	198	
2018	21	190	
2019 (bis einschließlich 06/2019)	7	89	
<b>Verwendetes Verschlussystem</b>			
Prostar XL <sup>®</sup>	77,9	81,2	
ProGlide <sup>®</sup>	22,1	18,8	
<i>Die Werte in der Tabelle sind Prozentangaben, sofern sie nicht in eckiger Klammer anderweitig angegeben sind.</i>			

## 4.3 Multivariable Analyse

### 4.3.1 Unabhängige Prädiktoren für schwere und lebensbedrohliche Blutungen an der Verschlussystem-Seite

Das vorliegende Kapitel behandelt die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse. Als Endpunkt wurde eine schwere oder lebensbedrohliche Blutung an der Verschlussystemseite festgelegt. Folgende Faktoren wurden für die weitere Untersuchung mit einbezogen:

1. Verwendetes Verschlussystem (ProGlide® vs. Prostar XL®)
2. Interventionsjahr (2014 – 06/2019)
3. Behandlung mit direkter oraler Antikoagulation oder Vitamin-K-Antagonist (Marcumar®)
4. ASS und Clopidogrel
5. Untersucher (Untersucher 1 vs. Untersucher 2)
6. Linksventrikuläre Funktion [%]
7. Serum-Kreatinin
8. Weibliches Geschlecht

Ein äußerst wichtiger Punkt dieser Arbeit war es, herauszuarbeiten, ob die Wahl des verwendeten Verschlussystems einen Einfluss auf lokale Blutungskomplikationen hat. Nach Auswertung der vorliegenden Daten erwiesen sich Unterschiede in den Komplikationsrate zwischen ProGlide® und Prostar XL® als nicht signifikant (OR 1,128; 95%-KI 0,697-1,824; p-Wert 0,63).

Das Interventionsjahr hatte einen signifikanten Einfluss auf die lokalen Blutungskomplikationen. Interessanterweise nahmen die Blutungen mit den späteren Jahren eher zu. (OR 1,178; 95%-KI 1,020-1,360; p-Wert 0,026).

Im Rahmen der Untersuchung wurden auch die unterschiedlichen Untersucher in die Analyse mit einbezogen. Am Herzzentrum des Klinikums Ludwigshafen waren im Untersuchungszeitraum im Wesentlichen 2 Untersucher an den Interventionen beteiligt. Diese Beiden führten 93,1 % der Prozeduren durch. Es stellte sich heraus, dass hierbei kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit

der Blutungskomplikationen zu beobachten war (Untersucher 1 vs. Untersucher 2, OR 0,716; 95%-KI 0,485-1,056; p-Wert 0,091).

Bezüglich der Behandlung mit Gerinnungshemmern (DOAK oder Vitamin-K Antagonist) oder Thrombozytenaggregationshemmern (ASS und Clopidogrel) konnte kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Blutungsereignisse hergestellt werden. (Tabelle 3)

Einen deutlichen Einfluss hatte das Geschlecht auf das individuelle Blutungsrisiko. So kam es bei weiblichen Patienten häufiger zu schweren Blutungen innerhalb des Untersuchungszeitraums (OR 1,816; 95%-KI 1,200-2,750; p-Wert 0,005).

Der Einfluss einer höheren linksventrikulären Funktion war zwar signifikant, jedoch allenfalls gering ausgeprägt (OR 1,016; 95%-KI 1,002-1,030; p-Wert 0,029).

**Tabelle 3: Unabhängige Prädiktoren**

Parameter	Odds Ratio	95% KI-Intervall	p-Wert
ProGlide® vs. Prostar XL®	1,128	0,697 - 1,824	0,63
Interventionsjahr	1,178	1,020 - 1,360	0,026
DOAK oder Vitamin-K Antagonist	0,669	0,302 - 1,481	0,321
ASS und Clopidogrel	0,893	0,404 - 1,973	0,780
Untersucher 1 vs. Untersucher 2	0,716	0,485 - 1,056	0,091
LV-EF [%]	1,016	1,002 – 1,030	0,029
Serum-Kreatinin	0,937	0,762 – 1,153	0,54
Weibliches Geschlecht	1,816	1,200 – 2,750	0,005

#### 4.3.2 Untersucher und Verschlussystem

Teil der Datenerfassung der vorliegenden Analyse waren die jeweiligen Untersucher. Im nachfolgenden wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Rate der schweren und lebensbedrohlichen Blutungen für diese Untersucher mit unterschiedlichen Verschlussystemen gibt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4

zusammengefasst. Auf Grund der geringen Anzahl an regulären Untersuchern, konzentriert sich diese Auswertung auf die beiden Hauptbeteiligten. Im Rahmen der Auswertung stellte sich heraus, dass es bei ProGlide® zu signifikant häufigeren Blutungen kam, wenn die Behandlungen durch Untersucher 1 ausgeführt wurden (16,9% vs. 6,0%; OR 3,5; 95%-KI 1,15-10,42; p-Wert 0,027). Dem gegenübergestellt ereigneten sich bei Prostar XL® signifikant häufiger schwere und lebensbedrohlicher Blutungen, wenn Untersucher 2 verantwortlich war (5,0% vs. 14,2%; OR 0,3; 95%-KI 0,17-0,53; p-Wert <0,0001).

**Tabelle 4: Major/life-threatening bleeding an Verschlussystem-Seite und Untersucher**

Parameter	Unters. 1	Unters. 2	adjusted OR	95%-KI-Intervall	p-Wert
ProGlide®	16,9 %	6,0 %	3,5	1,15 - 10,42	0,027
Prostar XL®	5,0 %	14,2 %	0,3	0,17 - 0,53	< 0,0001

#### 4.3.3 Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss

Eine abschließende Analyse sollte die Frage nach einem clinical benefit der beiden Verschlussysteme in Bezug auf ein Auftreten von Gefäßverschlüssen gegenüber schweren und lebensbedrohlichen Blutungen beantworten.

Nach den vorliegenden Daten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (OR 1,1; 95% KI 0,55-2,07; p-Wert 0,34)

**Tabelle 5: Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss**

Parameter	Gefäß-verschluss oder Major / life-threatening bleeding	adjusted OR	95%-KI-Intervall	p-Wert
ProGlide®	11,2 %	1,1	0,55 - 2,07	0,34
Prostar XL®	8,9 %			

## 5 Diskussion

### 5.1 Gegenüberstellung der einzelnen Verschlussysteme

Wir konnten anhand unserer Daten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich schwerer Blutungsereignisse zwischen den beiden Verschlussystemen ProGlide® und Prostar XL® nachweisen. Wenn man die leichten Blutungen miteinbezieht stellt man fest, dass es in immerhin ca. 30 % der Interventionen insgesamt zu einem in irgendeiner Form dokumentierten Blutungsereignis kam. Hinsichtlich eines Versagens des Verschlussystems gab es keine Unterschiede. Häufiger kam es jedoch unter ProGlide® zu einer Gefäßeinengung, nicht aber zu Gefäßverschlüssen an der Interventionsseite. Dahingegen hatte die Prostar XL® Gruppe einen längeren stationären Aufenthalt. In Bezug auf die Gesamtmortalität gab es wiederum keine signifikanten Unterschiede. Die Prostar XL® Population wies nach dem verwendeten logistic euroSCORE ein signifikant höheres Interventionsrisiko auf. So hatte diese Gruppe signifikant häufiger einen zerebralen Insult oder ein NYHA-Score IV in der Vorgeschichte. Die Patienten mit ProGlide® waren häufiger mit einem DOAK, die Patientin mit Prostar XL® mit einem Vitamin-K Antagonisten behandelt worden. Es gab auch Unterschiede in der Anwendungszahlen der Untersucher. Die mit Abstand größte Mehrheit (93,1 %) der Untersuchungszahlen wurde durch zwei Anwender erreicht. Nachfolgend werden die gewonnenen Erkenntnisse diskutiert und vergleichbaren Studien gegenübergestellt.

In der vorliegenden Untersuchung lässt sich ablesen, dass es mit ProGlide® im Vergleich zu Prostar XL® nicht zu signifikant häufigeren schweren, bis lebensbedrohlichen Blutungen gekommen war (ProGlide® 9,5% vs. Prostar XL® 7,8%, p-Wert 0,26). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch Barbanti et al. (11). In deren Untersuchung war es in der mit ProGlide® behandelten Population ebenfalls nicht signifikant zu mehr schweren Blutungen als in der Vergleichsgruppe gekommen (8,0% vs. 3,9%, p-Wert 0,146) (11). Dies steht im Gegensatz zu den bisherigen Untersuchungen von Barbash et al. (9) und Seeger et al. (10). In der Publikation von Seeger wird ein deutlich höheres Verhältnis an schweren Blutungen in der Prostar XL®-Gruppe beschrieben (ProGlide® 4,3% vs. Prostar XL® 8,9%, p-Wert 0,03) (10). Barbash et al. beschreibt sogar eine noch

deutlich höhere Rate an schweren Blutungen von 16,7% bei den mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelten Patienten (ProGlide<sup>®</sup> 3,2% vs. Prostar XL<sup>®</sup> 16,7%, p-Wert <0,001). (9)

Eine Hypothese für diese Beobachtung führt Barbash et al. ebenfalls auf: Seinen Erklärungsversuch begründet er darin, dass zum Gefäßverschluss mit Prostar XL<sup>®</sup> insgesamt 1 System, welches mit 4 Nadeln bestückt ist, verwendet wird. Eine Fehlpositionierung dieses Systems führt somit schnell zum Versagen mit einhergehender Blutung. Dahingegen werden mit ProGlide<sup>®</sup> insgesamt 2 Systeme mit jeweils 2 Nadeln eingesetzt. Dies führe dazu, dass eine erste Fehlanlage mit einem zweiten und manchmal sogar einem dritten System ausgeglichen werden könne. (9)

Weiterhin berichten die Autoren in der gleichen Arbeit über eine Art Lernkurve, welche sie unter Verwendung von ProGlide<sup>®</sup> beobachtet hätten. Demnach sei es im Verlauf nach den ersten 20 Anwendungen zu einer signifikanten Verminderung der Blutungskomplikationen gekommen. In der Vergleichsgruppe mit Prostar XL<sup>®</sup> konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. (9)

Schlussendlich ist dies auch das Dilemma der aktuellen Datenlage. Es existieren zwar einige Studien mit der gleichen Fragestellung, die Ergebnisse hierzu sind jedoch teilweise gegensätzlich. Dabei unterliegen die Arbeiten gewissen Einschränkungen. Die Untersuchung von Barbanti et al. stützt sich mit insgesamt 278 Patienten auf eine relativ kleine Population. (11) Die hier vorliegende Arbeit stützt sich zwar mit insgesamt 976 Patienten auf eine größere Gruppe, jedoch ist das Verhältnis der beiden Kohorten recht unausgeglichen. Es stehen 754 (80,8%) mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelte Patienten, 179 (19,2%) mit ProGlide<sup>®</sup> behandelten entgegen. Die Gruppe um Barbash verfolgte hierzu den Ansatz, beide Beobachtungsgruppen mit Hilfe eines Match-makings zu 472 Paaren gegenüberzustellen. (9)

Alle diese Untersuchungen haben jedoch gemeinsam, dass es sich um retrospektive Studien handelt. Eine prospektive randomisierte Kontrollstudie ist derzeit noch nicht veröffentlicht worden.

Eine Unterscheidung, welche in unseren Augen wichtig ist, ist die Tatsache, ob es Unterschiede zwischen beiden Verschlussystemen in der Häufung von retroperitonealen oder offenen Blutungen zu beobachten gibt. Retroperitoneale

Blutungen werden häufig erst spät entdeckt und können in der Folge einen schwereren Verlauf nach sich ziehen. Diese explizite Unterscheidung findet sich in den anderen hier aufgeführten Untersuchungen nicht, bzw. nur indirekt über die VARC-2 Schwereinteilung und die Behandlungshäufigkeit mit beispielsweise gecoverten Stents oder einem gefäßchirurgischen Eingriff. In der hier vorliegenden Arbeit wurde in Bezug auf alle Blutungsereignisse hierzu keine signifikante Häufung retroperitonealer Blutungen in der ProGlide®-Kohorte im Vergleich zu Prostar XL® beobachtet (17,3% vs. 15,1%, p-Wert 0,47). Die Unterteilung in retroperitoneale Blutungen und offene Blutungen findet sich in den zum Vergleich herangezogenen Studien nicht. (9-11) Die Einteilung nach VARC-2 Kriterien wurde jedoch von allen hier herangezogenen Vergleichsstudien angewandt. (9-11)

Ist es schließlich zu einer Blutung gekommen, gibt es verschiedene Wege dieser entgegenzutreten. Die Verfahren waren in den meisten Zentren die Gleichen. In den meisten Fällen wurde initial eine verlängerte Kompression durchgeführt. In dieser Untersuchung war dies bei 265 von 286 Ereignissen dokumentiert. Wurde nicht das gewünschte Ergebnis erzielt, folgte darauf die Anlage eines gecoverten Stents und/oder eine Protamin-Gabe. Waren alle diese Interventionen nicht erfolgreich, war schlussendlich in seltenen Fällen eine gefäßchirurgische Intervention notwendig.

Die situationsabhängige Wahl der Intervention lag im eigenen Ermessen des individuellen Untersuchers. Eine vorgegebene standardisierte Vorgehensweise gab es hierbei nicht.

Verlässt man die Blutungsereignisse und betrachtet die anderen Komplikationen, die sich im Rahmen der Behandlung ereignen können, fällt in dieser Untersuchung auf, dass es mit ProGlide® doppelt so häufig zu Gefäßeinengungen gekommen war, als in der Vergleichsgruppe (ProGlide® 20,1% vs. Prostar XL® 10,1%, p-Wert <0,001). Auch in der Studie von Barbanti et al. wurden Gefäßokklusionen und residuelle Stenosen miterfasst. Die Zahl der Okklusionen lag auch hier in der ProGlide®-Gruppe höher (ProGlide® 13% vs. Prostar XL® 8%, p-Wert 0,414), ebenso wie der Anteil an residuellen Stenosen (ProGlide® 9% vs. Prostar XL® 8%, p-Wert 0,647). (11) Eine mögliche Erklärung



könnte darin liegen, dass wie bereits zuvor erwähnt bei ProGlide® immer mindestens 2, gegebenenfalls sogar 3 Verschlussysteme zum Einsatz kommen. Hierbei können die einzelnen Nadelsysteme viel gezielter und punktueller gesetzt werden. Somit besteht die Möglichkeit, dass es hierbei bei forcierter Kraftausübung leichter zu einer Einengung oder gar Verschluss des Gefäßes kommen könnte. Aber wie auch bei den Blutungsereignissen gibt es hier unterschiedliche Beobachtungen. Die Arbeitsgruppe um Seeger et al. beobachteten im Gegensatz hierzu keinerlei Gefäßokklusionen in der ProGlide®-Kohorte, dafür insgesamt 7 von 237 unter Prostar XL® (0% vs. 2,9%, p-Wert 0,01). (10)

Ein weiterer interessanter Aspekt ist der Blick auf die Zuverlässigkeit der Systeme. Hierunter ist zu verstehen, ob die verschiedenen Devices korrekt ausgelöst haben oder es zu einem technischen Versagen gekommen ist. Wie an anderer Stelle erwähnt kommen bei ProGlide® regelhaft mindestens 2 bis 3 Systeme zur Anwendung. Bei Bedarf kann somit ein weiteres System ergänzt werden um einen Ausfall auszugleichen. Mit Prostar XL® führt dahingegen ein Gerätefehler zu einem Verlust des gesamten Systems. In den Vergleichsstudien von Seeger et al. und Barbanti et al. werden diese als „closure device failure“ (10) und „vascular closure device failure“ (11) erfasst. In der vorliegenden Arbeit werden diese als „Versagen Verschlussystem“ aufgeführt. Hierunter fielen in dieser Studie vor allen Dingen Vorfälle, in denen die Nadeln nicht richtig ausgelöst haben oder nicht richtig eingerastet sind, aber auch Ereignisse, in denen es zu einem Ausriss der Fäden gekommen war. Welche Definition bei Seeger et al. und Barbanti et al. vorgenommen wurde, ist nicht publiziert. (10, 11) Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt vergleichbar. Aber auch hier kommen die jeweiligen Autoren zu unterschiedlichen Ergebnissen. In der vorliegenden Arbeit konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den einzelnen Verschlussystemen festgestellt werden (Prostar XL® 4,1% vs. ProGlide® 3,9%, p-Wert 0,90). Nach der Publikation von Seeger et al. kam es unter Prostar XL® zu einem deutlich häufigeren Versagen des Verschlussystems (Prostar XL® 19% vs. ProGlide® 4,6%, p-Wert <0,01). (10) Dagegen dokumentiert Barbanti et al. ein häufigeres Versagen mit ProGlide® (ProGlide® 12,8% vs. Prostar XL® 4,6%, p-Wert 0,013). (11) Dieser weite

Spielraum an Ergebnissen legt die Hypothese nahe, dass es sich bei diesen Ereignissen um einen Anwenderfehler gehandelt haben könnte. Intern wurde diskutiert, dass unterschiedliche Untersucher mit jeweils anderen Verschlussystemen besser oder schlechter zurechtkämen und diese vorzugsweise nutzen würden. Da die hier ausgewählten Vergleichsstudien keine anwenderbezogene Auswertung publiziert haben und keine klare Definition für die Einteilung als „Device failure“ angeben (10, 11), ist ein klarer Vergleich schwierig. Barbash et al. schreibt hierzu sogar, dass eine Auswertung hinsichtlich des Endpunktes eines Versagens des Verschlussystems in der Retrospektive anhand der ihnen vorliegenden Daten nicht möglich gewesen sei. (9)

Zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos der Patienten, welche einem Eingriff am Herzen ausgesetzt wurden, wurde in dieser Arbeit der logistic euroSCORE I angewandt. Im Vergleich der beiden Patientengruppen zeigte sich, dass die Patienten, welche mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelt wurden im Vorfeld ein höheres Mortalitätsrisiko hatten, als die Vergleichsgruppe, welche mit ProGlide<sup>®</sup> behandelt wurde (Prostar XL<sup>®</sup> 24,5 ± 14,4 % vs. ProGlide<sup>®</sup> 19,2 ± 13,7%, p-Wert <0,001). Wobei hier bereits abzulesen ist, dass die Streuung relativ groß ist. Andere Publikationen wie Seeger et al., Barbash et al. und Barbanti et al. nutzten den STS-Score. (9-11) Ein unmittelbarer Vergleich des präinterventionellen Mortalitätsrisikos zwischen der vorliegenden Publikation und den Vergleichsstudien ist somit anhand des Scores kaum möglich. Insbesondere da Untersuchungen gezeigt haben, dass die Risikoeinschätzung mittels logistic euroSCORE mehr als dreimal höher ausfallen kann, als mit dem STS-Score (vgl. Piazza et al. (28)).

Vergleicht man nun die prognostizierte Mortalitätswahrscheinlichkeit mit der tatsächlichen Mortalität, erkennt man in den Ergebnissen eine Diskrepanz. Während die Prostar XL<sup>®</sup> – Gruppe im Durchschnitt einen höheren errechneten logistic euroSCORE hatte und somit eine höhere Mortalität prognostiziert wurde, lag die tatsächliche Mortalität in der ProGlide<sup>®</sup> – Gruppe nicht signifikant höher (4,5% vs. 6,7%, p-Wert 0,22).

Eine weitere Beurteilung der beiden Gruppen findet durch das Auftreten schwerer Vorerkrankungen statt. In unserer Untersuchung fiel auf, dass in der Prostar XL<sup>®</sup> Population signifikant häufiger Fälle einer schweren Herzinsuffizienz im NYHA

Stadium IV (22,6% vs. 12,6%, p-Wert <0,001) und einem zerebralen Insult in der Vorgeschichte (16,6% vs. 10,6%, p-Wert 0,047) vertreten waren.

Das höhere Vorkommen dieser Vorerkrankungen und die höhere Risikoeinschätzung mittels logistic euroSCORE in der Prostar XL<sup>®</sup> Gruppe sind sicherlich in unserer Untersuchung zum Teil davon verschuldet, dass die Interventionen mit diesem Verschlusssystem am Klinikum Ludwigshafen zum größten Teil bereits ein paar Jahre früher als mit dem Vergleichssystem ProGlide<sup>®</sup> durchgeführt wurden (vgl. Abbildung 11). Insbesondere zur Anfangszeit war die allgemeine Tendenz die TAVI vorwiegend bei hoch-risiko Gruppen durchzuführen. In den späteren Jahren, als am Herzzentrum Ludwigshafen ProGlide<sup>®</sup> das bevorzugte Verschlusssystem war, wurde die Anwendung der TAVI zunehmend auch auf Patienten mit mittlerem und geringem Risiko ausgeweitet. Diese Faktoren führen zu der Vermutung, dass die Patienten, welche mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelt wurden, populationsbedingt ein höheres Blutungsrisiko aufweisen könnten. Auch die Tatsache, dass in dieser Untersuchung deutlich mehr Patienten mit Prostar XL<sup>®</sup> eine Antikoagulation mit einem Vitamin K – Antagonisten behandelt wurden (11,4% vs. 3,9%, p-Wert 0,003), lässt sich am ehesten mit dem Faktor der zeitlich früheren Behandlung erklären.

Auf der anderen Seite finden sich allerdings in der ProGlide<sup>®</sup> Gruppe signifikant mehr Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium IV (2,8% vs. 0,7%, p-Wert 0,013). Auch die verwendete Schleusengröße war in dieser Population signifikant größer (16,2±1,8 F vs. 15,4±2,3 F, p-Wert <0,001). Dies führt seinerseits zu der Erwartungshaltung für eine erhöhte lokale Komplikationsrate bei transfemorale Gefäßeingriffen.

Welche Relevanz alle diese Faktoren tatsächlich auf die Frage nach Blutungskomplikationen haben, sollte mit Hilfe einer multivariablen Analyse für unabhängige Prädiktoren ausgearbeitet werden. Die Ergebnisse hierzu werden in Kapitel 4.3 dargestellt und in Kapitel 5.3 diskutiert.

Schließlich zeigte die vorliegende Untersuchung, dass Patienten, die mit Prostar XL<sup>®</sup> behandelt worden sind, insgesamt einen längeren Krankenhausaufenthalt hatten (Prostar XL<sup>®</sup> 12,2±62,5 Tage vs. ProGlide<sup>®</sup> 8,8±7,9 Tage, p-Wert 0,022). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Barbash et al., bei denen es ebenfalls unter Prostar XL<sup>®</sup> zu einer längeren Hospitalisierungszeit kam (Prostar XL<sup>®</sup> 7,8±7,6

Tage vs. ProGlide®  $6,5 \pm 7,5$  Tage, p-Wert 0,007). (9) Die von uns beobachtete Entwicklung könnte aber auch gut die allgemeine Entwicklung der TAVIs widerspiegeln, hin zu weniger kranken Patienten, sowie mehr Erfahrung der einzelnen Untersucher mit der Methode.

## 5.2 Gegenüberstellung der schweren und lebensbedrohlichen gegenüber keinen und leichten Blutungen an der Verschlussystem-Seite

Teilt man die untersuchte Population nach VARC-2 Kriterien auf, lässt sich erkennen, dass es in der vorliegenden Untersuchung in 8,4% der behandelten Fälle zu schweren bis lebensbedrohlichen Blutungsereignissen gekommen war. Um die Häufigkeit näher einzuordnen, hilft ein Vergleich mit Studien an anderen Zentren. Eine vergleichbare Häufigkeit beobachtete auch die Gruppe um Seeger et al. aus Ulm. In deren Untersuchung kam es insgesamt in 9,6% der Fälle zu schweren Blutungen (56/585 der Fälle). (10) Barbash et al. dokumentierte diese sogar in 13,6% (128/944) der Behandlungen. Wobei damals der bedeutend größere Anteil in der mit Prostar XL® behandelten Gruppe lag (16,7% vs. 3,2%, p-Wert <0,001). (9) In der Publikation von Barbanti et al. fiel die Häufigkeit der schweren Blutungskomplikationen etwas geringer aus (Prostar XL® 3,9% vs. ProGlide® 8,0%, p-Wert 0,141). (11)

Dies alles unterstreicht, dass es sich hierbei durchaus um eine sehr häufige und sehr relevante Komplikation handelt. Dabei lohnt sich nicht nur die Untersuchung, mit welchem Verschlussystem dieses Risiko minimiert werden kann, sondern auch welche weiteren Faktoren hierauf Einfluss haben.

In der vorliegenden Untersuchung waren die schweren Blutungen im Vergleich zu den leichten Blutungen tendenziell häufiger retroperitoneal lokalisiert (59,7% vs. 52,2%, p-Wert 0,26). Dies kann dadurch begründet sein, dass diese Blutungen weniger offensichtlich, als Blutungen unmittelbar aus der Hautöffnung sind und oftmals später bemerkt und somit auch später behandelt werden. Die Beobachtung, dass schwere Blutungen im Vergleich zu leichten Blutungen sehr häufig noch nicht während, sondern bis zu 12 Stunden nach der Intervention (21,8% vs. 17,4%, p-Wert 0,39) oder sogar mehr als 12 Stunden (17,9% vs. 10,9%, p-Wert 0,12) nach der Intervention festgestellt wurden, erwies sich in unsere Untersuchung allerdings als nicht signifikant. Insgesamt sind dies lange Zeiträume in denen diese Blutungen unentdeckt ablaufen können, was eine engmaschige postinterventionelle Überwachung umso wichtiger macht. Zudem fällt ein Blutverlust nach der Untersuchung, also wenn der Patient nicht mehr auf dem Untersuchungstisch liegt in der Regel erst dann auf, wenn sich die Blutung

kreislauf- oder Hb-wirksam bemerkbar macht und somit bereits dadurch in eine höhere VARC-2 Klassifizierung fällt.

Fast die Hälfte der Patienten im Untersuchungszeitraum litten unter einem Vorhofflimmern (49,2%). Ein dementsprechend großer Anteil der Behandelten war demnach mit Antikoagulantien therapiert (Marcumar 9,6%, DOAK 41,9%). Bei der Ergebnisbetrachtung fiel bereits auf, dass entgegen der Erwartungshaltung in der Gruppe der leichten Blutungen der Anteil an Patienten mit einer Antikoagulation teilweise deutlich höher war, als in der Gruppe mit schweren und lebensbedrohlichen Blutungen. Ein Vergleich zu Untersuchungen aus anderen Zentren lässt sich anhand der Publikationen nur schwer treffen. Barbanti et al. gibt einen Gesamtanteil von 11,9% mit permanentem Vorhofflimmern an. (11) Dies klammert jedoch die Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern aus und auch eine Aufschlüsselung der gerinnungshemmenden Therapie nach der Blutungsschwere wird hier nicht angegeben. (11) Auch die Arbeiten von Seeger et al., sowie Barbash et al. geben keine dezidierte Angabe der medikamentösen Therapie in Abhängigkeit der Blutungsschwere an. (9, 10) Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Wirkung von Thrombozytenaggregationshemmern länger andauert und sich somit auch nach Absetzen der Medikation eine verlängerte Blutungszeit beobachten lässt. Zudem lässt sich diese Wirkung nur schwer durch Gabe von Gerinnungsfaktoren abschwächen.

Eine andere Erklärung könnte sein, dass Patienten unter Antikoagulation mit DOAKs während der Intervention unter besonderer Beobachtung stehen und daher Blutungen bereits während des Eingriffes eher auffallen und daher frühzeitig entgegengewirkt werden kann.

Es könnte sich jedoch auch schlicht um eine zufällige Beobachtung ohne Korrelation handeln und andere Faktoren mit einfließen, welche zu diesem Verhältnis geführt haben.

Eine weitere Beobachtung war der auffallend hohe Frauenanteil (78,2%) unter den schweren Blutungen. Wie bereits vorangehend erwähnt wurde in den herangezogenen Vergleichsstudien keine direkte Gegenüberstellung von leichten und schweren Blutungskomplikationen durchgeführt. (9-11) Es lassen

sich somit nur indirekte Aussagen treffen. So ist beispielsweise bei Barbanti et al. der Frauenanteil mit 62,4% in der ProGlide® – Gruppe höher, welche in dieser Publikation mit einem höheren allgemeinen Blutungsrisiko angegeben ist. (11) Im Vergleich hierzu ist bei Seeger et al. der Anteil der Frauen in der Prostar XL® – Gruppe mit 59,9% deutlich höher, welche hier mit einem höheren Blutungsrisiko assoziiert war. (10) Auch Barbash et al. hatte in der Prostar XL® – Population einen höheren Teil weiblicher Teilnehmer. Allerdings lief die Auswertung erst nach einem Matching der beiden Gruppen auch hinsichtlich des Geschlechts. (9) Insgesamt scheint das Geschlecht für sich genommen ein Risikofaktor für schwere Blutungsereignisse zu sein. Dieser Umstand wird auch bereits von Barbanti et al. beschrieben. (11)

## 5.3 Multivariable Analyse

### 5.3.1 Unabhängige Prädiktoren für schwere und lebensbedrohliche Blutungen an der Verschlussystem-Seite

In der logistischen Regressionsanalyse zur Identifikation unabhängiger Variablen rein in Bezug auf schwere bis lebensbedrohliche Blutungskomplikationen an der Verschlussystem-Seite wurden die Faktoren Verschlussystem, Interventionsjahr, Untersucher, duale Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation, linksventrikuläre Funktion, Serum-Kreatinin und weibliches Geschlecht untersucht.

Da ein Schwerpunkt dieser Arbeit auf einer Betrachtung der verwendeten Verschlussysteme liegt. Ist hier eine nähere Betrachtung besonders relevant. Nach den für diese Arbeit gesammelten Daten war die geringere Rate an schweren und lebensbedrohlichen Blutungen in der ProGlide® Gruppe statistisch nicht signifikant (OR 0,828; 95%-KI 0,487-1,408; p-Wert 0,486).

Die Gruppe um Barbash et al. legte für die multivariable Regressionsanalyse unter anderem die Endpunkte leichte, schwere und lebensbedrohliche Blutungen („minor, major or life threatening bleeding“) fest. Sie wiesen in der Prostar XL® Gruppe schließlich signifikant häufiger schwere Blutungen nach (OR 6,33; 95%-KI 3,45-11,64; p-Wert <0,001).(9) Im Gegenzug hierzu wurden unter der Behandlung mit ProGlide® häufiger leichtere Blutungen beobachtet (OR 1,59; 95%-KI 1,06-2,41; p-Wert 0,032).(9) Diese leichteren Blutungen wurden in unserer Analyse nicht berücksichtigt.

In der Arbeit von Barbanti et al. wurde als Endpunkt für die multivariable Analyse ganz allgemein Gefäßkomplikationen und Versagen des Verschlussystems („vascular complications and percutaneous closure device failure“) festgelegt.(11) Hierbei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass es unter ProGlide® zu signifikant mehr Komplikationen kam, als in der Vergleichsgruppe (OR 4,13; 95%-KI 2,04-8,36; <0,001).(11)

Hier zeigt sich eine große Problematik. Die vorliegenden Untersuchungen kommen in der Fragestellung nach dem Einfluss des Verschlussystems auf lokale Komplikationen teilweise zu gegensätzlichen Ergebnissen. Auch die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse ist nur eingeschränkt möglich. Während



Barbash et al. einen sehr breiten Endpunkt mit Einschluss aller Gefäßkomplikationen und dem Versagen des Verschlusssystems festgelegt haben (9), wurden in der vorliegenden Arbeit und in der Arbeit von Barbanti et al. nur lokale Blutungen als Endpunkt festgelegt. (11)

Das weibliche Geschlecht erwies sich anhand der Daten als signifikanter unabhängiger Risikofaktor mit großem Einfluss auf das Risiko für schwere und lebensbedrohliche Blutungsereignisse (OR 1,816; 95%-KI 1,200-2,750; p-Wert 0,005). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch Barbanti et al. Diese schlossen in ihrer multivariablen Analyse allerdings schwere und leichte Blutungen, sowie Fehler des Verschlusssystems („percutaneous closure device failure“) mit ein (11). Dabei zeigte sich dort ebenfalls ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts auf lokale Komplikationen (OR 2,59; 95%-KI 1,26-5,31; p-Wert: 0,010). (11) Auch Barbash et al. konnten unter dem Endpunkt aller Blutungskomplikationen das weibliche Geschlecht als unabhängige Variable identifizieren (OR 1,30; 95%-KI 1,04-1,62; p-Wert 0,020). (9)

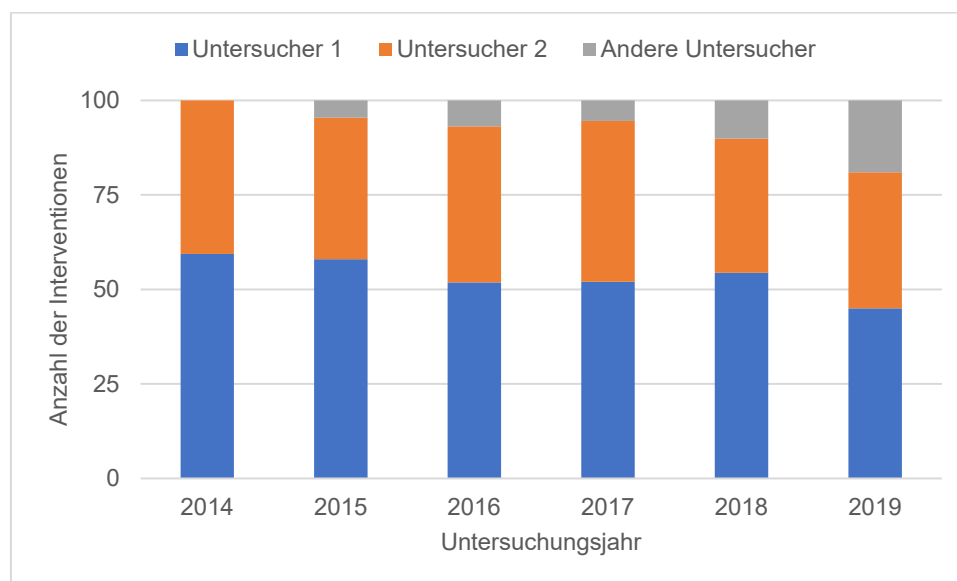
Als weiterer unabhängiger Faktor stellte sich in der vorliegenden Analyse das Interventionsjahr heraus. Überraschenderweise nahmen mit den späteren Jahren die Blutungsereignisse signifikant zu (OR 1,178; 95%-KI 1,020-1,360; p-Wert 0,026). Erwartet wurde eher, dass mit zunehmender Erfahrung der Untersucher eher eine Abnahme der Komplikationen zu beobachten wäre. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wurde in den Anfangsjahren überwiegend Prostar XL<sup>®</sup> verwendet und in den späteren Jahren vorzugsweise ProGlide<sup>®</sup>. Da jedoch kein signifikanter Unterschied in den Blutungskomplikationen der beiden Verschlusssysteme nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 3), ist hier keine Erklärung zu finden.

Im Rahmen der Datenerfassung und Auswertung wurden auch die jeweiligen Untersucher berücksichtigt. In Abbildung 12 ist das prozentuale Verhältnis der Untersucher über den gesamten Beobachtungszeitraum dieser Studie dargestellt. Hierbei lässt sich ablesen, dass am Herzzentrum Ludwigshafen hauptsächlich 2 Untersucher an den Interventionen beteiligt waren. Während 2014 diese beiden Untersucher noch 100 % der Behandlungen abgedeckt

haben, machte deren Anteil 2019 nur noch ca. 80 % aus. Die übrigen ca. 20 % der Behandlungen wurden durch weniger erfahrene Untersucher durchgeführt. Die Untersucher selbst erwiesen sich in der vorliegenden Analyse jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor (OR 0,716; 95%-KI 0,485 – 1,056; p-Wert 0,091). In der klinischen Beobachtung entwickelte sich jedoch die Hypothese, dass die einzelnen Untersucher jedoch mit unterschiedlichen Verschlussystemen besser zurechtkämen. Aus diesem Grund schloss sich im nachfolgenden eine Analyse mit der Trennung nach Untersuchern und jeweiligem Verschlussystem an, um diese Vermutung näher zu beleuchten (Kapitel 5.3.2).

Schlussendlich lässt sich die Beobachtung einer Zunahme der Blutungskomplikationen mit den späteren Interventionsjahren nicht sicher begründen. Die zuvor angeführten Beobachtungen aus Wechsel des Verschlussystems, unterschiedlicher Gewichtung der Untersucher und deren eigene Erfahrung mit den jeweiligen Systemen, erschweren die Analyse.

**Abbildung 12: Untersucher über Zeit (2014 – 06/2019)**



### 5.3.2 Untersucher und Verschlussystem

Aus der praktischen Anwendung der beiden zu vergleichenden Verschlussysteme im klinischen Alltag am Herzzentrum Ludwigshafen bildete sich die Hypothese, dass unterschiedliche Untersucher mit dem einen oder dem anderen Verschlussystem besser zurechtkämen. Um dieser zunächst subjektiven Einschätzung nachzugehen, wurden die erhobenen Daten gezielt auf diese Fragestellung hin ausgewertet.

Der weitaus größte Teil der Behandlungen wurde am Klinikum der Stadt Ludwigshafen von 2 Untersuchern durchgeführt (siehe Abbildung 12). Im Ergebnis zeigte sich, dass es unter ProGlide® im Vergleich zu Prostar XL® zu signifikant häufigeren schweren und lebensbedrohlichen Blutungen gekommen war, wenn die Interventionen durch Untersucher 1 durchgeführt wurden (16,9% vs. 6,0%; OR 3,5; 95%-KI 1,15-10,42; p-Wert 0,027).

Gleichermaßen kam es unter Prostar XL® signifikant häufiger zu schweren bis lebensbedrohlichen Blutungen, wenn Untersucher 2 die Behandlung durchgeführt hat (5,0% vs. 14,2%; OR 0,3; 95%-KI 0,17-0,53; p-Wert <0,0001).

Der große Nachteil dieser Untersuchung ist sicherlich, dass die zugrundeliegende Untersuchergruppe mit 2 Individuen sehr klein ist. Hier wäre eine Auswertung auf der Basis größerer Untersucherzahlen wünschenswert. Andere Studien, welche die Analyse der lokalen Komplikationen der genannten Verschlussysteme zum Ziel hatten, wie die von Barbanti (11), Barbash (9) und Seeger (10), veröffentlichten keine untersucherbezogene Auswertung und können nicht zum Vergleich herangezogen werden.

In der Publikation von Barbash wird lediglich auf eine beobachtete Lernkurve der individuellen Untersucher eingegangen, die zur Folge hatte, dass die Komplikationen insgesamt über die Zeit gesehen weniger wurden. Eine untersucherbezogene Auswertung mit Blick auf das Verschlussystem wird nicht angegeben. (11)

Die hier in der vorliegenden Analyse festgestellten Unterschiede zwischen den Untersuchern und den jeweiligen Verschlussystemen, lassen sich am ehesten durch die unterschiedlichen Handhabungen der Systeme begründen. Wie in Kapitel 3.4 beschrieben, gibt es hierbei in der Anwendung deutliche Unterschiede. Das ProGlide®-System setzt beispielsweise bereits die Anlage von mindestens 2 Vorrichtungen voraus. (26) Die beiden Untersucher kamen mit dem

jeweils anderen Verschlussystem besser zurecht und dies spiegelte sich auch signifikant in der Komplikationsrate wider. Wie bereits angesprochen, lässt sich auf Grund der geringen Untersucherzahl jedoch keine allgemeingültige Aussage ableiten.

### **5.3.3 Clinical benefit: Major/life-threatening bleeding oder Gefäßverschluss**

Wie bereits vorangehend beschrieben, konnte zwar eine geringere Rate an schweren und lebensbedrohlichen Blutungen unter ProGlide® beobachtet werden, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3). Eine weitere wichtige lokale Komplikation, die in enger Verbindung mit den Verschlussystemen steht, sind die Gefäßverschlüsse. Insgesamt traten diese im Beobachtungszeitraum von 2014 bis Mitte 2019 nur in 12 Fällen auf. Eine letzte Analyse sollte sich schließlich mit der Frage befassen, ob es einen clinical benefit der Verschlussysteme in Bezug auf die beiden genannten Komplikationen gab. Letztlich konnte jedoch kein relevanter Vorteil bei einem der beiden Verschlussysteme nachgewiesen werden (OR 1,1; 95% KI 0,55-2,07; p-Wert 0,34).

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die prospektiv erhobenen Daten von insgesamt 963 Patienten, welche zwischen den Jahren 2014 und Juni 2019 am Herzzentrum Ludwigshafen eine transfemorale TAVI erhalten haben, retrospektiv ausgewertet.

Der Schwerpunkt der Analyse lag in den lokalen Blutungskomplikationen mit Fokus auf den zu diesem Zeitpunkt gängigsten Verschlussystemen ProGlide® und Prostar XL® der Firma Abbott. Es wurden innerhalb des Untersuchungszeitraumes insgesamt 754 Patienten mit Prostar XL® und 179 Patienten mit ProGlide® behandelt.

### 1. Verschlussysteme

Insgesamt erwiesen sich Blutungen als sehr häufig. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es unter beiden Gruppen in 8,4 % der Interventionen zu schweren und lebensbedrohlichen Blutungskomplikationen. Eine häufigere Rate dieser schweren und lebensbedrohlichen Blutungen bei den mit ProGlide® behandelten Patienten erwies sich als nicht signifikant. Ebenso konnte die Art des Verschlussystems in einer multivariablen Analyse nicht als unabhängige Variable in Bezug auf schwere Blutungskomplikationen nachgewiesen werden.

### 2. Untersucher und Verschlussystem

Die beiden Verschlussysteme unterscheiden sich sehr in der Handhabung und stellen jeweils andere Herausforderungen an den Anwender. Aus diesem Grund drängte sich daher der Verdacht auf, dass einzelne Untersucher mit dem jeweiligen Verschlussystem besser oder schlechter zurechtkämen.

Da am Herzzentrum Ludwigshafen ganz überwiegend 2 Untersucher TAVI Implantationen vornahmten, beschränkte sich die Auswertung auf diese Beiden. Anhand der vorliegenden Daten konnte berechnet werden, dass es bei ProGlide® zu signifikant häufigeren Blutungen kam, wenn die Behandlung durch Untersucher 1 ausgeführt wurde (16,9% vs. 6,0%; OR 3,5; 95%-KI 1,15-10,42; p-Wert 0,027). Wohingegen es unter Prostar XL® zu signifikant häufigeren

schweren und lebensbedrohlichen Blutungen kam, wenn diese durch Untersucher 2 durchgeführt wurde (5,0% vs. 14,2%; OR 0,3; 95%-KI 0,17-0,53; p-Wert <0,0001).

### 3. Unabhängige Prädiktoren

Als unabhängige Variable für lokale Komplikationen mit dem Endpunkt einer schweren und lebensbedrohlichen Blutung an der Verschlussystem-Seite erwiesen sich das weibliche Geschlecht und das Untersuchungsjahr.

### 4. Gefäßverschlüsse

Soll nun ein Blutungsereignis mit einem Verschlussystem zuverlässig verhindert werden, hat man auf der anderen Seite das Problem, dass es im Gegenzug zu unerwünschten Ereignissen im Sinne eines Gefäßverschlusses oder einer Gefäßeinengung kommen kann. Im Zuge der vorliegenden Analyse stellte sich heraus, dass es bei Patienten, welche mit ProGlide® behandelt wurden, zu signifikant häufigeren Gefäßeinengungen gekommen war. Gefäßverschlüsse allerdings waren nicht häufiger.

### 5. Gefäßverschluss oder Blutung

Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit versucht herauszufinden, ob es einen clinical benefit bezüglich Blutungskomplikationen oder Gefäßverschlüssen zwischen den beiden Verschlussystemen gab. Hierbei konnte jedoch kein entsprechender Vorteil des ein oder anderen Systems nachgewiesen werden.

Wie bereits angesprochen, fehlt es schlussendlich an prospektiven, randomisierten Kontrollstudien. Auch die neue Erkenntnis, dass unterschiedliche Untersucher mit jeweils anderen Verschlussystemen besser zurechtkommen legt nahe, dass möglicherweise noch weitere Einflussfaktoren zu identifizieren sind, welche in den bisherigen Untersuchungen keine Berücksichtigung gefunden haben.

## Quellenverzeichnis

1. Kappetein AP, Stuart JH, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European Heart Journal*. 2012;33:2403-18.
2. Leon MB, Craig RS, 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(17):1597-607.
3. Howard C, Jullian L, Joshi M, Noshirwani A, Bashir M, Harky A. TAVI and the future of aortic valve replacement. *Journal of Cardiac Surgery*. 2019:1-14.
4. Gargiulo G, Sannino A, Capodanno D, Barbanti M, Buccheri S, Perrino C, Capranzano P, Indolfi C, Trimarco B, Tamburino C, Esposito G. Transcatheter Aortic Valve Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(5):334-45.
5. Eghbalzadeh K, Rahmanian PB, Giese D, Kuhn EW, Djordjevic I, Kaya S, Weber C, Baldus S, Mader N, Wahlers TCW. SAVR versus TAVI: What about the Hemodynamic Performance? An In Vivo and In Vitro Analysis. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2019.
6. 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. *The New England Journal of Medicine*. 2019:1-11.
7. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, Yoon SH, 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. *The New England Journal of Medicine*. 2020:1-11.
8. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, Webb JG, Mack MJ, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Herrmann HC, Szeto WY, Pichard AD, Williams MR, Fontana GP, Miller DC, Anderson WN, Akin JJ, Davidson MJ, Smith CR. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:2485-91.
9. Barbash IM, Barbanti M, Webb J, De Nicolas JMM, Abramowitz Y, Latib A, Nguyen C, Deuschi 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, Imme 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. *European Heart Journal*. 2015;36:3370-9.
10. Seeger J, Gonska B, Rodewald C, Rottbauer W, Wöhrle J. Impact of suture mediated femoral access site closure with the Prostar XL compared to the ProGlide system outcome in transfemoral aortic valve implantation. *International Journal of Cardiology*. 2016:564-7.
11. Barbanti M, Capranzano P, Ohno Y, Gulino S, Sgroi C, Immè S, Tamburino C, Cannata S, Patanè M, Stefano DD, Todaro D, Simone ED, Deste W, Gargiulo G, Capodanno D, Grasso C, Tamburino C. Comparison of suture-based vascular closure devices in transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2015;11:690-7.
12. Kataruka A, Otto CM. Valve durability after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;30:3629-36.
13. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JRW, Tuzcu EM, Webb JG, Douglas PS, Anderson WN, Blackstone EH, Kodali SK, Makkar RR, Fontana GP, Kapadia S, Bavaria J, Hahn RT, Thourani VH, Babaliaros V, Pichard A, Herrmann HC, Brown DL, Williams M, Akin J, Davidson MJ, Svensson LG. 5-year outcomes of transcatheter aortic replacement or surgical



- aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;385:2477-84.
14. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser HJ, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PWJC, Kappetein AP. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *The New England Journal of Medicine*. 2017:1-11.
15. 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 III 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. *The New England Journal of Medicine*. 2019:1-10.
16. Deutsche Herzstiftung. 32. Deutscher Herzbericht 2020. 2020 [zitiert am 13.09.2022]. URL: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>
17. 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. *European Heart Journal*. 2021;43:561-632.
18. Kuck KH, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, Katus H, Möllmann H, Naber CK, Schunkert H, Thiele H, Werner N. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI). *Der Kardiologe*. 2016;5:282-300.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei der Durchführung von minimalinvasiven Herzklappeninterventionen gemäß § 136 Absatz 1 Nummer 2 für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. 2022.

[zitiert am 13.09.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2852/MH-RL\\_2022-04-21\\_iK-2022-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2852/MH-RL_2022-04-21_iK-2022-04-01.pdf)

20. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJD, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-Term Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation in High-Risk Patients With Severe Aortic Stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(20):2130-8.
21. Ruparelia N, Prendergast BD. Technical aspects of transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *E-Journal of Cardiology Practice (European Society of Cardiology)*. 2016;14(5).
22. Abbott Vascular. Prostar XL Percutaneous Vascular Surgical System. [zitiert am 13.09.2022]. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral-intervention/prostar-xl-percutaneous-vascular-surgical-system.html>
23. Abbott Vascular. Prostar XL - Percutaneous Vascular Surgical System. 2015 [zitiert am 13.09.2022]. URL: <https://base.euro-pharmat.com/PDF/13313-42451-2.pdf>
24. Jahnke T. Perkutane Verschlusssysteme bei vaskulären Interventionen. 1. Auflage. 2016 [zitiert am 23.11.2020]. doi:10.1055/b-003-127182. URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/1554401?fromSearch=true#/ebook\\_1554401\\_SL64335261](https://eref.thieme.de/ebooks/1554401?fromSearch=true#/ebook_1554401_SL64335261)
25. Bechara CF, Annambothla S, Lin PH. Access site management with vascular closure devices for percutaneous transarterial procedures. *Journal of Cardiac Surgery*. 2010;52(6):1682-96.
26. Abbott Vascular. Perclose ProGlide - Suture-Mediated Closure System. [Internet] MAT-2202618 v1.0. [zitiert am 13.09.2022]. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral-intervention/vessel-closure/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system/important-safety-information.html>
27. Abbott Vascular. Perclose ProGlide - Multiple Device Deployment. [Internet] MAT-2202618 v1.0. [zitiert am 13.09.2022]. URL: <https://www.cardiovascular.abbott/us/en/hcp/products/peripheral->

intervention/vessel-closure/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system/multiple-device-deployment.html

28. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tsikas A, Otten A, Nuis R, Onuma Y, Cheng JM, Kappetein AP, Boersma E, Juni P, de Jaegere P, Windecker S, Serruys PW. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving System - A Bern-Rotterdam Study. *American Heart Journal*. 2010;159(2):323-9.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle richten, die mich im bei der Ausarbeitung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Besonders hervorheben möchte ich meinen Doktorvater, für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit zu verfassen. Zudem für die Betreuung in den vielen Treffen und langen Gesprächen.

Weiterhin möchte ich ... und ... für die hervorragende statistische Betreuung und die sehr angenehmen und hilfreichen Gespräche bedanken.

Schließlich gilt mein Dank auch meiner Familie, welche mich stets unterstützt und an mich geglaubt haben.

# Tabellarischer Lebenslauf

---