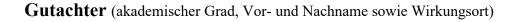
Transkatheter-Aortenklappen-Ersatz im Vergleich zur operativen Implantation und medikamentöser Therapie

Ein systematischer Review und Meta-Analyse mit randomisierten und nichtrandomisierten Studien

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Akgül Ak



- 1. Prof. Dr. Peter Schlattmann, Jena
- 2. Prof. Dr. Matthias Steinert, Leipzig
- 3. Prof. Dr. Klaus Empen, Greifswald

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.07.2021

Inhaltsverzeichnis

		Seite
-I-	Abkürzungsverzeichnis	5
-II-		
1.	Zusammenfassung	8
1.1	Wissenschaftlicher Rahmen und Hintergrund	8
1.2	Fragestellung und Ziele	8
1.3	Methodik	8
1.4	Ergebnisse	9
1.5	Schlussfolgerungen	9
2.	Einleitung	. 10
2.1	Aortenklappenstenose	10
2.1.1	Definiton	10
2.1.2	Epidemilogie	10
2.1.3	Pathogenese	10
2.1.4	Klinik	11
2.1.5	Diagnostik	12
2.1.6	Schweregrad einer Aortenklappenstenose	14
2.1.7	Pathophysiologie und Formen der AS	14
2.2	Therapie der Aortenklappenstenose	. 16
2.2.1	Therapieentscheidung	16
2.2.2	Medikamentöse Therapie (MT)	17
2.2.3	Klappenersatz	. 17
2.2.4	Kradiochirurgische Risikostratizierungsmodelle	18
2.2.5	Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)	19
2.2.6	Ballonvalvuloplastie BV)	20
2.2.7	Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)	20
2.3	Statistische Methodik	22
2.3.1	Statistische Auswertung.	. 22
2.3.2	Quantität und Qualität der Studien	23
2.3.3	Verfahrenstechnik	24

Ziele der Arbeit	25
Publizierte Originalarbeit	26
Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement and medical treatment Systematic review and meta- analysis of randomized and non-randomized trials A. Ak, I. Porokhovnikov, F. Kuethe, P.C. Schulze, M. Noutsias, P. Schlattmann.	
(Herz, Band 43, Ausgabe 4, Seite 325 – 337, Juni 2018)	
Diskussion	40
Patientendaten	40
Einfluss bestimmter Patientendaten auf das Ergebnis	41
Beurteilung der Sterblichkeit	41
Diskussion der Ergebnisse	44
Limitationen	46
Schlussfolgerung	48
Literatur- und Quellenverzeichnis	50
Anhang	56
Abbildungsverzeichnis	56
Tabellenverzeichnis	66
Danksagung	79
Curriculum vitae	80
Publikationen	81
Bisher zitiert in	81
In Artikeln	81
In Büchern	82
Eigenständigkeitserklärung	83
	Publizierte Originalarbeit Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement and medical treatment Systematic review and meta- analysis of randomized and non-randomized trials A. Ak, I. Porokhovnikov, F. Kuethe, P.C. Schulze, M. Noutsias, P. Schlattmann. (Herz, Band 43, Ausgabe 4, Seite 325 – 337, Juni 2018) Diskussion Patientendaten Einfluss bestimmter Patientendaten auf das Ergebnis Beurteilung der Sterblichkeit Diskussion der Ergebnisse Limitationen Schlussfolgerung Literatur- und Quellenverzeichnis Anhang Abbildungsverzeichnis Danksagung Curriculum vitae Publikationen Bisher zitiert in In Artikeln In Büchern

Abkürzungsverzeichnis

95% CI 95% confidence interval

Abb. Abbildung

ACC American College of Cardiology

ACE Acetylcholinesterase

AHA American Heart Association

AOF Aortenklappenöffnungsfläche

Art. disease Coronary artery disease

AS Aortenklappenstenose

AV Aortic valve

AVA Aortic valve area
BMI Body-Mass-Index

Ca. Circa

CABG Coronary artery bypass grafting

CE Conformité Européenne

Cerebrov. acc. Cerebrovascular accident

COPD Chronisch ostruktive Lungenerkrankung

CT Computertomographie

df Degrees of freedom

DG Druckgradient

DM Diabetes mellitus

dP Differential pressure

Dr. Doktor

ESC European Society of Cardiology

etc. Et cetera

EuroSCORE European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

habil. Habilitata/ habilitatus

HG-AS High-gradient Aortenklappenstenose

I² Percentage of variation across studies that is due to

ICR Interkostalraum

i.e. Id est

IMSID Institute of Medical Statistics, Informatics and Documentation

KI Konfidenzintervall

KHK Koronare Herzerkrankung

LFLG-AS Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose

LL Lower Limit

Log. EuroSCORE Logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

LVEF Left ventricular ejection fraction

LV Linker Ventrikel

Med. Medicine

MeSH Medical subject headings

MI Myocardial infection

mmHg Millimeter Quecksilbersäule

mmol Millimol

M.Sc. Master of ScienceMT Medical treatment

n Anzahl

NFLG-AS Normal-Flow-low-gradient AS

NOS Newcastle-Ottawa Scale

NT Not reported

NYHA New York Heart Association

OR Odds ratio

OS Observation study

OP Operation

p-Wert Signifikanzwert

pAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCI Percutanous coronary intervention

PD Privatdozent

P-LFLG-AS Paradoxe Low-flow-low-gradient Aortenklappenstenose

P mean Mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe

Pr Probability

PRISMA Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

Prof. Professor

PVD Peripheral vascular disease

Q Heterogeneity statistic

R The R project for statistical computing

RCT Randomized controlled clinical trial

RR Relative risk

SAVR Surgical aortic valve replacement

SD Standard deviation

SE Standard error

STS Society of Thoracic Surgeons

t- statistic Verhältnis der Abweichung des geschätzten Werts eines Parameters

von seinem hypothetischen Wert zu seinem Standardfehler

TA transapical

Tab. Tabelle

tau Square-root of between-study variance

(moment estimator of DerSimonian-Laird)

TAVI Transkatheter-Aortenklappenimplantation

TAVR Transcatheter aortic valve replacement

TAX Transaxillär

TEE Transösophageale Echokardiographie

TTE Transthorakale Echokardiographie

TF Transfemoral

TS Transsubclavian

U Used in study

UL Upper Limit

Univ. Universität

USA United States of America

Vs. Versus

V max Max. Geschwindigkeit des arterielles Blutflusses

Weight of individual studies (in fixed and random effects model)

WMD Weighted mean difference

x² - Test Pearson's Chi Quadrat Test

z.B. Zum Beispiel

% Prozent

1 Zusammenfassung

1.1 Wissenschaftlicher Rahmen und Hintergrund

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Klappenerkrankung und ihre Inzidenz wächst mit der steigenden Lebenserwartung. (Nkomo, Gardin et al. 2006) Nach einer langen Latenzphase ist zumeist ein abruptes Auftreten von Symptomen zu beobachten. Ab diesem Zeitpunkt ist mit einer erhöhten Mortalität zu rechnen. (Bonow, Carabello et al. 2008) Der chirurgische Eingriff (SAVR, Surgical aortic valve replacement) bildete den Goldstandard für die Therapie der symptomatischen Stenose. (Nishimura, Carabello et al. 2008) Begleiterkrankungen oder Voroperationen am Herzen können jedoch das Risikoprofil erhöhen und somit eine Operation unrealisierbar machen. In diesem Fall findet die TAVI (Transkatheter-Aortenklappenimplantation) als ein alternativer Weg immer mehr Zuspruch. Dabei stellt sich die Frage, welche Methode ab welchem Zeitpunkt besser ist.

1.2 Fragestellung und Ziele

Unser Anliegen war es eine Meta-Analyse mit nicht-randomisierten und randomisierten Studien durchzuführen. Dabei wollten wir alle drei Therapieoptionen, SAVR, TAVI und die medikamentöse Therapie, miteinander vergleichen. Nicht nur Kurzzeit-, sondern auch die Langzeitmortalitätsrate war unser Hauptaugenmerk. Ebenso ob Einflussfaktoren wie zum Beispiel das Geschlecht, das Alter und der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) diesbezüglich eine Relevanz besitzen.

1.3 Methodik

Nach den Richtlinien des "PRISMA statement" (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) und der Cochrane Collaboration (Tbl. 8.2.1) wurde der systematische Review und Meta-Analyse durchgeführt. Die Suche nach Studien erfolgte in den elektronischen Datenbanken Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Embase systematisch nach Stichwörtern und MeSH-Termini (Medical subject headings) bis zum 30. Dezember 2014 von zwei unabhängigen Reviewern (Akgül Ak, Igor Porokhovnikov) (Tbl. 8.2.2). Eingeschlossen wurden Studien, die eine Therapie zu der Aortenklappe und Baseline-Charakteristika wie Alter, Geschlecht und EuroSCORE aufwiesen. Als primären

Endpunkt wurde die Gesamtmortalität gesetzt. Dabei wurden randomisierte, kontrollierte Studien oder Kohorten-Studien in die Meta-Analyse einbezogen. Eine Diskrepanz zwischen den Untersuchern wurde durch eine dritte Person (P.S.) gelöst. Die Effektgröße bildete das relative Risiko (RR) (Tbl. 8.2.3). Publikationsbias wurde graphisch durch Funnelplots analysiert (Abb. 8.1.1 bis 8.1.6) und mit dem Eggers Regressionstest und "metabias" wurde nach einer Asymmetrie gesucht (Tbl. 8.2.10). Die Heterogenität zwischen den Studien prüften wir durch den χ² (Pearson's Chi Quadrat) Test (Tbl. 8.2.11) und dem daraus abgeleiteten I². Des Weiteren wurden Analysen mit einem generalisierten gemischten Modell durchgeführt, um die einzelnen Messzeitpunkte zu berücksichtigen. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die Qualität der RCTs (Randomized controlled clinical trial) wurde nach dem Cochrane Handbuch (Tbl. 8.2.12), die der Kohortenstudien nach der NOS (Newcastle-Ottawa Scale) (Tbl. 8.2.13) untersucht. Die Software "R" (The R project for statistical computing) kam mit den Paketen "meta" und "metafor" zur statistischen Berechnung zum Einsatz.

1.4 Ergebnisse

Es wurden 24 Studien, aus 19 Kohortenstudien und 5 drei randomisiert, kontrollierte Studien (Tbl. 8.2.14), mit 6.539 Patienten in die Meta-Analyse eingeschlossen. (Abb. 8.1.7) Die Ergebnisse des Vergleiches MT (Medical treatment) vs. TAVI sprachen vor allem in der 1-Jahres-Mortalität (RR: 0.68, 95% KI: 0.49; 0.95) (Abb. 8.1.9) und 2 Jahren (RR: 0.75, 95% KI: 0.44; 1.27) (Abb. 8.1.10) für TAVI. Der Vergleich TAVI zu SAVR fiel dagegen nicht eindeutig aus. Zwar überzeugten zwei RCTs für TAVI (RR: 0.59. 95% KI: 0.24; 1.42) (Abb. 8.1.11), dennoch zeigte die Gesamtbetrachtung der Kurzzeitergebnisse keinen wesentlichen Unterschied (RR: 0.98, 95% KI: 0.75; 1.26). Bei der 1 Jahres-Mortalität überragte SAVR mit TAVI (RR: 1.23, 95% KI; 0.95; 1.60) (Abb. 8.1.12). Langzeitresultate von 2 Jahren erbrachten keinen wesentlichen Unterschied (RR: 1.09, 95% KI; 1.01; 1.17) (Abb. 8.1.13).

1.5 Schlussfolgerungen

Eine medikamentöse Therapie kann bei einer schweren Aortenklappenstenose lediglich als eine palliative Möglichkeit angesehen werden, im Gegensatz zu TAVI oder SAVR. Diese beiden Methoden zeigten zum größten Teil keinen wesentlichen Unterschied zueinander. Allerdings konnten wir feststellen, dass insbesondere das Alter für die Überlebenswahrscheinlichkeit eine entscheidende Rolle spielt (Abb. 8.2.14). Im Durchschnitt sind SAVR-Patienten fast 2 Jahre jünger (Tbl. 8.2.16). Dies könnte die positiven Ergebnisse für SAVR erklären.

2 Einleitung

2.1 Aortenklappenstenose

2.1.1 Definition

Unter einer Aortenklappenstenose (AS) definiert man einen Herzklappenfehler, bei dem der Ausflusstrakt des linken Ventrikels verengt ist. Dies führt in der Systole zu einem Druckunterschied zwischen der Kammer am linken Herzen und der Aorta ascendens. (Flachskampf and Daniel 2004)

2.1.2 Epidemiologie

Die AS stellt in den europäischen Ländern und in Nordamerika die häufigste Herzklappenerkrankung dar, die mit Auftreten der Symptome therapiert werden muss. (Baumgartner, Falk et al. 2018) Ein Altersgipfel ist vor allem zwischen der sechsten und achten Lebensdekade zu beobachten. (Stewart, Siscovick et al. 1997) Etwa 5% aller 75-jährigen und 9,8% der über 80-Jährigen sind von der Erkrankung betroffen. (Flachskampf and Daniel 2004, Eveborn, Schirmer et al. 2013) Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter. So wird aufgrund des demographischen Wandels die betroffene Zahl an Patienten in den kommenden Jahren immer weiter steigen.

2.1.3 Pathogenese

Eine Stenose kann angeboren oder erworben sein. Zu dem Letzteren zählt die senile Variante mit einem degenerativen Vorgang, welcher mit einem Entzündungsprozess zu Kalkablagerungen an der Taschenklappe führt. Sie stellt mit 80% die häufigste Form dar. (Iung, Baron et al. 2003)

Bei der Entstehung spielen ähnlich der Atherosklerose degenerative Vorgänge eine Rolle. Nach Akkumulation von Lipiden, kommt es im Rahmen von Entzündungsprozessen zu Kalkablagerungen zunächst an der Aorta ascendens mit einer chronisch-progredienten Einengung des Lumens und im weiteren Verlauf der der Klappensegeln. (Iung, Baron et al. 2003)

Dieser Verschleißprozess wird ähnlich der koronaren Herzerkrankung durch verschiedene Risikofaktoren begünstigt. Durch das Alter, den Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Nikotinabusus, das männliche Geschlecht, eine schwere Niereninsuffizienz, erhöhte serologische Kalziumwerte, LDL-Cholesterin, erhöhte Triglyzeride und Lipoprotein a. (Rajamannan, Gersh et al. 2003)

Des Weiteren kann die Aortenklappenstenose durch ein rheumatisches Fieber erworben werden. Beta-hämolysierende Streptokokken führen im Rahmen einer Infektion zu einer Autoimmunerkrankung mit Bildung von Antikörpern. Diese wiederum können eine Endokarditis oder eine Pankarditis und im Anschluss eine Vernarbung am Herzen, unter anderem auch an der Mitralklappe, verursachen. Aufgrund der guten antibiotischen Versorgung ist diese Form in den Industrieländern selten geworden. (Perk, De Backer et al. 2013)

Bei der angeborenen Form handelt es sich um eine Verengung, Verdickung oder Verwachsung des Klappenringes. Zum größten Teil jedoch um eine idiopathisch bikuspid angelegte Aortenklappe. Hierbei handelt es sich um die zweithäufigste Ursache einer AS. Hohe mechanische Belastung und ungünstige Strömungsverhältnisse können aufgrund der Fehlbildung zu Umbauprozessen mit einer Verkalkung führen. (Daniel, Baumgartner et al. 2006, Kapoor and Kapoor 2009) Sie wird meist bei jüngeren Patientin zwischen dem 40. Und 50. Lebensjahr diagnostiziert. (Vahanian, Baumgartner et al. 2007)

Weiterhin kann man zwischen subvalvulären, valvulären, und supravalvulären Stenosen unterscheiden.

2.1.4 Klinik

Lange Zeit bleiben die betroffenen Patienten zunächst ohne Beschwerden. Davon 30 – 50% sogar mit einer schweren Aortenklappenstenose. (Dal-Bianco, Khandheria et al. 2008) Zwar ist die Lebenserwartung bei asymptomatischen Patienten gegenüber gleichaltrigen Gesunden nicht erniedrigt, dennoch kommt es zu einer stetigen Fortschreitung der Erkrankung. (Otto, Lind et al. 1999, Rosenhek, Binder et al. 2000)

Als erstes Anzeichen tritt am häufigsten die Dyspnoe bei Belastung, später auch in Ruhe auf. (Park, Enriquez-Sarano et al. 2013) Zu den Kardinalsymptomen zählen des Weiteren die Angina pectoris und der Schwindel. Das Gehirn wird kurzzeitig weniger mit Sauerstoff versorgt, was bei Belastung bis hin zu einer Synkope führen kann. In späteren Stadien der Erkrankung können die Erkrankten auch an Ödemen leiden. Aufgrund einer chronischen Druckbelastung enden im Allgemeinen alle Formen der AS mit einer linksventrikulären Hypertrophie und einer Linksherzinsuffizienz.

Bei einem abrupten Auftauchen von Symptomen, ist auch mit einer schlechteren Prognose zu rechnen. (Ross and Braunwald 1968, Braunwald 1990) Patienten mit Angina pectoris haben eine Lebenserwartung von 5 Jahren, die Betroffenen mit Synkope nur im Durchschnitt 3 Jahre und diejenigen mit Herzinsuffizienz sogar nur von 2 Jahren. (Varadarajan, Kapoor et al. 2006) Insbesondere der plötzliche Herztod stellt ein häufiges Ereignis in der symptomatischen Phase dar. (Vahanian, Baumgartner et al. 2007)

2.1.5 Diagnostik

Körperliche Untersuchung

Neben einer ausführlichen Anamnese ist die klinische Untersuchung mit einem hebenden Herzspitzenstoß von Bedeutung. Auskultatorisch ist ein spindelförmiges, raues Systolikum mit einem Punctum maximum im 2. Interkostal-Raum rechts parasternal festzustellen. Eine Ausstrahlung in die Karotiden ist möglich. Ein Pulsus parvus er tardus mit einer kleinen Amplitude und einem späten Gipfel ist erst bei einer schweren Form der Stenose zu palpieren. (Flachskampf and Daniel 2004)

Basisdiagnostik

Zur Ersteinschätzung kann das EKG und eine radiologische Bildgebung des Thorax herangezogen werden. Dabei können im Elektrokardiogramm Zeichen einer Linksherzhypertrophie in Form von einem (überdrehtem) Linkslagetyp und einem positiven Sokolow-Lyon-Index festgestellt werden. Im Röntgenbild des Brustkorbes sind eine Verbreiterung des Herzens mit einer abgerundeten Herzspitze, Verkalkungen an der Klappe und eine poststenotische Dilatation zu sehen. Die Aussagekraft zu der AS ist allerdings mit dieser Basisdiagnostik gering.

Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) bildet nach den aktuellen Leitlinien der europäischen und amerikanischen Gesellschaft für Kardiologie weiterhin den Goldstandard in der Diagnostik der Aortenklappenstenose. (Bonow, Brown et al. 2018) Sie kann eine Erkrankung durch eine AS aufdecken, beurteilt den Grad der Verkalkung an der Klappe, des Weiteren die linksventrikuläre Funktion und die Wanddicke des Herzen. Außerdem können weitere Veränderungen an der Klappe diagnostiziert und erste prognostische Aussagen getroffen werden. (Baumgartner, Falk et al. 2018) Um die Schwere der Erkrankung einstufen zu können, muss im weiteren Schritt eine Doppler-Echokardiografie eingesetzt werden. (Baumgartner, Hung et al. 2017) Der mittlere Druckgradient zwischen linksventrikulärem

Ausflusstrakt unter der Aorta (p mean), die AÖF und die maximale Flussgeschwindigkeit durch die Aortenklappe (v max) bilden dabei Parameter, anhand man derer den Schweregrad der Aortenklappenstenose bestimmen kann.

Die transösophageale Echokardiohraphie (TEE) kann alternativ bei Patienten eingesetzt werden, wo schlechte Schallbedingungen, wie zum Beispiel durch Deformitäten am Thorax oder einer Adipositas, vorhanden sind. Eingesetzt wird sie auch vor und nach einer Transkatheter-Implantation und auch immer mehr bei chirurgischen Operationen zur Evaluierung der Herzklappe vor und nach einem Eingriff. (Falk, Baumgartner et al. 2017)

Belastungsuntersuchungen können bei asymptomatischen Patienten durchgeführt werden, die noch körperlich in der Lage sind. Dabei ist das Ziel im Rahmen einer Stress-Echokardiographie mit Dobutamin Symptome aufzudecken. Das kann sich bei einer Aortenklappenstenose in Form von einem Blutdruckabfall oder einem steigendem p mean demaskieren. In diesem Fall könnte man einen Klappenersatz in Erwägung ziehen. (Agricola, Oppizzi et al. 2004)

Bildgebende Verfahren

Mit dem bildgebenden Verfahren der Computertomographie (CT) kann man zusätzlich die Anatomie des Herzens darstellen, dabei die Kalzifizierung der Klappe und den Schweregrad der Stenose beurteilen. Zusätzlich könnte man eine koronare Herzerkrankung vor einer TAVI ausschließen. (Falk, Baumgartner et al. 2017) Insbesondere mit der Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) ist eine Beurteilung der Aorta ascendens und die Einschätzung des Kalziumverteilungsmusters ("coronary calcium scoring") von Relevanz. (Orwat, Kaleschke et al. 2013)

Herzkatheter und Angiografie

Bei einem höheren Risiko für eine KHK wird präoperativ eine Koronarangiografie durchgeführt. 25% von einer AS und Angina pectoris Symptomatik betroffene Erkrankten, weisen auch eine atherosklerotische Veränderung an den Herzkranzgefäßen auf. Bei einer chirurgischen Aortenklappenimplantation (SAVR) könnte in diesen Fällen auch ein Koronarbypass durchgeführt werden. (Flachskampf and Daniel 2004)

Eine retrograde Linksherz-Katheterisierung kommt bei guten nichtinvasiven Untersuchungsmethoden aktuell nicht mehr als eine Routineanwendung zum Einsatz.

Laborchemische Untersuchung

Die Bestimmung von kardialen Biomarkern gewinnt immer mehr an Bedeutung. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten, um den richtigen Zeitpunkt zu finden, in dem man eine Therapie einleiten sollte. (Falk, Baumgartner et al. 2017) Dabei handelt es sich um das BNP (brain natiuretic peptide) und das NT-proBNP (N-terminales pro brain natiuretic peptide). Bei progredientem Verlauf und zunehmender Herzinsuffizienz steigen die erwähnten Parameter.

2.1.6 Schweregrad einer Aortenklappenstenose

Die normale Aortenklappenöffnungsfläche beträgt bei einem gesunden Menschen ungefähr 3,0 bis 4,0 cm². Von einer schwergradigen Stenose ist zu sprechen, wenn diese Fläche bis unter 1,0 cm² verengt ist. Die maximale Flußgeschwindigkeit nimmt dabei bis auf 4,0 m/s zu und ein Druckgradient von über 40 mmHg ist echokardiographisch zu diagnostizieren. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick bezüglich der Einteilung in die Schweregrade.

Schweregradeinteilung c	Schweregradeinteilung der AS anhand von echokardiografisch ermittelten Parametern										
(Baumgartner, Hung et a	1. 2009)										
Schweregrad	V max [m/s]	dP mean [mmHg]	AÖF [cm²]								
Normal	< 2,6	2,0 – 4,0	3,0 – 4,0								
Leicht (I°)	Leicht (I°) 2,6 - 2,9 <25 1,5 - 2,0										
Mittel (II°)	3,0 - 4,0	25 - 40	1,0 - 1,5								
Schwer (III°)	> 4,0	> 40	< 1,0								

2.1.7 Pathophysiologie und Formen der AS

High-gradient-Aortenklappenstenose (HG-AS)

Mit zunehmender Stenosierung an der Aortenklappe, nimmt die Aortenklappenöffnungsfläche (AOF) ab. Durch den steigenden Widerstand, erhöht sich der transvalvuläre Druck (p mean), welcher bei einer regelrechten Klappe nur 2-4 mmHg beträgt und die maximale Geschwindigkeit des arterielles Blutflusses (v max) steigt im Bereich der Aortenklappenstenose. (Olszowska 2011) Die Schwereeinteilung der Erkrankung wird, wie oben bereits erwähnt, anhand dieser Werte durchgeführt.

Die intraventrikuläre Druckbelastung bei einer erhöhten Vorlast führt mit der Zeit zu strukturellen Veränderungen am Myokard. Eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels ist zu beobachten. Diese ist notwendig, um einerseits die zunehmende

Wandspannung zu mäßigen und andererseits das Herzzeitvolumen weiterhin zu gewährleisten. (Carabello and Paulus 2009)

<u>Low-flow-low-gradient-Aortenklappenstenose (LFLG-AS)</u>

Auch, wenn der mittlere transvalvuläre Gradient p mean unter 40 mmHg und der maximale Blutstrom unter 4 m/s gemessen werden, kann eine hochgradige Erkrankung vorliegen. Dabei sind 30-50% der Patienten von dieser Form betroffen. (Minners, Allgeier et al. 2008) Bei zunehmender Dilatation des linken Ventrikels büßt die Pumpfunktion in diesem Bereich ein. Das Schlagvolumen wird geringer, die Linksventrikuläre Ejektionsfraktion beträgt <50% und die Flussparameter erhöhen sich nicht wesentlich.

Paradoxe Low-Flow-low-gradient Aortenklappenstenose (p-LFLG-AS)

Wenn die echokardiographisch ermittelten Parameter gering sind wie bei der LFLG-AS, aber die LVEF über 50% gemessen wird, handelt es sich um eine paradoxe Form der Aortenklappenstenose. Entsprechend der HG-AS kommt es zu einer Hypertrophie an der betroffenen Stelle. Dies wiederrum kann dazu führen, dass dort subendothelial Fibrose gebildet wird. Obwohl die LVEF im Normbereich bleibt, können die Flussparameter (p mean und das Schlagvolumen) erniedrigt ausfallen. (Pibarot and Dumesnil 2010)

Normal-flow-low-gradient Aortenklappenstenose (NFLG-AS)

Definiert wird sie durch eine AÖF von unter 1 cm², bei einem normalen Druckgradienten p mean von unter 40 mmHg, einer LVEF von über 50% und einem normalem Schlagvolumen. Nach diesen Parametern wird die Erkrankung als mitteschwere Aortenklappenstenose eingeteilt. (Falk, Baumgartner et al. 2017)

2.2 Therapie der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose ist eine chronische Erkrankung mit einem progressiven Verlauf. Wie bereits zuvor erwähnt. Ist die Prognose sehr schlecht, wenn sie untherapiert bleibt. Ohne ein adäquates Vorgehen versterben 20% der Patienten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Beginn der Symptome. (Ross and Braunwald 1968, Braunwald 1990)

2.2.1 Therapieentscheidung

Nach den aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Thorax-Chirurgie ist stufenweise ein Vorgehen nach einem bestimmten Schema empfohlen. (Falk, Baumgartner et al. 2017) Nach einer echokardiographischen Diagnose einer Aortenklappenstenose, stellt sich zunächst die Frage, ob Betroffene Beschwerden aufweisen.

Bei eindeutigen Symptomen ist eine Therapieeinleitung unabdingbar. Wenn die Patienten Begleiterkrankungen oder andere Voraussetzungen besitzen, die einem Klappenersatz jeglicher Art widersprechen, und die von einer Intervention nicht profitieren, ist eine bestmögliche medikamentöse Therapie einzuleiten (Evidenzgrad III C).

Wenn ein Klappenersatz möglich ist, sollte im weiteren Schritt das operative Risiko anhand von Score-Systemen und der weitere Verlauf individuell durch ein spezifisches Herz-Team evaluiert werden. Wenn diesbezüglich nichts gegen eine TAVI spricht, ist diese durchzuführen.

Ein anderer Entscheidungspfad ergibt sich bei Symptomfreiheit. Hier wird als Nächstes anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion entschieden. Wenn sie unter 50% beträgt, fällt die Wahl auf SAVR. Patienten mit LFLG-AS haben ohne einen Ersatz der Aortenklappe eine sehr schlechte Prognose. Innerhalb der ersten 2 Jahre versterben 76% und innerhalb der ersten 5 Jahre 87% nach Symptombeginn. (Tribouilloy, Levy et al. 2009, Herrmann, Pibarot et al. 2013)

Bei Werten über 50% von LVEF wird bei körperlich aktiven Erkrankten ein Belastungstest durchgeführt, um die Symptome zu demaskieren. Wenn das Ergebnis auffällig ist oder andere Risikofaktoren bestehen und der Patient ein niedriges Operationsrisiko aufweist, sollte ein chirurgischer Klappenersatz erfolgen.

Ein chirurgischer Klappenersatz ist außerdem bei asymptomatischen Patienten mit niedrigem Operationsrisiko und normalem LVEF in Erwägung zu ziehen: Wenn die Klappe stark verkalkt ist oder die Stenose schnell fortschreitet (jährlich ≥0,3 m/s), die Flussgeschwindigkeit v max über 5,5m/s beträgt, laborchemisch BNP dreifach über den Normwerten liegt oder ein pulmonaler Hypertonus vorliegt (Evidenzgrad IIa C)

Wenn aber echokardiographisch die LVEF über 50% beträgt, kein Belastungstest durchgeführt werden kann und keine weiteren Risiken vorliegen, ist eine Re-Evaluation in 6 Monaten oder bei Symptombeginn empfohlen.

2.2.2 Medikamentöse Therapie (MT)

Eine medikamentöse Therapie wird als eine symptomorientierte Behandlung eingesetzt, die jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Erkrankung hat. Eine lebensverlängernde Wirkung ist hierbei nicht zu erwarten. (Bonow, Carabello et al. 2008) Bezüglich der Verhinderung des Fortschreitens der Stenose bei Einnahme der Medikamente wie Statine, ACE-Hammer oder Bisphosphonate liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. (Cowell, Newby et al. 2005, Ardehali, Leeper et al. 2012) Nach dem aktuellen Stand sollen entweder die Begleiterkrankungen bei asymptomatischen Patienten oder aber diejenigen, bei denen ein Klappenersatz nicht möglich ist im Rahmen einer Palliativmedizin, medikamentös behandelt werden.

Das gilt insbesondere für die Herzinsuffizienz und auch für eine Hypertonie. Dabei ist der Erhalt des Sinusrhythmus, die Vermeidung einer Hypotonie und des Weiteren die Vermeidung einer Progredienz von einer KHK von grundlegender Bedeutung. (Vahanian, Alfieri et al. 2013, Falk, Baumgartner et al. 2017)

2.2.3 Klappenersatz

Ein Klappenersatz kann durch zwei Sorten von Prothesen erfolgen. Die erste Variante stellt die biologische Klappe dar. Sie kann aus tierischem Gewebe (Xenograft) bestehen oder auch aus Menschlichem (Allograft), entweder post mortem entnommen oder im Zusammenhang mit einer Ross-Operation (Homograft). Zum größten Teil kommen allerdings, aufgrund der unbegrenzten Verfügbarkeit, mehr künstliche (mechanische) Klappen zur Verwendung. Vor allem bei jüngeren Patienten, da sie eine längere Haltbarkeit vorweist. Jedoch müssen die Betroffenen lebenslang mit Blutverdünnungsmitteln therapiert werden. Bei der biologischen Klappe ist das nicht notwendig, da sie mit einer geringeren Thromboseneigung vergesellschaftet ist.

Mehrere Faktoren spielen bei der Wahl der Art eine Rolle: ein Alter über 65 Jahre mit geringem Risiko auf ein thrombo-embolisches Ereignis oder ein Kinderwunsch mit der Kontraindikation einer lebenslangen Antikoagulation könnten die Entscheidung zum Beispiel auf eine biologische Klappe richten. (Rajput and Zeltser 2019)

Für die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation kommen immer mehr Klappentypen zum Einsatz. In unserer Metaanalyse wurden jedoch größtenteils in Studien die Bioprothesen Edwards-Sapien und Edwards-Sapien-XT (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) eingesetzt. Hierbei führt man eine Ballondilatation durch und fixiert die Prothese im weiteren Schritt an der nativen Klappe. Alternativ erfolgte der Klappenersatz mit der selbstexpandierenden Medtronic CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). (Tbl. 8.2.14)

2.2.4 Kardiochirurgische Risikostratifizierungsmodelle

Um das Risiko eines jeden einzelnen Patienten vor einem herzchirurgischen Eingriff beurteilen zu können, wurden verschiedene Risikostratifizierungsmodelle ausgearbeitet. Durch statistische Verfahren kann das operative Risiko eingeschätzt werden. Die Score-Systeme können so nicht nur eine Entscheidungshilfe für den Erkrankten und das Herzteam darstellen, sondern dienen auch dazu, dass verschiedene Kliniken ihre Patientenkollektive miteinander vergleichen können. Dennoch ist dabei zu beachten, dass die Entscheidung und die Einschätzung für jeden einzelnen Patienten vom Herzteam individuell erfolgen muss. Faktoren wie zum Beispiel die Gebrechlichkeit oder das Vorhandensein einer Porzelanaorta sind in solchen Scores nicht aufgegriffen und müssen separat betrachtet werden. (Osnabrugge, Speir et al. 2014)

Die bekanntesten Modelle stellen dabei die EuroSCORE I, EuroSCORE II und die STS-Score dar. Sie wurden zum größten Teil in den Studien, die in unsere Metaanalyse eingeflossen sind, herangezogen. (Tbl. 8.2.16)

EuroSCORE I

Der additive EuroScore (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) wurde ab dem Jahr 1995 anhand von fast 20.000 Datensätzen aus acht europäischen Ländern und 128 kardiologischen Zentren erstellt.(Roques, Michel et al. 2003) In das Score-System werden 17 einzelne Risikofaktoren eingeschlossen. Neun Punkte nehmen Bezug auf die Begleiterkrankungen des Patienten, vier auf den kardialen Status und weitere vier Punkte auf die Operationsart (Tbl. 8.2.17). Dabei bildet die Summe der zutreffenden Punkte eine

Einschätzung, anhand von niedrigem, mittlerem oder hohem Risiko, innerhalb der nächsten 30 Tage postoperativ zu versterben (Tbl. 8.2.18). (Nashef, Roques et al. 1999)

Insbesondere in der Gruppe der Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko wurde die 30-Tage-Letalität von diesem einfachen Modell eher überschätzt und das wahre Risiko bei Hochrisiko-Patienten unterschätzt..(Metzler and Winkler 2012) So wurde aufbauend auf diesem Scoring-System 2003 der logistische EuroSCORE entwickelt. Hier erfolgt die Risikoeinschätzung des Patienten computergestützt anhand einer logistischen Regression (Tbl. 8.2.19). Dieses Modell lieferte im Vergleich zu der additiven Variante eine bessere Vorhersagekraft. (Michel, Roques et al. 2003)

EuroSCORE II

2011 wurde das nachfolgende Modell EuroSCORE II zur Mortalitätsvorhersage in herzchirurgischen Eingriffe herangezogen (Tbl. 8.2.20). Dabei handelt es sich um eine neue Datenbank, 2010 gesammelt aus acht europäischen Ländern und 128 Zentren mit über 22.000 Patientenfällen. In diesem System wurden einige Patientendaten anders gewichtet und auch neue Faktoren hinzugefügt. (Nashef, Roques et al. 2012) Entsprechend dem logistischen EuroSCORE I wird die Risikoeinschätzung in drei Gruppen mit geringem, mittlerem und hohem Risiko eingeteilt (Tbl. 8.2.21).

STS-Score

Ein weiteres gern eingesetztes Modell ist der STS-Score (The Society of Thoracic Surgeons). Anhand von 40 verschiedenen Risikofaktoren kann das Operationsrisiko des Patienten online eingeschätzt werden. Es handelt sich um ein komplexeres Verfahren, das auf sieben verschiedene Eingriffe angewandt werden kann. (O'Brien, Shahian et al. 2009)

2.2.5 Chirurgischer Aortenklappenersatz (SAVR)

Der chirurgische Klappenersatz (SAVR) stellt bei operablen Patienten weiterhin den Goldstandard in der Therapie der schweren und symptomatischen Aortenklappenstenose dar. (Vahanian, Alfieri et al. 2013) In den 1960er Jahren wurde der erste operative Einsatz an der Aortenklappe durchgeführt. Seitdem hat die Operation die Prognose der Erkrankten stark verbessert. (Varadarajan, Kapoor et al. 2006) Bezüglich der Indikation und dem richtigen Zeitpunkt gibt es allerdings stetig Erneuerungen.

Nach den aktuellen europäischen Leitlinien der Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) von 2017 ist eine SAVR bei Patienten mit einer schweren und symptomatischen AS indiziert, die ein niedriges Operationsrisiko mit einem log. EuroSCORE I unter 10% oder einem EuroSCORE II und STS unter 4% und keine weiteren Risikofaktoren wie eine Porzellanaorta oder eine Gebrechlichkeit vorweisen (Evidenzgrad IB). Bei asymptomatischen Erkrankten ist sie bei einer schweren AS und einer LVEF unter 50% (Evidenzgrad IC) oder einem pathologischem Belastungstest mit Symptomen (Evidenzgrad IC) oder einem Test mit einem Blutdruckabfall (Evidenzgrad IIcC) angebracht. Außerdem ist offen-chirurgisch zu operieren, wenn weitere Erkrankungen am Herzen mit einer Operationsindikation vorhanden sind: zum Beispiel an der Aorta ascendens in Form von einer Thrombose oder eines Aneurysma, an anderen Klappen oder wenn der Betroffene aufgrund einer KHK eine Bypass-Operation benötigt (Evidenzgrad IC). Einen weiteren Grund für diese Auswahl stellen ein Endokarditis Verdacht oder allgemein ein ungünstiger Zugang für TAVI dar. (Falk, Baumgartner et al. 2017)

Dabei wird nach einer medianen Thorakotomie mit einer extrakorporalen Zirkulation am offenen Herzen operiert. Nach einem Einsatz einer kardioplegischen Lösung und einer Herz-Lungen-Maschine, erfolgt eine quere Aortotomie. Die verkalkte Klappe wird reseziert und mit einer neuen Prothese orthotop ersetzt.

2.2.6 Ballonvalvuloplastie (BV)

Bei der Ballonvalvuloplastie handelt es sich um eine Methode, bei dem ein Ballon mit einem Katheter bis zu der stenosierten Aortenklappe vorangebracht und diese dann damit dilatiert wird. Dabei wird im Anschluss keine neue Klappe implantiert. Sie wurde erstmals 1986 von Cribier beschrieben. (Cribier, Savin et al. 1986)

Dieses Verfahren kann bis zu der eigentlichen Intervention als Überbrückung angewandt werden oder palliativ bei den Fällen, in denen ein Klappenersatz nicht in Erwägung gezogen werden kann (Evidenzgrad IIb C).(Falk, Baumgartner et al. 2017) Sie führt nur kurzzeitig zu einer Entlastung und Symptomfreiheit. Innerhalb von wenigen Monaten zeigten die Patienten erneut Symptome und bei 80% kommt es zu einer Restenose. (Otto, Lind et al. 1999)

2.2.7 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Im Jahr 2000 zunächst noch an einem Schafsmodell erprobt, gelang im Jahr 2002 erstmals die perkutane Aortenklappenimplantation TAVI erfolgreich bei einem inoperablen Patienten mit

einer schweren Aortenstenose. (Cribier, Eltchaninoff et al. 2002) Bei dieser minimalinvasiven Methode wird mit einem Katheter gearbeitet. Verschiedene Zugangswege über die Gefäße stehen dabei zur Verfügung. Transfemoral, transapikal, seltener transsubclaviär oder über die Aorta ascendens kann die TAVI-Schleuse eingeführt werden.

Dabei sollte die Implantation durch ein interdisziplinäres Team aus Anästhesie, Kardiologie, Herzchirurgie und Kardiotechnik geführt werden. Sie ist insbesondere bei einer schweren und symptomatischen AS indiziert, welche für eine SAVR ungeeignet ist (Evidenzgrad IB). Das trifft bei gebrechlichen Patienten zu, die ein hohes operatives Risiko anhand von Scoring-System aufweisen oder auch bei Erkrankten mit weiteren Risikofaktoren (Evidenzgrad IB). Zu einer Entscheidungshilfe pro TAVI könnte des Weiteren die Gebrechlichkeit des Betroffenen, schwere Komorbiditäten, ein Alter über 75 Jahre oder frühere Herz-Operationen hinzugezogen werden. (Falk, Baumgartner et al. 2017)

Transfemoral (TF-TAVI)

Im ersten Schritt wird die betroffene Klappe mittels einer BV gesprengt.

Durch einen kleinen Schnitt an der Leiste wird ein Führungsdraht in die Arteria femoralis eingeführt und bis zu dem linken Ventrikel vorgeschoben. Die komprimierte Prothese auf dem Stentgerüst kann nun unter Kontrolle entfaltet und retrograd im Aortenanulus eingesetzt werden. Dabei wird im Rahmen eines ventrikulären Rapid-Pacing (RVP) die Herzfrequenz durch einen Herzschrittmacher auf Werte bis 170-220/Minute erhöht. Durch eine Senkung des kardialen Blutflusses, erschafft man so optimierte Bedingungen zunächst für die Sprengung der Klappe mittels einer BV und im Weiteren für den Einsatz der Klappe. Für die Überprüfung der optimalen Implantationshöhe, wird eine Echokardiographie und eine Röntgendurchleuchtung durchgeführt. (Cribier, Eltchaninoff et al. 2006)

Transapikal (TA-TAVI)

Diese Methode wird als 2. Wahl eingesetzt, wenn eine TF-TAVI aufgrund von ungünstigen Gefäßbedingungen nicht umgesetzt werden kann. Auch hierbei muss in einem zu vorigen Schritt eine BV durchgeführt werden. Im Anschluss verschafft man sich durch eine laterale Minithorakotomie zwischen dem 5. Bis 6. Interkostal-Raum einen Zugang zu der Herzspitze, welche dann punktiert wird. Mithilfe eines Führungsdrahts wird nun die neue Prothese antegrad eingesetzt. (Walther, Dewey et al. 2009)

2.3 Statistische Methodik

2.3.1 Statistische Auswertung

Für unsere Metaanalyse wählten wir als die Effektgröße das relative Risiko (RR). Die Zahlen zu der Sterblichkeitsrate der jeweiligen Therapiemethoden und den entsprechenden Beobachtungszeiten fassten wir tabellarisch im 4-Felder-Model zusammen (Tbl. 8.2.3 bis 8.2.9). Sie wurden entweder aus dem in unsere Analyse eingeschlossen Studien direkt entnommen oder von uns ausgerechnet.

Für alle statistischen Analysen verwendeten wir das Programm R (The R Project for Statistical Computing) mit den Paketen "meta" und "metafor" und des Weiteren SAS 9.4 proc glimmix.

Die analysierten Daten wurden im nächsten Schritt graphisch durch Forest-Plots abgebildet (Abb. 8.1.8 bis 8.1.13). Für die Auswertung verwendeten wir sowohl das Paneldatenmodell mit festen Effekten, als auch das Modell mit zufälligen Effekten. Die Entscheidung fiel in Bezug auf die Heterogenität. Wenn wir eine signifikante Variabilität zwischen den Studien bemerkten, kam das letztere Model entsprechend der DerSimonian und Laird Modell zum Einsatz.(DerSimonian and Laird 1986, Song, Sheldon et al. 2001)

Um eine Publikationsverzerrung statistisch ausfindig zu machen, verwendeten wir Funnel-Plots. In diesen wurde die Standardabweichung dem log. RR gegenüber gestellt (Abb. 8.1.1 bis 8.1.6).(Egger, Davey Smith et al. 1997)

Eine Asymmetrie überprüften wir anhand des R Programmes mit dem Befehl "metabias". Dabei wurde ein Regressionstest nach Eggers durchgeführt. Allerdings konnten wir diese Untersuchung nur zwei Mal anwenden: in dem Vergleich TAVI zu SAVR bezüglich der ein Monats-Sterblichkeitsrate und zu 12 Monaten. Die weiteren Gegenüberstellungen beinhalteten eine geringe Anzahl an Studien, um auf kleine Studieneffekte zu testen. Dabei ergab der Egger's Test keinen Anhalt auf eine Publikationsverzerrung in dieser Metaanalyse (t= -0.61, p=0.5529 und t= 0.21, p=0.8349) (Tbl. 8.2.10).

Eine Heterogenität zwischen den Studien wurde mit dem χ^2 Test getestet. Dabei verwendeten wir das statistische I^2 , um den prozentualen Anteil der totalen Variation zwischen den Studien zu detektieren. Insbesondere Werte über 50% repräsentieren eine hohe Heterogenität. Potentielle Gründe sollten in diesem Fall untersucht werden. In Hinblick zum zeitlichen Verlauf von 1 zu 12 und 24 Monaten bemerkten wir eine Zunahme der Werte (Tbl. 8.2.11).

Die methodologische Untersuchung der Qualität der fünf randomisiert, kontrollierten Studien (RCT) wurde nach dem "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions V.5.10 umgesetzt (Tbl. 8.2.12). Die Analyse der Qualität der Beobachtungsstudien erfolgte nach den "Newcastle-Ottawa Scale" (NOS) (Tbl. 8.2.13). Dabei wurden vor allem die Schwerpunkte auf die Aspekte "Auswahl", "Vergleichbarkeit" und "Ergebnis" gelegt.

Abschließend führten wir eine Metaregression durch. Als Einflussgrößen verwendeten wir die Zeit und die Methode. Sie basiert an einer logistischen Regression mit zufälligen Effekten für die Studie.

2.3.2 Quantität und Qualität der Studien

Nach dem Überprüfen der drei Datenbanken Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials und Embase erhielten wir zunächst 3.587 Suchergebnisse (Abb. 8.1.13). Dabei wurde die Studienselektion nach den PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Angaben durchgeführt (Tbl. 8.2.1).(Liberati, Altman et al. 2009) Mit der Umsetzung der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien schlossen wir 2.548 Studien aus. 39 Studien wurden im Volltext durchgelesen. Final erfüllten 24 Studien (Tbl. 8.2.14) unsere Kriterien und konnten in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. (Dewey, Brown et al. 2008, Rajani, Buxton et al. 2010, Wenaweser, Pilgrim et al. 2011, Ben-Dor, Dvir et al. 2012, Conradi, Seiffert et al. 2012, Kodali, Williams et al. 2012, Latib, Maisano et al. 2012, Nielsen, Klaaborg et al. 2012, Nuis, Dager et al. 2012, Tamburino, Barbanti et al. 2012, Amonn, Stortecky et al. 2013, D'Errigo, Barbanti et al. 2013, Dubois, Coosemans et al. 2013, Dvir, Sagie et al. 2013, Im, Hong et al. 2013, Piazza, Kalesan et al. 2013, Wilbring, Tugtekin et al. 2013, Yu, Chang et al. 2013, Adams, Popma et al. 2014, Dvir, Waksman et al. 2014, Greason, Mathew et al. 2014, McCarthy, Desai et al. 2014, Muneretto, Bisleri et al. 2015, Pilgrim, Englberger et al. 2015) Die manuelle Durchsuchung der Referenzlisten erbrachte keine weiteren Artikel.

Eine Studie wurde in unserer Analyse zwei Mal verwendet, da sie zweigeteilt war. (Dvir, Waksman et al. 2014) Sie enthielt den Vergleich TAVI gegenüber SAVR separat zu dem Vergleich TAVI gegenüber MT. Wir verwendeten infolgedessen insgesamt 25 Datenangaben. Dabei handelt es sich um 19 Kohortenstudien und fünf randomisiert, klinisch kontrollierte Studien. Im Gesamten wurden 6.539 therapierte Patienten mit schwergradiger AS verglichen. Dabei erhielten 2.876 eine TAVI, 1.296 wurden medikamentös behandelt und 2.367 wurden

herzchirurgisch operiert. Die erste Studie begann ihre Untersuchung in 2002. Der Nachbeobachtungszeitraum schwankte zwischen einem Monat und 5 Jahren.

2.3.3 Verfahrenstechnik

In den Studien, die in unsere Meta-Analyse aufgenommen wurden, kamen insgesamt drei Prothesen als Ersatz für die stenosierte Aortenklappe im Zuge einer TAVI zum Einsatz. Die selbstexpandierende Bioprothese Medtronic CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota) aus einem Nitinol-Stent-Material und aus einem Schweineperikard und die ballonexpandierende Bioprothese Edwards SAPIEN (Edwards Life Sciences, Irvine, California), die mit einem Kobalt-Chrom-Stent und Rinderperikard aufgebaut ist. Seit dem Jahr 2010 wurde außerdem die weiter entwickelte Version der Edwards SAPIEN, die Edwards SAPIEN XT (Edwards Life Sciences, Irvine, California), eingesetzt. Zum größten Teil erfolgte die Verwendung der Edwards Sapien mit 759 Patienten in 13 Studien.

Für die Transkatheter-Aortenklappenimplantation wurden vier Zugänge in den Studien gewählt: transfemoral, transapikal, transaxillär und transsubclaviculär. Wobei transfemoral die meisten Patienten (759 Erkrankte) in 20 Studien behandelt wurden.

3 Ziele der Arbeit

Mit diesem systematischen Review untersuchten wir die Behandlungsoptionen der schwergradigen Aortenklappenstenose. Dabei wurde die Gesamtmortalität als das Endpunkt gewählt und die Methoden Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), die chirurgische Herzoperation (SAVR) und die medikamentöse Therapie (MT) miteinander verglichen.

Dabei sollten alle relevanten Kohortenstudien und insbesondere randomisierte, kontrollierte Studien durch eine umfassende systematische Suche erfasst und in unsere Untersuchung eingeschlossen werden. In der Meta-Analyse wollten wir im Unterschied zu anderen Studien alle drei Therapiemöglichkeiten beinhalten und miteinander vergleichen, was es bis dato noch nicht gab. Es wurde bisher lediglich die TAVI mit MT/BV oder TAVI mit SAVR verglichen.

Außerdem wurde bis zu diesem Zeitpunkt nur über Kurzzeitergebnisse berichtet, die die 1-Monats- und 1-Jahres-Mortalität erfassten. Unser Anliegen bestand auch darin, eine Aussage über die Langzeitergebnisse von 2 Jahren zu treffen.

Eine weitere Zielsetzung bestand in Bezug auf die Patientendaten. Unser Augenmerk war insbesondere auf das Geschlecht, das Durchschnittsalter und die operative Risikostratifizierung durch den log. EuroSCORE I gelegt. Der Einflussfaktor von diesen Faktoren auf die Mortalitätsrate sollte analysiert werden.

Die Technik und die Erfahrung mit der Transkatheter-Aortenklappenimplantation entwickelten sich stetig weiter und immer mehr neue Studien kommen hinzu. Unser Ziel war es, diese bisherigen Resultate zu analysieren und durch diese Meta-Analyse zusammenfassend Ergebnisse zu bieten, die in Zukunft vielleicht eine weitere Entscheidungshilfe in der Behandlung der AS darstellen könnten.

4 Publizierte Originalarbeit

Original articles

Herz
DOI 10.1007/s00059-017-4562-5
Received: 7 March 2017
Accepted: 8 March 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017



A. Ak¹ · I. Porokhovníkov¹ · F. Kuethe² · P. C. Schulze² · M. Noutsias² · P. Schlattmann¹

- ¹Institute of Medical Statistics, Informatics and Documentation (IMSID), Friedrich-Schiller University and University Hospital Jena, Jena, Germany
- ²Department of Internal Medicine I, Division of Cardiology, Pneumology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Jena, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena, Germany

Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement and medical treatment

Systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials

Electronic supplementary material

The online version of this article (doi:10.1007/s00059-017-4562-5) contains supplementary material, which is available to authorized

Severe aortic valve stenosis (AS) affects primarily elderly subjects, and its prevalence places it among the leading cardiovascular diseases, in third place after arterial hypertension and coronary artery disease [1]. The prevalence of severe AS rises with advanced age, and is estimated to occur in up to 2.5% of subjects aged 75 years and in 8.1% of 85-year-old subjects [2]. Surgical aortic valve replacement (SAVR) constitutes the gold

M. Noutsias and P. Schlattmann contributed equally to this study.

Availability of supporting data and materials The data and corresponding materials of the study are only available upon individual request directed to the corresponding author.

Author contributions A. A. and I. P. collected data for the meta-analysis. A. A. and P. S. participated in analysis and interpretation of the data: A. A. wrote the manuscript. F. K., P. S., M. N., A. A. conceived and designed the study. A. A., F. K., M. N., and P. S. were involved in discussions and analysis plans of the paper from its inception, including the idea for the data analysis. All authors have read and approved the final manuscript.

standard treatment modality for patients eligible for valve replacement. SAVR is known to reduce clinical symptoms and to increase the survival probability [3]. Although age is not a contraindication for SAVR, preoperative morbidity and mortality may contribute to an unacceptable surgical risk [4]. If surgical intervention cannot be performed, symptomatic AS is a progressive disease with a poor prognosis [5]. After first being practiced in 2002 by Cribier and colleagues in humans [6-8], transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has been established as a therapy option for judiciously selected patients who are deemed non-operable owing to an unacceptably high perioperative mortality risk. The frequency of TAVR procedures is growing exponen-

Currently, there is a limited number of studies available with clinical evidence comparing all treatment possibilities [9, 10]. The aim of the present systematic review and meta-analysis was to gather and analyze data on TAVR versus SAVR or TAVR versus medical treatment (MT) published to date, and to perform a comparison between all three treatment modalities, i.e., MT, SAVR, and TAVR. The primary endpoint was all-cause mortality during the first 30 days and at the 12-and 24-month follow-up. Furthermore, we validated the effect of demographic and clinical data on survival considering

not only short-term, but also long-term outcomes.

Methods

Search strategy and selection criteria

The present review was undertaken according to the Preferred Items for Reporting of Systematic Reviews and Metaanalyses (PRISMA) and the Cochrane Collaboration (Appendix Table 1) [11, 12]. Electronic searches were performed using Medline (via PubMed), Web of Science, the Cochrane Library, and Embase.

We combined the terms "TAVR" or "TAVI" or "SAVR" or "MT" or "medical therapy" or "medical treatment" with "mortality" and "comparison" as either keywords or MeSH terms to identify all studies. Detailed search terms are listed in Appendix Table 2. First, titles and abstracts were screened, after which the full text of relevant studies was consulted for further evaluation.

Studies were included in the present systematic review and meta-analysis if they provided data of patients with severe AS who were treated with SAVR, TAVR, or MT. Inclusion criteria for the studies were data regarding all cause-mortality as primary endpoint, and the baseline characteristics of patients consisting of age, gender, and the EuroSCORE. All

Published online: 27 April 2017

Original articles

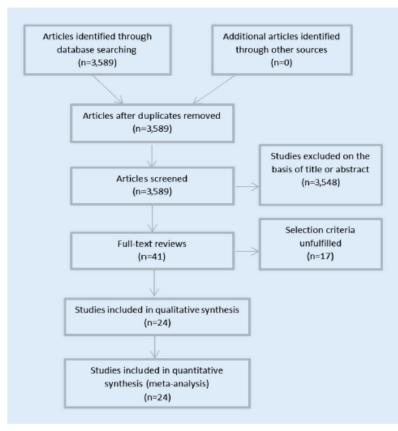


Fig. 1 A Study selection procedure

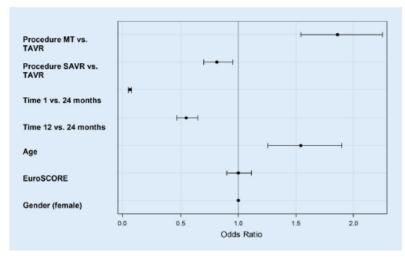


Fig. 2 ▲ All-cause mortality: transcatheter aortic valve Implantation (TAVR) vs. surgical aortic valve replacement (SAVR) vs. medical therapy (MT) adjusted for age

forms of drug therapy were included. All types of valves that were used for SAVR or TAVR and all standard techniques for access were accepted. Randomized and nonrandomized trials were included.

Animal experiments were excluded. We only included publications written in English, German, or Turkish. Abstracts, case reports, animal experiments, reviews, conference presentations, editorials, correspondence, and expert opinions were omitted. All studies that included patients without AS, healthy subjects, and data with a follow-up period of less than 30 day were also excluded.

Operative procedure

The databases were searched between inception and 30 December 2014, by two independent reviewers (A. A. and I. P.). They screened studies for inclusion, extracted data, and evaluated the quality. The reference lists of each identified primary study and the previous systematic review were scoured to identify other relevant studies. Unpublished literature (i. e., congress abstracts) were not included. A third investigator (P. S.) examined the results of the two reviewers. Discrepancies between the investigators were resolved by discussion and in a consensus meeting.

Data extraction

After reading the full texts of the included studies, the data were extracted from article texts, figures, and tables using a standardized data-extraction form, collecting information about general and detailed methodology characteristics, such as publication year, study design, number of cases for the methods TAVR, SAVR and MT, and total sample size. Furthermore, baseline characteristics (i.e., mean age, gender, clinical data, scoring data such as the EuroSCORE etc.) and the given time frame of the studies (i. e., study period and follow-up time) were computed. The country information was ordered according to the respective continents. Particularly for TAVR, we summarized which type of valve was used and which kind of access was performed (Table 1).

Abstract · Zusammenfassung

Herz DOI 10.1007/s00059-017-4562-5 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017

A. Ak · I. Porokhovníkov · F. Kuethe · P. C. Schulze · M. Noutslas · P. Schlattmann

Transcatheter vs. surgical aortic valve replacement and medical treatment. Systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials

Abstract

Background. Transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has emerged as the procedure of choice for patients with severe aortic stenosis (AS) and high perioperative risk. We performed a meta-analysis to compare the mortality related to TAVR with medical therapy (MT) and surgical aortic valve replacement (SAVR).

Methods. A systematic literature search was conducted by two independent investigators from the database inception to 30 December 2014. Relative risk (RR) and odds ratio (OR) were calculated and graphically displayed in forest plots. We used I² for heterogeneity (meta-regression) and Egger's regression test of asymmetry (funnel plots).

Results. We included 24 studies (n = 19 observational studies: n = 5 randomized controlled trials), with a total of 7356 patients in this meta-analysis. Mean age had a substantial negative impact on the long-term survival of AS patients (OR = 1.544; 95% CI: 1.25-1.90). Compared with MT. TAVR showed a statistically significant benefit for all-cause mortality at 12 months (OR = 0.68; 95% CI: 0.49-0.95). Both TAVR and SAVR were associated with better outcomes compared with MT, TAVR showed lower all-cause mortality over SAVR at 12 months (OR = 0.81; 95% Cl. 0.68-0.97). The comparison between SAVR and TAVR at 2 years revealed no significant difference (OR = 1.09; 95% CI: 1.01-1.17).

Conclusion. In AS, both TAVR and SAVR provide a superior prognosis to MT and, therefore, MT is not the preferred treatment option for AS. Furthermore, our data show that TAVR is associated with lower mortality at 12 months compared with SAVR. Further studies are warranted to compare the long-term outcome of TAVR versus SAVR beyond a 2-year follow-up period.

Keywords

Aortic stenosis · Mortality · Transcatheter aortic valve replacement · Surgical aortic valve replacement · Optimal medical treatment

Transkatheter- vs. operative Aortenklappenimplantation und medikamentöse Therapie. Systematische Übersicht und Metaanalyse randomisierter und nichtrandomisierter Studien

Zusammenfassung

Hintergrund, Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation ("transcatheter aortic valve implantation", TAVI) hat sich für Patienten mit relevanter Aortenklappenstenose (AS) und hohem perloperativem Risiko zu einem Standardverfahren entwickelt. Die Autoren untersuchten die Mortalität der TAVI vs. medikamentöse Therapie (MT) und operativen Aortenklappenersatz ("surgical aortic valve replacement", SAVR) In einer Metaanalyse. Methoden. Eine systematische Literaturrecherche wurde von 2 unabhängigen Untersuchern bis 30.12.2014 durchgeführt. Das relative Risiko (RR) wurde kalkullert und grafisch in "forest plots" dargestellt. Die Autoren verwendeten I2 für Heterogenität (Metaregression) und den Egger-Regressionstest für Asymmetrie ("funnel plots").

Ergebnisse. Es wurden n = 24 Studien (n =19 Beobachtungsstudien, "observational studies", OS; und n = 5 randomisierte kontrollierte Studien, "randomized controlled trials", RCT), mit insgesamt n = 7356 Patienten In diese Metaanalyse eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten hatte einen entscheidenden negativen Einfluss auf das Langzeitüberleben der AS-Patienten (Odds Ratio, OR: 1,544; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 1,25-1,90). Sowohl die TAVI als auch die SAVR waren mit besserem Überleben assozilert als die MT. Bei 12 Monaten Followup-Dauer war die TAVI im Vergleich zur MT mit einem signifikanten klinischen Vorteil für die Gesamtmortalität bei 12 Monaten assozilert (OR = 0,68; 95%-KI: 0,49-0,95). Während dle TAVI bei 12 Monaten Follow-up eine signifikant niedrigere Gesamtmortalität als die

SAVR zelgte (OR = 0,81; 95%-KI: 0,68-0,97), war dieser Vergleich bei 2 Jahren Follow-up ohne signifikanten Unterschied (RR = 1,09; 95%-KI: 1,01-1,17).

Schlussfolgerung. Sowohl die TAVI als auch die SAVR sind der MT bei AS überlegen. Die MT stellt keine bevorzugte Option bei AS dar. Darüber hinaus zeigen die vorliegenden Daten eine Überlegenheit der TAVI versus SAVR hinsichtlich der Mortalität bei 12 Monaten. Weitere Studien sind erforderlich, um das Überleben bei AS nach TAVI versus SAVR über das 2-Jahres-Follow-up hinaus zu vergielchen.

Schlüsselwörter

Aortenstenose · Mortalität · Transkatheter-Aortenklappenimplantation · Operative Aortenklappenimplantation · Optimale medizinische Behandlung

Statistical analysis

For the meta-analysis, calculation of the relative risk (RR) was used as effect measure. The results are presented graphically in forest plots (Fig. 2-7). The results of the reported incidences and the calculated data are listed in supplementary tables (Appendix Tables 3-9). Both fixed- and random-effect models were used. When there was significant

heterogeneity across studies, the random effect according to the DerSimonian and Laird model was used [13, 14].

To address publication bias, we used funnel plots of standard error versus the log RR (Appendix Figures 1–6) [15]. The command "metabias" was used to conduct an Egger's regression test of asymmetry. This could only be performed in two comparisons (studies reporting on 1-month and 12-month all-cause mor-

tality rates between TAVR and SAVR). The other comparisons had too few studies to test for small study effects. Egger's test showed no evidence of publication bias in this meta-analysis: (t = -0.61, p = 0.5529 and t = 0.21, p = 0.8349; Appendix Table 10).

We tested heterogeneity between studies with χ^2 tests. The I^2 statistic was used to detect the percentage of the total variation across studies due to heterogeneity. Espe-

Herz

Original articles

Table 1 Summ	nary of studies com	Summary of studies comparing TAVR, SAVR, and MT	and MT												
Reference	First author	Year of publi- cation	Study pe- riod	Study design	TAVR (n)	Edwards, n (%)	Edwards, XT n (%)	Medtronic n (%)	TF n (%)	TA n (%)	TS n (%)	TAX n (%)	SAVR (n)	MT (n)	Follow-up (months)
Switzerland															
[36]	Amonn	2013	2007–2010	SO	51	51 (100)	0	0	0	(100)	0	0	83	0	30
[34]	P ia zza	2013	2006-2010	8	255	NR	N.	N.	N.	N.	N.	N.	255	0	12
[99]	Pilgrim	2014	2007-2009	8	257	U (NR)	0	U (NR)	U (NR)	U (NR)	O (N	0	107	78	09
[56]	Wenaweær	2011	2007–2010	SO	257	U (NR)	0	U (NR)	198 (45)	(12)	4(1)	0	107	78	30
Italy															
[33]	D'Errigo	2013	2010-NR	SO	133	0	U (NR)	U (NR)	U (NR)	U (NR)	O (NR)	0	133	0	=
[35]	Latib	2012	2007–2011	8	111	30 (27)	40 (36)	41(37)	111 (001)	0	0	0	11	0	12
[38]	Muneretto	2015	2010–2013	8	55	0	0	55 (100)	55 (100)	0	0	0	22	0	24
[30]	Tamburino	2012	2005–2011	SO	218	0	24 (11)	194 (89)	214 (97)	0	4(2)	0	400	0	12
Germany															
[32]	Conradi	2012	2009–2010	8	83	82(100)	0	0	22 (27)	60 (73)	0	0	82	0	9
[37]	Wilbring	2013	2008-NR	SO	23	53 (100)	0	0	0	(100)	0	0	53	0	36
Asia															
[27]	Dvir	2013	2008-2011	SO	100	U (NR)	U (NR)	0	99 99	23 (23)	0	= =	61	15.5	12
[19]	<u>E</u>	2013	N.	8	10	0	0	10 (100)	7 (70)	2(20)	1(10)	0	14	42	3
[28]	γn	2013	2008–2012	RCT	15	0	0	15(100)	12 (80)	2(13)	1(3)	0	44	0	_
North America															
[41]	Adams	2014	2011–2012	Ę	390	0	0	390 (100)	323 (83)	ž	W.	0	357	0	12
[21]	Ben-Dor	2012	2007–2011	8	159	159 (100)	0	0	U (NR)	0	O (S)	0	146	595	12
[23]	Dewey	2008	2005-2007	SO	91	0	0	16(100)	U (NR)	O (NR)	0	0	21	51	20

Herz

	0										
	Follow-up (months)	24	24	24	36	20		12	-	24	18
	WI (c)	0	95	0	0	0		25	0	66	47
	SAVR	138	0	140	313	40		32	36	24	0
	1AX n (%)	0	0	0	0	0		0	0	0	0
	TS "	0	0	0	0	0		0	0	7 (3)	N (N R)
	TA n (%)	46 (31)	0	(34)	30 (3)	16 (40)		36	34 (100)	0	0
	# (%)	103	(100)	(99)	240 (70)	24 (60)		37 (51)	0	228 (97)	U (NR)
	Medtronic n (%)	₩ E	w w	₩ W	0	0		0	0	235 (100)	38 (100)
	Edwards, XTn (%)	N N	w Z	N N	0	0		U (NR)	0	8	0
	Edwards, n (%)	N.	w w	N N	344 (100)	40 (100)		U (NR)	34 (100)	0	0
	TAVR (n)	149	72	148	34	40		73	34	235	88
(pən	Study design	RCT	£	SO	RG	SO		SO	Ę,	SO	SO
and MT (Contin	Study pe- riod	æ	W.	¥	K	2002–2012		2008–2011	2008–2011	2005–2011	2007–2009
oa ring TAV R, SAV R,	Year of publi- cation	2014	2014	2014	2012	2014		2013	2012	2012	2010
Table 1 Summary of studies comparing TAVR, SAVR, and MT (Continued)	First author	Dvir	Dvir	Greason	Kodali	McCarthy		Dubois	Nielsen	Nuis	Rajani
Table 1 Summ	Reference	[24]	[24]	[31]	[29]	[39]	Others	[52]	[40]	[20]	[22]

TAVR transcatheter aortic valve replacement, Edwards-Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, Calif.), Med transcatheter aortic valve replacement, Edwards Edwards Sapien (Edwards Lifescience Irvine, Calif.), Transfemoral, TA transpical, TS transsubclavian, TAX transmillary, SAVR surgical aortic valve replacement, MT medical treatment, RCT randomized controlled trial, OS observational study, Uused in study, NR not reported

cially values higher than 50% may represent substantial heterogeneity, therefore potential reasons for this should be qualitatively explored. Over the course of time (1, 12, and 24 months) I² increased from low to high values (Appendix Table 11).

The methodological quality of the five randomized controlled trials (RCT) was assessed with the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions V.5.10. Quality assessment of observational studies (OS) was performed by using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). The aspects "selection," "comparability," and "outcome" for cohort studies were used for this purpose (Appendix Tables 12, 13). Finally, a metaregression was performed with operative procedure and time as covariates. This meta-regression is based on a logistic regression with random effects for study. All p values were two-sided. For all statistical analysis, R (The R Project for Statistical Computing) with the packages "meta" and "metafor" and SAS 9.4 proc glimmix were used [16, 17].

Results

Study selection

Our search through three electronic database sources resulted in a total of 3589 references. After the titles and abstracts were perused considering the inclusion and exclusion criteria, 3548 publications were excluded. After detailed full-text evaluation of 41 potentially relevant articles, 24 studies were finally included in the meta-analysis [18-41]. A manual search of the reference lists did not reveal additional articles. The study selection procedure is illustrated in Fig. 1 according to the PRISMA statement [42]. Among the 24 studies selected, 19 were OS and five were RCT. A total of 7356 patients with severe AS were compared, of whom 3300 patients were treated with TAVR, 1296 patients with MT, and 2760 patients with SAVR. One study was subdivided into two parts, because the investigators compared TAVR to SAVR and TAVR to MT separately. A total of 25 datasets were analyzed. Table 2 summarizes the study characteristics. The first trial

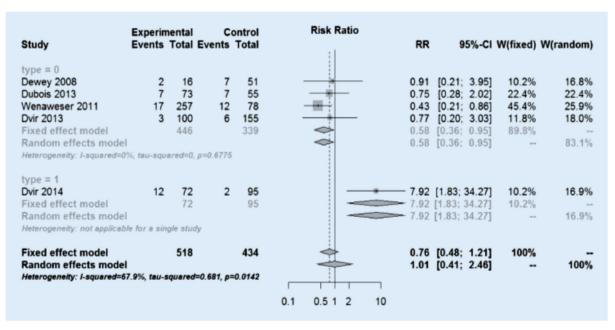


Fig. 3 ▲ Forest plot: TAVR vs. MT (1 month). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR, whereas RR > 1.00 (right from the center line) favors MT. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

initiated its study period in 2002. The published follow-up periods varied from 1 month to 5 years.

Treatment and baseline characteristics

Basically, two valve replacement devices were used for TAVR in all studies: the self-expandable CoreValve (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn.) and the balloon-expandable Edwards SAPIEN (Edwards Life Sciences, Irvine, Calif.; in some trials, a low number of SAPIEN XT devices were implanted). Four different access options were used. The Edwards SAPIEN (minimum number of 793 patients, reported in 12 studies) using the transfemoral access was the device and access option reported most frequently (minimum of 1809 patients reported in 21 studies). Detailed information is presented in Table 1.

A summary of baseline characteristics of patients undergoing different treatment modalities is presented in Table 2. The distribution of gender was not significantly different between the treatment modalities (48.3% female with SAVR, 51.1% with TAVR, and 54.3% with MT). Age tended to be higher in the MT group (mean: 82.2 years), as compared with the

TAVR (81.2 years) and SAVR (76.1 years) groups. Significant differences were determined regarding comorbidities. In general, higher frequencies of comorbidities were reported in the MT and the TAVR groups compared with the SAVR group. The leading comorbidities were hypertension (ca. 80%) and coronary artery disease (ca. 55-62%). The mean logistic EuroSCORE value was 18.09 in the SAVR group and 23.5 in the TAVR group, with the highest values seen in the MT group (25.2). A similar observation was made regarding the Society of Thoracic Surgeons (STS) score, which was the lowest in the SAVR group (mean: 6.7), compared with the TAVR group (8.3), and had the highest value in the MT group (8.6). Echocardiographic variables such as mean aortic valve area (AVA; <1 cm2), transvalvular mean pressure gradient (>40 mm Hg), and left ventricular ejection fraction (LVEF; <55%) were comparable in the three AS patient groups [43, 44]. Mean age had a strong association with all-cause mortality (OR = 1.54; 95% CI: 1.25-1.90; ■ Fig. 2). By contrast, gender (OR = 1.00; 95% CI: 1.000-1.003) and increasing logistic EuroSCORE (OR = 0.99; 95% CI: 0.90-1.11) were not associated with differential prognostic outcome (■ Fig. 2). In this model adjusted for age, the overall comparison of MT versus TAVR revealed a significant advantage of TAVR (OR = 1.86; 95% CI: 1.54–2.25). Furthermore, the overall mortality in the comparison between SAVR and TAVR revealed a general benefit favoring SAVR (OR = 0.81; 95% CI: 0.70–0.95).

Assessment of mortality: TAVR vs. MT

The overall results for all-cause mortality at 30 days showed no significant difference between AS patients treated with TAVR or MT (random-effects model; $I^2 = 67.9\%$, p = 0.02; RR = 1.01; 95% CI: 0.41-2.46; □ Fig. 3, □ Table 3). In the subsequent subgroup analyses for OS and RCT, a significant difference in favor of TAVR was calculated for the OS (fixed-effect model; $I^2 = 0\%$, p = 0.68; OR = 0.58; 95% CI: 0.36-0.95). For the 30-day all-cause mortality, no significant difference was reported in the one RCT, which was characterized by a high variation (fixed-effect model; OR = 7.92; 95% CI: 1.83-34.27) comparing TAVR with

	TAVR n = 3300		SAVR n = 2760		MT n = 1296		P
Clinical variables							
Age (years), mean ± SD	81.2	6.2	76.1	5.3	82.2	7.3	0.28
Female, n (%)	1509/2956	51.1	1181/2447	48.3	704/1296	54.3	0.48
DM, n (%)	801/2697	29.7	729/2309	31.6	343/1154	29.7	0.48
BMI (kg/m²), mean ± SD	25.3	4.9	25.6	4.3	23.8	3.3	0.36
Hypertension, n (%)	1859/2314	80.3	1498/1903	78.7	928/1154	80.4	0.34
PVD, n (%)	724/2850	25.4	499/2350	21.2	318/1249	25.5	0.32
Prior MI, n (%)	415/1959	21.2	263/1592	16.5	88/404	21.8	0.31
NYHA class \geq III, n (%)	1982/2810	70.5	1429/2342	61.0	767/1197	64.1	0.26
Atrial fibrillation, n (%)	534/1793	29.8	407/1418	28.7	97/352	27.6	0.35
COPD, n (%)	477/1674	28.5	337/1659	20.3	176/791	22.3	0.39
Art. disease, n (%)	1082/1832	59.1	860/1551	55.4	630/1020	61.8	0.28
Cerebrov. acc., n (%)	271/1180	23.0	169/1110	15.2	172/839	20.5	0.42
CABG, n (%)	546/1809	30.2	311/1425	21.8	256/957	26.8	0.02
Prior PCI, n (%)	564/1987	28.4	301/1496	20.1	74/405	18.3	0.31
Echocardiographic variables							
Area (cm²), mean ± SD	0.65	0.19	0.67	0.21	0.68	0.20	0.21
Pressure (mm Hg), mean ± SD	54.0	16.3	53.8	17.7	42.8	18.2	0.16
LVEF (%), mean ± SD	53.4	11.7	54.1	12.6	50.7	14.6	0.25
Risk assessment							
Log. EuroSCORE, mean ± SD	23.5	13.3	18.09	8.7	25.2	13.8	0.28
STS score, mean ± SD	8.3	3.8	6.7	3.4	8.6	4.3	0.22

TAVR transcatheter aortic valve replacement, SAVR surgical aortic valve replacement, MT medical treatment, DM diabetes mellitus, BMI body mass index, PVD peripheral vascular disease, MI myocardial infarction, NYHA New York Heart Association, COPD chronic obstructive pulmonary disease, Art. disease coronary artery disease, Cerebrov. acc. History of cerebrovascular accident, CABG coronary artery bypass grafting, PCI percutaneous coronary intervention, Pressure transvalvular mean pressure gradient, LVEF left ventricular ejection fraction, Log. EuroSCORE logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Society of Thoracic Surgeons

Table 3 Estima	ated fixed-effec	ts and model-based p	probabilities of mort	ality				
Procedure	Time (months)	Estimate	Standard error	df	Pr > t	Mortality	95% CI LL	95%-CI UL
MT	1	-2.3707	0.2645	65	<0.001	0.08543	0.0522	0.1367
MT	12	0.2211	0.2019	65	0.2776	0.5550	0.4546	0.6512
MT	24	0.7595	0.2394	65	0.0023	0.6813	0.5699	0.7752
SAVR	1	2.5776	0.2091	65	< 0.0001	0.0706	0.0476	0.1034
SAVR	12	-0.9314	0.1979	65	<0.0001	0.2826	0.2100	0.3691
SAVR	24	0.5445	0.2173	65	0.0147	0.3672	0.2732	0.4724
TAVR	1	-2.7011	0.2047	65	< 0.0001	0.0629	0.0427	0.0918
TAVR	12	-0.6949	0.1934	65	0.0006	0.3329	0.2533	0.4234
TAVR	24	0.05047	0.2022	65	0.8036	0.5126	0.4126	0.6116

df Degrees of freedom, MT medical treatment, Pr probability, SAVR surgical aortic valve replacement, TAVR transcatheter aortic valve implantation, LL lower limit, UL upper limit

The all-cause mortality at 12 months showed a significant advantage for TAVR (random-effects model; $I^2 = 92.2\%$, p < 0.0001; OR = 0.68; 95% CI: 0.49–0.95). Seven OS were used in the subgroup analysis, which also revealed significant re-

sults in favor of TAVR (random-effects model; P = 93.1%, p < 0.0001; OR = 0.65; 95% CI: 0.45–0.95). The one RCT confirmed the conclusion of the OS (fixed-effect model; OR = 0.94; 95% CI: 0.70–1.25; **Pig.** 4).

The analysis of all-cause mortality at 24 months showed a nonsignificant advantage of TAVR compared with MT (random-effects model; $I^2 = 95.7\%$; p < 0.0001; OR = 0.75; 95% CI: 0.44–1.27). The data of the two OS affirmed no sta-

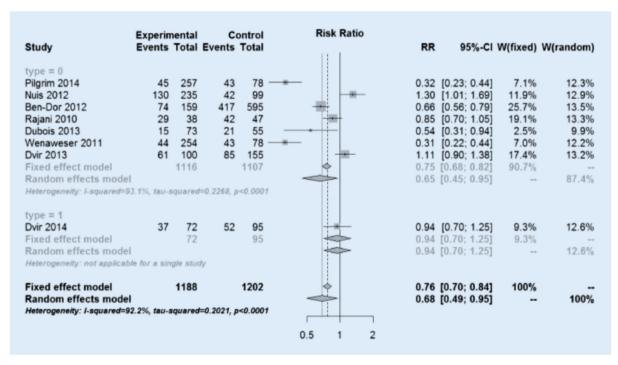


Fig. 4 ▲ Forest plot: TAVR vs. MT (12 months). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

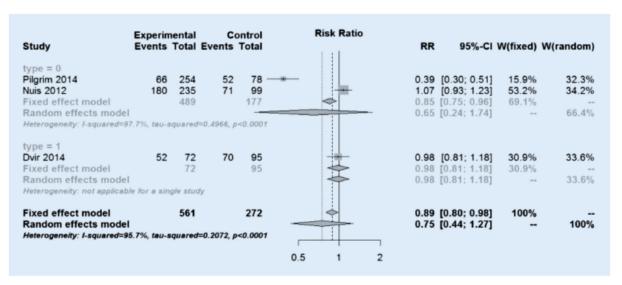


Fig. 5 ▲ Forest plot: TAVR vs. MT (24 months). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

tistically significant difference (random-effects model; $I^2 = 97.7\%$, p < 0.0001; OR = 0.65; 95% CI: 0.24–1.74). The one RCT also found no significant difference in this regard (fixed-effect model; OR = 0.98; 95% CI: 0.81–1.18; **© Fig.** 5).

Assessment of mortality: TAVR vs.

No statistically significant difference between the TAVR and SAVR groups for the 30-day all-cause mortality was reported (fixed-effect model; $I^2 = 0\%$, p = 0.70;

OR = 0.95; 95% CI: 0.74–1.21; \blacksquare Fig. 6). In the subgroup analysis, 15 OS were compared, which again did not reveal any significant difference between TAVR and SAVR (fixed-effect model; I^2 = 0%, p = 0.63; OR = 1.02; 95% CI: 0.78–1.34). Four RCT were compared and also showed no

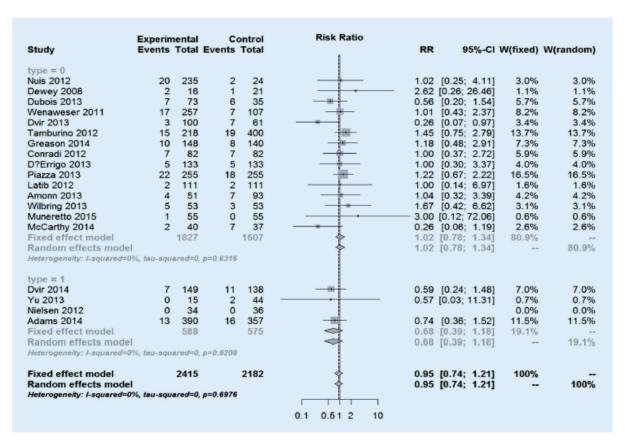


Fig. 6 ▲ Forest plot: TAVR vs. SAVR (1 month). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

significant difference (fixed-effect model; $I^2 = 0\%$, p = 0.92; OR = 0.68; 95% CI: 0.39–1.18).

The outcome in the three RCT at 12 months confirmed a significant superiority of TAVR (fixed-effect model; $I^2=19.3\%$, p=0.29; OR = 0.81; 95% CI: 0.68–0.97). However, the overall comparison of mortality at 12 months revealed no significant difference between TAVR and SAVR (random-effects model; $I^2=86.1\%$, p<0.0001; OR = 1.18; 95% CI: 0.91–1.53; **DFig. 7**), and more specifically, the 12 OS did not confirm a significant benefit of TAVR over SAVR (random-effects model; OR = 1.31; 95% CI: 0.97–1.76; $I^2=86.0\%$, p<0.0001).

The all-cause mortality comparison of TAVR versus SAVR patients at 24 months revealed no significant difference (fixed-effect model; $I^2 = 0\%$, p = 0.45; OR = 1.09; 95% CI: 1.01–1.17). The analysis of OS also showed no substantial difference (fixed-effect model; $I^2 = 6.8\%$, p = 0.37;

OR = 1.09; 95% CI: 1.02–1.17; \blacksquare Fig. 8). Likewise, there was no significant difference in the one RCT (fixed-effect model; OR = 0.95; 95% CI: 0.63–1.44).

Discussion

A significant number of patients with symptomatic severe AS have numerous relevant comorbidities. Because patients with symptomatic severe AS at advanced age have substantial comorbidities, which determine the high perioperative risk for SAVR in this setting, these patients had been subjected to MT or occasionally to balloon valvuloplasty in the pre-TAVR era [45, 46]. Since 2002, TAVR has offered a widely accepted definitive treatment modality for patients deemed "nonoperable" for SAVR [47].

To date, meta-analyses have focused on the comparison between TAVR and SAVR [9, 10, 48, 49]. These meta-analyses have already revealed the major characteristic periprocedural complications associated with these two treatment procedures. In brief, AS patients subjected to TAVR are more prone to paravalvular leakage, pacemaker implantations, and major vascular complications. AS patients undergoing SAVR encounter more major bleeding complications, acute kidney injury, and new-onset atrial fibrillation.

The aim of our meta-analysis was to compare the outcome of the following three treatment modalities: SAVR, TAVR, and MT. We subdivided our meta-analysis into two parts, and assessed OS and RCT separately in order to identify potential differences between the two study designs. The short-term outcome data at 30 days, the mid-term data at 12 months, and the mortality rates at 24 months were compared. To our knowledge, this is the first meta-analysis comparing a total of 7,356 patients with

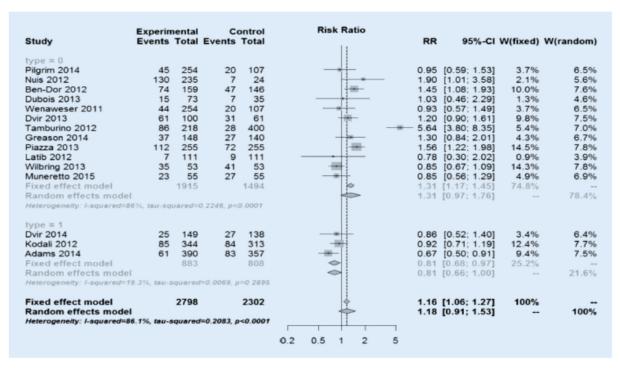


Fig. 7 ▲ Forest plot: TAVR vs. SAVR (12 months). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

severe AS treated by SAVR, TAVR, or

In the comparison between TAVR and MT, TAVR was associated with a significantly better outcome especially for short-term (OR = 0.58; 95% CI: 0.36-0.95 in OS) and for mid-term survival (OR = 0.68; 95% CI: 0.49-0.95). This was observed both in the OS as well as in the RCT. The sole exception was the comparison at 1 month in the one available RCT (RR = 7.92). Noticeably, this study was characterized by a considerably high variation at this time point (95% CI: 1.83-34.27). The AS patients treated with MT had the worst prognosis regarding mean age and EuroSCORE, compared with AS patients treated with SAVR or TAVR. Thus, MT may be helpful as palliative therapy for managing symptoms, but it does not to provide a significant lifetime extension in AS patients compared with both SAVR and TAVR.

The comparison between TAVR and SAVR revealed differential results stratified by the follow-up time. Regarding allcause mortality at 1 month, we could not confirm a significant difference between the two procedures. However, the 12-month results of the three RCT favored significantly TAVR over SAVR (OR = 0.81; 95% CI: 0.68–0.97) (■ Fig. 5). Regarding the all-cause mortality at 2 years, the comparison of TAVR versus SAVR revealed comparable outcomes (OR = 1.09; 95% CI: 1.01–1.17; ■ Fig. 7). The available long-term results at 24 months derived from the OS and RCT were also comparable.

Based on this meta-analysis, we conclude that TAVR represents a valid option for AS patients with substantial comorbidities. Especially in comparison with MT, TAVR is significantly superior regarding survival. Not only for the shortterm results at 30 days (Fig. 8), but also for the survival at 12 months, TAVR and SAVR perform significantly better than MT (Appendix Table 15). In addition, the TAVR results of the three RCT showed a superiority compared with SAVR at 12 months, while the comparison of the OS revealed no significant difference. The comparison at 24 months confirmed that TAVR was not inferior to SAVR. This comparison at 24 months, however, is

limited by the low number of available data in the studies included in this metaanalysis.

Study limitations

The general limitations of systematic reviews, pairwise meta-analyses, and mixed-treatment comparisons are also applicable to this scientific work [53]. Despite the comprehensive and standardized literature search, publication bias may still be relevant in meta-analyses. Heterogeneity was identified in many of the preoperative results [54, 55]. The influence of an indeterminate number of characteristics in the samples is a possible reason for the betweenstudies variability and for variations in the treatment or design quality. Varying definitions of severe AS may have had an impact on the outcome. Severe AS has been defined in some studies as AVA < 1.0 cm2 [21, 22, 25, 26, 33, 34], in one survey as AVA <0.9 cm2 [31], and as AVA <0.8 cm² in a further two studies [27, 29]. The defining AVA of severe AS was not specifically reported in the

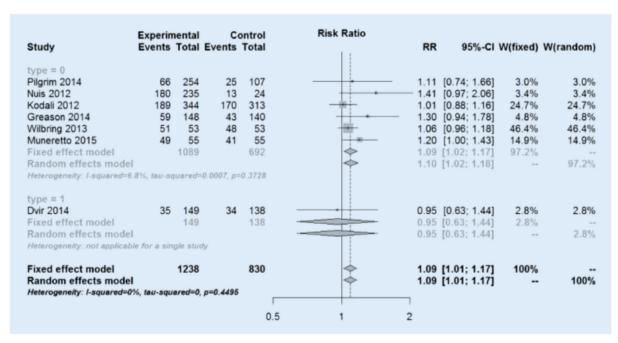


Fig. 8 ▲ Forest plot: TAVR vs. SAVR (24 months). RR < 1.00 (left from the center line) favors TAVR. TAVR transcatheter aortic valve replacement, MT medical treatment, RR risk ratio

rest of the studies. Differences in reporting also ranged between studies, such as which inclusion criteria were applied and which diagnostic protocols were used. Four studies only included patients over 75 years [28, 37] or over 80 years of age [19, 26]. Only three studies with MT listed the detailed medication prescribed [22, 26, 56]. In some cases, balloon valvuloplasty was carried out before TAVR [19, 20] or in patients with MT [20-23]. There are also differences of the study design to be considered: Three of the 24 studies reported retrospectively [27, 31, 37], while the remaining studies included in this meta-analysis were conducted prospectively. We did not focus on complication and morbidity rates comparing TAVR with SAVR, which has been addressed by other meta-analyses [9, 10, 48, 49]. Furthermore, a stratification into low, intermediate, and high perioperative risk was not available in several MT and SAVR studies, which made a detailed analysis by stratified risk not feasible. Finally, we only included studies written in German, English, or Turkish, which might have had an impact on our findings.

Conclusion

AS is a mechanical disease, and it can only be cured definitively by mechanical treatment. Hence, MT is not a definitive treatment option for this condition, which is characterized by high mortality. TAVR has a substantial benefit over SAVR for the 12-month survival. Given the major known complication sources of TAVR, which may partly translate to procedure-driven mortality, the newgeneration TAVR devices and the development of more refined interventional techniques [50-52] might improve substantially the long-term outcome of TAVR compared with SAVR. The available data on long-term outcome after TAVR are not extensive thus far, as acknowledged in other meta-analyses [9]. Further long-term data from RCT comparing TAVR with SAVR in a head-tohead design are warranted to address these issues.

Corresponding address

Prof. Dr. P. Schlattmann

Institute of Medical Statistics, Informatics and Documentation (IMSID), Friedrich-Schiller University and University Hospital Jena Bachstraße 18, 07743 Jena, Germany peter.schlattmann@med.uni-Jena.de

Funding. None.

Compliance with ethical guidelines

Conflict of Interest. M. Noutsias has received honoraria for presentations and/or attended advisory boards for Novartis, Pfizer, Bayer, Fresenius, Miltenyi Biotech, and Zoll, and was consultant to the IKDT (Institutfür Kardiale Diagnostik und Therapie, Berlin, Germany). A. Ak, I. Porokhovnikov, F. Kuethe, P. C. Schulze, and P. Schlattmann declare that they have no competing interests.

This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

References

 lung B, Vahanian A (2011) Epidemiology of valvular heart disease in the adult. Nat Rev Cardiol 8(3):162–172

Original articles

- lung B, Baron G, Butchart EG et al (2003) A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. Eur Heart J 24(13):1231–1243
- Schwarz F, Baumann P, Manthey J et al (1982) The effect of aortic valve replacement on survival. Circulation 66(5):1105–1110
- Panaylotides IM, Nikolaides E (2014) Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): is it time for this intervention to be applied in a lower risk population? Clin Med Insights Cardiol 8:93–102
- Kolh P, Lahaye L, Gerard P, Limet R (1999) Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. Eur J CardiothoracSurg 16(1):68–73
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al (2002) Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. Circulation 106(24):3006–3008
- Leon MB, Smith CR, Mack M et al (2010)
 Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med 363(17):1597–1607
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ et al (2011) Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med 364(23):2187–2198
- Nagaraja V, Raval J, Eslick GD, Ong AT (2014) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised trials. Open Heart 1(1):e000013
- Cao C, Ang SC, Indraratna P et al (2013) Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis. Ann Cardiothorac Surg 2(1):10–23
- Blondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Abbate A et al (2006) Compliance with QUOROM and quality of reporting of overlapping meta-analyses on the role of acetylcystelne in the prevention of contrast associated nephropathy: case study. BMJ 332(7535):202–209
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ339:b2700
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 7(3):177–188
- Song F, Sheldon TA, Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR (2001) Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis. Eval Health Prof 24(2):126–151
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 315(7109):629–634
- meta:General Package for Meta-Analysis.R package version 4.1-0 [http://CRAN.R-project.org/ package=meta]. Accessed 20.01.2013
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [http://www.Rproject.org/]. Accessed 20.01.2013
- Pilgrim T, Englberger L, Rothenbuhler Metal (2015) Long-term outcome of elderly patients with severe aortic stenosis as a function of treatment modality. Heart 101(1):30–36
- Im E, Hong MK, Ko YG et al (2013) Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80 years with symptomatic severe aortic stenosis. Yonsel Med J 54(3):596–602

- Nuis RJ, Dager AE, van der Boon RM et al (2012)
 Patients with aortic stenosis referred for TAVI:
 treatment decision, in-hospital outcome and
 determinants of survival. Neth Heart J 20(1):16–23
- Ben-Dor I, Dvir D, Barbash IM et al (2012) Outcomes of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk evaluated in a trial of transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 110(7):1008–1014
- Rajani R, Buxton W, Haworth P et al (2010) Prognostic benefit of transcatheter aortic valve Implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis. Catheter Cardiovasc Interv 75 (7):1121–1126
- Dewey TM, Brown DL, Das TS et al (2008) Highrisk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. Ann Thorac Surg 86(5):1450–1456 (discussion 1456–1457)
- Dvir D, Waksman R, Barbash IM et al (2014) Outcomes of patients with chronic lung disease and severe aortic stenosis treated with transcatheter versus surgical aortic valve replacement or standard therapy: Insights from the PARTNER trial (placement of AoRTic TranscathetER Valve). J Am Coll Cardiol 63(3):269–279
- Dubois C, Coosemans M, Rega F et al (2013)
 Prospective evaluation of clinical outcomes in allcomer high-risk patients with aortic valve stenosis
 undergoing medical treatment, transcatheter or
 surgical aortic valve implantation following heart
 team assessment. Interact Cardiovasc Thorac Surg
 17(3):402–500
- Wenaweser P, Pilgrim T, Kadner A et al (2011)
 Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality. J Am Coll Cardiol 58(21):2151–2162
- Dvir D, Sagle A, Porat E et al (2013) Clinical profile and outcome of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk: single-center prospective evaluation according to treatment assignment. Catheter Cardiovasc Interv 81(5):871–881
- Yu WS, Chang BC, Joo HC, Ko YG, Lee S (2013) Comparison of early clinical results of transcatheter versus surgical aortic valve replacement in symptomatic high risk severe aortic stenosis patients. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 46(5):346–352
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al (2012) Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. N Engl J Med 366(18):1686–1695
- Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D et al (2012)
 Comparison of complications and outcomes to one year of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis. Am J Cardiol 109(10):1487–1493
- Greason KL, Mathew V, Suri RM et al (2014) Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior coronary artery bypass graft operation: a PARTNER trial subgroup analysis. Ann Thorac Surg 98(1):1–7 (discussion 7–8)
- Conradi L, Seiffert M, Treede H et al (2012)
 Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk. JThorac CardiovascSurg 143(1):64–71
- D'Errigo P, Barbanti M, Ranucci M et al (2013)
 Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk

- propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study. Int J Cardiol 167(5):1945–1952
- 34. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N et al (2013) A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. JACC Cardiovasc Interv 6(5):443–451
- Latib A, Malsano F, Bertoldi L et al (2012)
 Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in Intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: a propensity score-matched case-control study. Am Heart J 164(6):910–917
- Amonn K, Stortecky S, Brinks H et al (2013) Quality
 of life in high-risk patients: comparison of transcatheter aortic valve implantation with surgical
 aortic valve replacement. Eur J Cardiothorac Surg
 43(1):34–41 (discussion 41–32)
- Wilbring M, Tugtekin SM, Alexiou K et al (2013)
 Transapical transcatheter a ortic valve implantation vs conventional a ortic valve replacement in highrisk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis. Eur J Cardiothorac Surg 44(1):42–47
- Muneretto C, Bisleri G, Moggi A et al (2015)
 Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement. Interact Cardiovasc Thorac Surg 20(1):90–95
- McCarthy FH, Desai ND, Herrmann HC et al (2014) Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients. Ann Thorac Surg 98(4):1267–1273
- Nielsen HH, Klaaborg KE, Nissen H et al (2012)
 A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial. EuroIntervention 8(3):383–389
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ (2014) Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. N Engl J Med 371(10):967–968
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2010) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg 8(5):336–341
- 43. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C et al (2006) ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 114(5):e84—e231
- 44. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al (2008) 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions,

- and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 52(13):e1–e142
- Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B (1986) Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? Lancet 1(847):63–67
- Serruys PW, Luljten HE, Beatt KJ et al (1988) Percutaneous balloon valvuloplasty for calcific aortic stenosis. A treatment'sine cure? Eur Heart J 9(7):782–794
- Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N et al (2008)
 Transcatheter valve implantation for patients with
 aortic stenosis: a position statement from the
 European Association of Cardio-Thoracic Surgery
 (EACTS) and the European Society of Cardiology
 (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
 (EAPCI). Eur Heart J 29(11): 1463–1470
- Biondi-Zoccai G, Peruzzi M, Abbate A et al (2014) Network meta-analysis on the comparative effectiveness and safety of transcatheter aortic valve implantation with CoreValve or Saplen devices versus surgical replacement. Heart Lung Vessel 6(4):232–243
- Kondur A, Briasoulis A, Palia M et al (2016) Metaanalysis of transcatheter aortic valve replacement versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic valve stenosis. Am J Cardiol 117(2):252–257
- Kische S, D'Ancona G, Agma HU et al (2016)
 Transcatheter aortic valve implantation in obese patients: overcoming technical challenges and maintaining adequate hemodynamic performance using new generation prostheses. Int J Cardiol 220:909–913
- 51. Naber CK, Pyxaras SA, Ince Hetal (2016) Real-world multicentre experience with the Direct Flow Medical repositionable and retrievable transcatheter aortic valve implantation system for the treatment of high-risk patients with severe aortic stenosis. EuroIntervention 11(11):e1314—e1320
- Ando T, Briasoulis A, Holmes AA, Taub CC, Takagi H, Afonso L (2016) Sapien 3 versus Sapien XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve implantation: A meta-analysis. Int J Cardiol 220:472–478
- Panagiotou OA (2015) Network meta-analysis: evidence synthesis with mixed treatment comparison. Am J Epidemiol. doi:10.1093/aje/kwu471
- Brockwell SE, Gordon IR (2001) A comparison of statistical methods for meta-analysis. Stat Med 20(6):825–840
- Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J (2006) Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? Psychol Methods 11(2):193–206
- Pilgrim T, Windecker S (2014) Antiplatelet therapy for secondary prevention of coronary artery disease. Heart 100(22):1750–1756

5 Diskussion

5.1 Patientendaten

Um die drei Therapiemöglichkeiten (TAVI, SAVR, MT) besser vergleichen zu können, musste das Patientenkollektiv der jeweiligen Methoden zusammengefasst und gegenüber gestellt werden (Tbl. 8.2.16).

Alter: Wir konnten feststellen, dass die Erkrankten in der MT Gruppe mit einem durchschnittlichen Alter von 82.2 Jahren etwa 1 Jahr älter waren als in der TAVI-Gruppe mit 81.1 Jahren. Einen deutlichen Sprung sah man zu den operativ Therapierten, die im Durchschnitt mit 76.1 Jahren mindestens 5 Jahre jünger waren.

Geschlecht: Bezüglich der Geschlechterverteilung gab es keinen wesentlichen Unterschied. Etwa 48.1% Patientinnen erhielten eine SAVR, 51.4% eine TAVI und etwas mehr weiblich Erkrankte (54.3%) wurden medikamentös behandelt.

<u>Risikostratifizierungsmodelle:</u> Wie erwartet bot die Operationsgruppe im logistischen EuroSCORE I das niedrigste Risiko mit 17.2 % (± 8.7 SD). Patientin mit einem sehr starken operativen Risiko der TAVI Therapie unterzogen (EuroSCORE I 24.5%) oder bekamen Medikamente nur (EuroSCORE I 25.2%).

<u>Diagnostische Daten:</u> Die echokardiographischen Untersuchungen spiegeln in allen drei Interventionen eine schwergradige Aortenklappenstenose wieder. Die Klappenöffnungsfläche betrug <1cm² (SAVR 0.72cm², MT 0.68cm², TAVI 0.65cm²), der mittlere Druckgradient an der Aortenklappe entsprach >40 mmHg (MT 42.8mmHg, TAVI 54.0mmHg, SAVR 54.7 mmHg) und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag unter 55% (SAVR 54.1%, TAVI 53.4%, MT 50.7%).

Begleiterkrankungen: Hypertension tritt an erster Stelle mit 75-80% Wahrscheinlichkeit in allen Therapieoptionen neben einer schweren Aortenklappenstenose als Komorbidität auf. An zweiter Stelle ist die KHK mit 46-62% vertreten. Eine deutliche Abweichung stellten wir allerdings im Hinblick auf die Begleiterkrankungen innerhalb der einzelnen Methoden. Von den meisten Erkrankungen, wie zum Beispiel COPD oder einem früheren Schlaganfall, waren die TAVI-Patienten und die in der medikamentösen Gruppe betroffen. Die SAVR-Kandidaten wiesen insgesamt weniger Morbiditäten auf.

5.1.1 Einfluss bestimmter Patientendaten auf das Ergebnis

Da unser Hauptaugenmerk den drei Patientendaten Alter, Geschlecht und dem log. EuroSCORE galten, analysierten wir den Einfluss dieser Faktoren auf die Sterblichkeitsrate separat (Abb. 81.1.14 und Tbl. 8.2.15).

Wir fanden heraus, dass das Geschlecht absolut keine Relevanz auf die Sterblichkeitsrate hat (OR=1.00, 95% KI: 1.00; 1.00). Auch der logistische EuroSCORE zeigte nur einen geringen Effekt (OR=0.99, 95% KI: 0.90; 1.11). Der ausschlaggebende Punkt war jedoch das Durchschnittsalter (OR=1.54, 95% KI: 1.25; 1.90). Wir fanden heraus, dass mit dem zunehmenden Alter der behandelten Patienten das Risiko nach einem Eingriff zu sterben stark steigt. Dies trifft in unserem Patientenkollektiv insbesondere auf die TAVI- und MT – Patienten zu. Operierte Patienten waren im Durchschnitt deutlich jünger und hatten statistisch gesehen eine bessere Voraussetzung zum Überleben.

5.2 Beurteilung der Sterblichkeit

MT versus TAVI

Im ersten Schritt verglichen wir die Transkatheter-Aortenklappenimplantation mit der medikamentösen Therapie (Abb. 8.1.8). Das Gesamtergebnis für die Sterblichkeit in Bezug auf das Kurzzeitüberleben von 30 Tagen zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (Random Effects-Modell; I²=67.9%, p=0.02; RR=1.01; 95% KI: 0.41; 2.46). Um eine detailliertere Aussage zu bieten führten wir im Folgenden eine Subanalyse durch, in der lediglich alle Kohortenstudien und separat alle randomisiert, klinisch kontrollierte Studien zusammengefasst wurden. In dem ersten Vergleich kamen 4 OS in Frage. Hierbei erhielten wir einen signifikanten Unterschied pro TAVI (Fixed Effects-Modell; I²=0%, p=0.68; OR=0.58, 95% KI: 0.36; 0.95). Als RCT stand uns eine Studie zu Verfügung. Sie lieferte im Gegensatz dazu ein nicht signifikantes Ergebnis kontra TAVI (Fixed Effects-Modell; OR=7.92, 95% KI: 1.83; 34.37). Die Studie selber war von hoher Variabilität gekennzeichnet.

Die Betrachtung der 1-Jahres-Mortalität ergab aussagekräftigere Resultate (Abb. 8.1.9). Das Gesamtergebnis fiel signifikant für die TAVI aus (Random Effects-Modell; I²=92.2%, p<0.0001; OR=0.68, 95% KI: 0.49; 0.95). Bei der Subanalyse konnten 7 Kohortenstudien und eine RCT beurteilt werden. Die OS überzeugten signifikant pro TAVI (Random Effects-Modell; I²=93.1%, p<0.0001; OR=0.65, 95% KI: 0.45; 0.95). Auch die RCT bestätigte diese

Aussage, wenn auch mit einem geringen Unterschied (Fixed Effects-Modell; OR=0.94, 95% KI: 0.70; 1.25).

Bei den Langzeitergebnissen von 2 Jahren (Abb. 8.1.10) konnte die Katheter-Implantation nicht signifikant punkten (Random Effects-Modell, I²=95.7%; p<0.0001; OR=0.75, 95% KI: 0.44; 1.27). Zwei Beobachtungsstudien sprachen nicht signifikant für TAVI (Random Effects-Modell; I²=97.7%, p<0.0001; OR= 0.65, 95% KI: 0.24; 1.74). Eine RCT lieferte nicht signifikant keinen Unterschied (Fixed Effects-Modell; OR=0.98, 95% KI: 0.81; 1.18).

Im Gesamten kann man sagen, dass vor Allem im Langzeit-Überleben die Behandlung mit der TAVI im Gegensatz zu der medikamentösen Therapie eindeutig im Vorteil liegt.

SAVR versus TAVI

Im nächsten Schritt stand die Analyse zwischen der TAVI und dem operativen Aortenklappenersatz SAVR an. Das Gesamtergebnis in Bezug auf die 30-Tage-Mortalität (Abb. 8.1.11) lieferte keinen relevanten Unterschied (RR=0.98, 95% KI: 0.75; 1.26). 15 Kohortenstudien standen für eine separate Beurteilung zur Verfügung. Sie zeigten ebenfalls keinen Vorteil für eine Therapieoption (RR=1.02, 95% KI: 0.78; 1.34). Zwei randomisierte, klinisch kontrollierte Studien brachten im Gegensatz dazu einen nicht signifikanten Vorteil deutlich für TAVI (RR=0.59, 95% KI: 0.24; 1.42).

Kontrovers fiel die Untersuchung der 1-Jahres-Mortalität (Abb. 8.1.12) zwischen der nichtinvasiven Methode und der Operation aus. Das Gesamtergebnis entschied signifikant für SAVR (RR=1.23, 95% KI: 0.95; 1.60). Ebenso die Subanalyse von zwölf Beobachtungsstudien (RR=1.31, 95% KI: 0.97; 1.76). Die zwei RCTs erbrachten, wie auch schon bei der 30-Tages-Mortalität, einen kleinen signifikanten Vorteil von TAVI (RR=0.91, 95% KI: 0.91; 1.14).

Im Langzeitüberleben von 2 Jahren (Abb. 8.1.13) konnten wir keinen allzu großen Unterschied zwischen den zwei Methoden feststellen. Die zusammenfassende Analyse favorisierte geringfügig für SAVR (RR= 1.09, 95% KI: 1.01; 1.17). Auch die sechs OS lieferten dasselbe Resultat (RR=1.09, 95% KI: 1.01; 1.17). Die einzige randomisierte, klinisch kontrollierte Studie zeigte einen kleinen Vorteil von TAVI (RR=0.95, 95% KI: 0.63; 1.44).

Zusammenfassend kann man in diesem Vergleich keine Therapiemöglichkeit eindeutig bevorzugen. Die Kurzzeitergebnisse erbrachten keinen klaren Unterschied und die Langzeitergebnisse sprachen in unterschiedlichen Untersuchungen Mal für SAVR, Mal für die TAVI.

Das Gesamtüberleben

Unsere Analysen wurden graphisch zusammengefasst (Abb. 8.1.15). In diesem generalisiert linear gemischtem Modell wurde die Gesamtmortalität der verschiedenen Prozederen TAVI, MT und SAVR im Bezug zu dem zeitlichen Verlauf von 1, 12 und 24 Monaten dargestellt.

Dabei kann man generell beobachten, dass die Sterblichkeitsrate in allen drei Therapieoptionen mit der folgenden Zeit stetig zunimmt. Den zeitlichen Verlauf könnte man in zwei Phasen unterteilen. Die erste Phase wird definiert vom ersten bis zum 12. Monat nach einer Intervention. Hier ist in allen drei Bereichen ein steiler Anstieg der Geraden festzuhalten. Die zweite Phase umfasst den Zeitraum zwischen dem 12. und 24. Monat nach einer Therapie. Die Gerade flacht deutlich ab. So ist klarzustellen, dass das Risiko bei einer schweren Aortenklappenstenose, insbesondere am Anfang, sehr hoch zu versterben. Ohne Relevanz welche Methode der Patient als Therapie erhalten hat. Nach einem Jahr ist die Wahrscheinlichkeit größer zu überleben.

Die höchste Sterblichkeitsrate beinhaltet, wie auch bei den Analysen zuvor, die Patienten-Gruppe, die einer medikamentösen Therapie unterzogen wurde. Die Gerade hebt sich deutlich von den beiden anderen Optionen im Negativen ab. Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation schneidet mittelmäßig ab. Die besten Ergebnisse liefert die SAVR-Gruppe mit der geringsten Mortalität.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Eine große Anzahl von symptomatischen Patienten, die an einer schwergradigen Aortenklappenstenose erkrankt sind, weist auch oft eine beträchtliche Menge an Begleiterkrankungen auf. Die Betroffenen können durch verschiedene Risikostratifizierungsmodelle präoperativ in Gruppen eingeteilt werden. Für einen offen chirurgischen Eingriff hochriskant eingestufte Erkrankte konnten bisher medikamentös oder mit einer Ballonvalvuloplastie, zumindest für eine begrenzte Zeit, symptomlindernd therapiert werden. Seit dem Jahre 2002 stellt die TAVI eine therapeutische Alternative in diesen Fällen dar. (Vahanian, Baumgartner et al. 2007)

In den letzten Jahren entwickelte sich die Technik der Katheter gestützten Klappenersatzes rasant weiter. Es wurden nicht nur neuere Hilfsmittel eingesetzt, unter Anderem weiter ausgereifte Klappen- und Katheter-Systeme, auch die Erfahrung der Operateure nahm stetig zu. Mit fortschreitendem Einsatz und Erfolg dieser neuen Methode veränderten sich auch die Indikationsgrenzen, welche Therapieoption (TAVI, SAVR, MT) unter welchen Bedingungen eingesetzt werden sollte, die in den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Herz- und Thoraxchirurgie (EACTS) festgehalten werden. (Falk, Baumgartner et al. 2017)

Bis zu dem Zeitpunkt unserer Analyse waren bisher sechs systematische Reviews und Meta-Analysen veröffentlicht worden. (Cao, Ang et al. 2013, Panchal, Ladia et al. 2013, Takagi, Niwa et al. 2013, Wu, Zhang et al. 2013, Biondi-Zoccai, Peruzzi et al. 2014, Raval, Nagaraja et al. 2014) Den Arbeiten war gemeinsam, dass sie entweder die Resultate der Transkatheter-aortenklappenimplantation auswerteten oder diese mit der herzchirurgischen Operation verglichen. Bis dato wurde lediglich über Kurzzeitergebnisse von 30 Tagen und einem Jahr berichtet. Das Ziel unserer Meta-Analyse ist es gewesen, alle drei Methoden, inklusive der medikamentösen Therapie, miteinander zu vergleichen und auch die Langzeitmortalitätsrate von zwei Jahren heranzuziehen. Ein weiteres Anliegen war es die Patientendaten Geschlecht, das Durchschnittsalter des Patienten und die operative Risikostratifizierung durch den EuroSCORE im Bezug zu der Sterblichkeitsrate und deren Zusammenhang zu den jeweiligen Therapieoptionen zu identifizieren.

Statistische Ergebnisse

Um eine bessere Aussage liefern zu können, haben wir unsere Untersuchungen, wie bereits in dem Abschnitt 5.4 berichtet, in drei Untergruppen geteilt. Neben einem Gesamtergebnis zu der Mortalität, analysierten wir die Kohortenstudien und die randomisiert, klinisch kontrollierten Studien auch separat.

Bei dem Vergleich der medikamentösen Therapie mit der TAVI kamen wir zu einem eindeutigen Resultat. Sowohl in den Kurzzeit-, als auch in den Langzeitergebnissen schnitt TAVI mehrheitlich besser ab. Insbesondere in der 1-Jahresmortalitätsrate erhielten wir stark signifikante Ergebnisse zum Vorteil der minimal-invasiven Methode des Klappenersatzes. Wenn auch von einer hohen Heterogenität geprägt. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass viele Studien die Behandlung durch Medikamente nur unzureichend definierte. Oft wurden nur allgemein die behandelten Symptome erwähnt, ohne die genaue Nennung der eingesetzten Präparate. Dies bietet einen erschwerten Ansatz der Vergleichbarkeit. Einen einzigen Ausreiser in den Ergebnissen bildete ein RCT mit der 1 Monats-Sterblichkeitsrate (RR=7.92). Sie war jedoch von einer hohen Variabilität gekennzeichnet (95% KI: 1.83; 34.27). Da wir keine weiteren RCT in diesem Zusammenhang zur Verfügung hatten, konnte diese Behauptung nicht verglichen und bestätigt werden. Allgemein ist zu erwähnen, dass die Patienten in der MT-Gruppe in Bezug zu den Patientendaten auch die schlechteste Ausgangssituation besaßen. Das Durchschnittsalter der Betroffenen war mit 82.2 Jahren (SD \pm 7.3) am höchsten von allen Therapieoptionen. Zu diesem Ansatz hatten wir herausgefunden, dass das ansteigende Alter einen erheblich negativen Einfluss auf die Sterblichkeitsrate hat. Schlussfolgernd können wir sagen, dass die medikamentöse Behandlung palliativ nur für die Symptomkontrolle geeignet ist und bei der schweren Aortenklappenstenose zu keiner Heilung oder Lebenszeitverlängerung führt. In diesem Punkt ist die TAVI der MT weitaus überlegen.

Hinsichtlich des Vergleiches von SAVR zu der TAVI erhielten wir kontroverse Ergebnisse. Im Kurzzeitüberleben von einem Monat war kein eindeutiger Unterschied zu beobachten. Die beiden Methoden schnitten in dem allgemeinen Resultat und in den 15 Kohortenstudien ebenbürtig ab. Die 4 RCTs favorisierten zwar nicht signifikant, aber deutlich TAVI (RR=0.68). In der 1-Jahres-Sterblichkeitsrate überzeugte hingegen die SAVR mehr. Sowohl im Gesamtergebnis, als auch in den OS (RR=1.31) nicht signifikant. Allerdings war in diesen beiden Fällen eine starke Heterogenität festzustellen. Die drei RCTs zeigten dagegen TAVI mit RR=0.81 vorteilhafter. Auch die Langzeitergebnisse von 2 Jahren erbrachten im Gesamten kaum einen Vorteil eines der zwei Behandlungsoptionen. Im gesamten Resultat

und in den Kohortenstudien lag minimal die SAVR nicht signifikant vorne, in der einen RCT überzeugte hingegen minimal TAVI mehr.

In der Summe kann man die Aussage treffen, dass TAVI eine gute Alternative für Patienten mit vielen Begleiterkrankungen darstellen, die für einen offen chirurgischen Eingriff am Herzen ein zu hohes Risiko besitzen. Sie schnitt in den Ergebnissen der SAVR ebenbürtig ab. Obwohl auch zu beachten ist, dass die TAVI-Therapierten im Allgemeinen eine ungünstigere Ausgangssituation besaßen. Insbesondere hinsichtlich das für die Sterblichkeit relevante Durchschnittalters. Patienten mit TAVI (81.2 ± 6.2 Jahre) waren im Durchschnitt fast 5 Jahre älter, im Vergleich zu Patienten die eine Operation (76.1 ± 5.3 Jahre) erhielten.

5.3.1 Limitationen

Als erste Limitation ist die Heterogenität zu erwähnen, die in einigen Resultaten festgestellt wurde (Tbl. 8.2.11). Die unterschiedliche Anzahl an Patienten-Charakteristika und verschiedene Definitionen ist ein potenzieller Grund für die Variabilität zwischen den Studien und hat Einfluss auf das Ergebnis.

Von den, in unsere Metaanalyse eingeschlossenen Studien, berichteten lediglich nur 16 zum Beispiel von Einschlusskriterien für Patienten oder erwähnten detailliert, welche Tests an den Patienten durchgeführt wurden, damit sie in die jeweilige Studie aufgenommen werden konnten (Tbl. 8.2.22). Den weiteren Acht konnte man diesbezüglich keine Information entnehmen. In neun Studien wurde die schwergradige Aortenklappenstenose mit einer Aortenklappen-Öffnungsfläche von <1cm² definiert. In einer Studie sogar mit einer Fläche von <0,9cm² (Greason, Mathew et al. 2014) und in weiteren Dreien als unter <0,8cm². Die verbliebenen elf Studien hatte dazu keine Einschränkung. Des Weiteren gab es auch Variablen in weiteren Daten, wie in der maximalen Strömungsgeschwindigkeit. In sechs Studien stellte sie ab 4 m/s eine schwergradige AS dar. In einer Studie (Dewey, Brown et al. 2008) allerdings schon bereits ab 3,5 m/s. Wiederum 17 weitere Studien lieferten dazu keine Datenlage. Auch in der Altersbegrenzung gab es deutliche Unterschiede. Vier Arbeiten schlossen Patienten ab einem Alter von 75 Jahren ein und zwei erst ab dem 80. Lebensjahr.

Zehn Studien wurden in unsere Analyse aufgenommen, welche auch die medikamentöse Behandlung beinhalteten. Aber nur drei berichteten darüber welche Medikamente für die Therapie im Allgemeinen verwendet wurden. Eine antithrombotische oder antihypertensive Therapie, wie auch Statine und Diuretika kamen bei bestimmten Beschwerden zum Einsatz. Aber es ist nicht ersichtlich welche Präparate im Einzelnen den Patienten verabreicht wurden.

Nur eine Studie (Pilgrim, Englberger et al. 2015) listet Acetylsalicylsäure und Clopidogrel auf. In manchen Fällen wurde neben der MT, zum größten Teil palliativ, eine Ballonvalvuloplastie durchgeführt. Im Bereich der Transkatheter-Aortenklappenimplantation berichteten zwei Studien (Nuis, Dager et al. 2012, Amonn, Stortecky et al. 2013), dass vor einem Klappenersatz eine Vavuloplastie bei bestimmten Patienten in Frage kam.

Zusätzlich gibt es Lücken in der Beschreibung zu der Anwendung der Transkatheter-Aortenklappenimplantation. In zwei Studie ist es unklar, welcher Gefäßzugang für die Methode verwendet wurde (Piazza, Kalesan et al. 2013, Adams, Popma et al. 2014) und in einer von diesen ist auch nicht bekannt, welche Klappen zum Einsatz kamen. In vielen Weiteren sind die angewandten Zahlen der bestimmten Methode oft nicht dokumentiert.

Acht Arbeiten sammelten ihre Daten in mehreren Zentren und haben demzufolge zum Teil auch eine größere Fallzahl an Probanden und mehr Aussagekraft als unizentrische Studien. Einige Defizite können auch am Studiendesign registriert werden. Drei von 22 Studien berichteten retrospektiv (Latib, Maisano et al. 2012, Amonn, Stortecky et al. 2013, Wilbring, Tugtekin et al. 2013). Diese könnte eine Ursache für verschiedene Fehlerquellen in der Datensammlung bilden.

Diese Gesamtheit an Unterschieden hat womöglich die Heterogenität gefördert. Diese Problematik könnte durch die Verwendung von mehr einheitlichen Gruppen an Patienten gelöst werden, würde jedoch eine Selektionsbias verursachen.

Zum Schluss ist noch zu erwähnen, dass wir nur Studien verwendet haben, die in Deutsch, Englisch oder Türkisch verfasst wurden. Welches ebenfalls einen Einfluss an unseren Suchergebnissen hatte.

6 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Transkatheter-Aortenklappenimplantation der medikamentösen Therapie weitaus überlegen ist. Das konnten wir mit signifikanten Resultaten in unserer Metaanalyse belegen. Für das Überleben bei einer schweren und symptomatischen Aortenklappenstenose ist ein Klappenersatz durch eine Prothese von schwerwiegender Bedeutung. Die MT kommt lediglich als palliative Maßnahme zur Symptomlinderung in Frage.

Bei dem Vergleich der Methoden TAVI und SAVR haben wir festgestellt, dass die minimalinvasive Methode der offen-chirurgischen Operation im Hinblick auf die postprozedurale Sterblichkeitsrate durchaus nicht unterlegen ist. Das zeigte sich sowohl in den Kurzzeitergebnissen von einem Monat, als auch in den Langzeitresultaten von einem Jahr und von 2 Jahren.

weiteren Einen Schwerpunkt unserer Analyse bildete die Untersuchung der Patientencharakteristika. Dabei stellten wir fest, dass das Durchschnittsalter der Patienten große Relevanz gegenüber der Sterblichkeitsrate besitzt. Je älter der Betroffene ist, umso schlechter ist seine Überlebenschance nach einem Klappenersatz. Die TAVI-Therapierten waren im Vergleich zu den operativ Versorgten im Mittel fast 5 Jahre älter und besaßen damit von Grund auf eine schlechtere Ausgangssituation. Außerdem waren sie von mehr Begleiterkrankungen betroffen und wurden in diversen Risikostratifizierungsmodellen deutlich schlechter eingestuft als die Vergleichsgruppe mit SAVR.

Aktuelle Studienlage

In unsere Metaanalyse schlossen wir zutreffende Studien ein, die bis Dezember 2014 veröffentlicht wurden. Dabei handelte es sich, insbesondere in den RCTs, um operativ als Hochrisiko eingestufte Patienten. Die TAVI kam zu diesem Zeitpunkt vor Allem bei älteren und komorbiden Betroffenen zum Einsatz. Heute bewegt sich die Fragestellung der Therapieentscheidung zwischen der TAVI und der SAVR immer mehr Richtung einem Patientenkollektiv, welches hinsichtlich des operativen Risikos als moderat oder sogar niedrig eingestuft wird. Auch in diesen Fällen konnte die Transkatheter-Aortenklappenimplantation mit der Operation überzeugend mithalten und zeigte sogar mit der Technik der TF-TAVI eine Überlegenheit. (Thyregod, Steinbruchel et al. 2015, Leon, Smith et al. 2016, Reardon, Van Mieghem et al. 2017)

Die häufigsten Probleme stellen nach einer minimal-invasiven Methode vaskuläre Ereignisse, Apoplex, paravalvuläre Regurgitation und die Notwendigkeit einer Schrittmacher-Implantation bei AV-Block 3. Grades dar. (Vahanian, Alfieri et al. 2013) Die Daten des AQUA-Institutes konnten belegen, dass durch einen rasanten Fortschritt eine signifikante Abnahme dieser Komplikationen zu beobachten ist. (Eggebrecht, Bestehorn et al. 2016)

In den vergangenen Jahren nahm nicht nur die Erfahrung der Operateure in dem Umgang mit TAVI zu. Der Klappenersatz wird heutzutage in spezialisierten Kliniken und von einem interdisziplinären Team durchgeführt. Des Weiteren werden gebesserte Hilfsmittel eingesetzt. So wurde die Größe des Kathetersystemes verkleinert. Hierdurch konnten weniger Gefäßkomplikationen erzielt werden. Die standardmäßige Bildgebung und die Entwicklung neuer Generationen von Klappen ermöglichen eine bessere Positionierung der Prothese. Allerdings überwiegten moderate bis schwere Insuffizienzen weiterhin mit dieser Therapiemethode im Vergleich zu der SAVR. (Eggebrecht, Bestehorn et al. 2016, Thourani, Kodali et al. 2016)

Trotz der positiven Erkenntnisse ist zu beachten, dass es sich bei dem kathetergestützten Prothesenersatz um eine relativ neue Methode handelt und insbesondere Langzeitdaten, auch in Hinblick auf die Haltbarkeit der Klappen, noch ausstehen. Sicherlich werden in den kommenden Jahren mehr randomisiert, kontrollierte Studien hinzukommen, die in diesem medizinischen Fachgebiet mehr Klarheit verschaffen.

7 Literatur- und Quellenverzeichnis

Adams, D. H., J. J. Popma and M. J. Reardon (2014). "Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis." N Engl J Med **371**(10): 967-968.

Agricola, E., M. Oppizzi, M. Pisani and A. Margonato (2004). "Stress echocardiography in heart failure." Cardiovasc Ultrasound **2**: 11.

Amonn, K., S. Stortecky, H. Brinks, B. Gahl, S. Windecker, P. Wenaweser, T. Carrel and C. Huber (2013). "Quality of life in high-risk patients: comparison of transcatheter aortic valve implantation with surgical aortic valve replacement." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **43**(1): 34-41; discussion 41-32. Ardehali, R., N. J. Leeper, A. M. Wilson and P. A. Heidenreich (2012). "The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on the progression of aortic sclerosis and mortality." <u>J Heart Valve Dis</u> **21**(3): 337-343.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. lung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. R. Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. T. Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker and J. L. Zamorano (2018). "[2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease]." Kardiol Pol **76**(1): 1-62.

Baumgartner, H., J. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, A. Evangelista, B. P. Griffin, B. lung, C. M. Otto, P. A. Pellikka and M. Quinones (2009). "Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice." <u>J Am Soc Echocardiogr</u> **22**(1): 1-23; quiz 101-102. Baumgartner, H. C., J. C.-C. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr. and C. M. Otto (2017). "Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography." <u>Eur Heart J Cardiovasc Imaging</u> **18**(3): 254-275.

Ben-Dor, I., D. Dvir, I. M. Barbash, P. Okubagzi, R. Torguson, Z. Xue, J. Lindsay, L. F. Satler, A. D. Pichard and R. Waksman (2012). "Outcomes of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk evaluated in a trial of transcatheter aortic valve implantation." Am J Cardiol 110(7): 1008-1014. Biondi-Zoccai, G., M. Peruzzi, A. Abbate, Z. M. Gertz, U. Benedetto, E. Tonelli, F. D'Ascenzo, A. Giordano, P. Agostoni and G. Frati (2014). "Network meta-analysis on the comparative effectiveness and safety of transcatheter aortic valve implantation with CoreValve or Sapien devices versus surgical replacement." Heart Lung Vessel 6(4): 232-243.

Bonow, R. O., A. S. Brown, L. D. Gillam, S. R. Kapadia, C. J. Kavinsky, B. R. Lindman, M. J. Mack and V. H. Thourani (2018). "ACC/AATS/AHA/ASE/EACTS/HVS/SCA/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2017 Appropriate use criteria for the treatment of patients with severe aortic stenosis." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **53**(2): 306-308y.

Bonow, R. O., B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon, Jr., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah and J. S. Shanewise (2008). "2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." <u>Circulation</u> **118**(15): e523-661.

Braunwald, E. (1990). "On the natural history of severe aortic stenosis." <u>J Am Coll Cardiol</u> **15**(5): 1018-1020.

Cao, C., S. C. Ang, P. Indraratna, C. Manganas, P. Bannon, D. Black, D. Tian and T. D. Yan (2013). "Systematic review and meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis." <u>Ann Cardiothorac Surg</u> **2**(1): 10-23. Carabello, B. A. and W. J. Paulus (2009). "Aortic stenosis." <u>Lancet</u> **373**(9667): 956-966. Conradi, L., M. Seiffert, H. Treede, M. Silaschi, S. Baldus, J. Schirmer, J. F. Kersten, T. Meinertz and H. Reichenspurner (2012). "Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve

replacement: a propensity score analysis in patients at high surgical risk." J Thorac Cardiovasc Surg **143**(1): 64-71.

Cowell, S. J., D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge and N. A. Boon (2005). "A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis." <u>N Engl J Med</u> **352**(23): 2389-2397.

Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde and M. B. Leon (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." <u>Circulation</u> **106**(24): 3006-3008. Cribier, A., H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, D. Nercolini, S. Tapiero, P. Y. Litzler, J. P. Bessou and V. Babaliaros (2006). "Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience." <u>J Am Coll</u> Cardiol **47**(6): 1214-1223.

Cribier, A., T. Savin, N. Saoudi, P. Behar, P. Rocha, R. Mechmeche, J. Berland and B. Letac (1986). "[Percutaneous transluminal aortic valvuloplasty using a balloon catheter. A new therapeutic option in aortic stenosis in the elderly]." <u>Arch Mal Coeur Vaiss</u> **79**(12): 1678-1686.

D'Errigo, P., M. Barbanti, M. Ranucci, F. Onorati, R. D. Covello, S. Rosato, C. Tamburino, F. Santini, G. Santoro and F. Seccareccia (2013). "Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: results from an intermediate risk propensity-matched population of the Italian OBSERVANT study." Int J Cardiol 167(5): 1945-1952.

Dal-Bianco, J. P., B. K. Khandheria, F. Mookadam, F. Gentile and P. P. Sengupta (2008). "Management of asymptomatic severe aortic stenosis." <u>J Am Coll Cardiol</u> **52**(16): 1279-1292.

Daniel, W. G., H. Baumgartner, C. Gohlke-Barwolf, P. Hanrath, D. Horstkotte, K. C. Koch, A. Mugge, H. J. Schafers and F. A. Flachskampf (2006). "[Aortic stenosis]." <u>Clin Res Cardiol</u> **95**(11): 620-641. DerSimonian, R. and N. Laird (1986). "Meta-analysis in clinical trials." <u>Control Clin Trials</u> **7**(3): 177-188. Dewey, T. M., D. L. Brown, T. S. Das, W. H. Ryan, J. E. Fowler, S. D. Hoffman, S. L. Prince, M. A. Herbert, D. Culica and M. J. Mack (2008). "High-risk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes." <u>Ann Thorac Surg</u> **86**(5): 1450-1456; discussion 1456-1457

Dubois, C., M. Coosemans, F. Rega, G. Poortmans, A. Belmans, T. Adriaenssens, M. C. Herregods, K. Goetschalckx, W. Desmet, S. Janssens, B. Meyns and P. Herijgers (2013). "Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment." Interact Cardiovasc Thorac Surg 17(3): 492-500.

Dvir, D., A. Sagie, E. Porat, A. Assali, Y. Shapira, H. Vaknin-Assa, G. Shafir, T. Bental, R. Nevzorov, A. Battler and R. Kornowski (2013). "Clinical profile and outcome of patients with severe aortic stenosis at high surgical risk: single-center prospective evaluation according to treatment assignment." Catheter Cardiovasc Interv 81(5): 871-881.

Dvir, D., R. Waksman, I. M. Barbash, S. K. Kodali, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, K. Xu, S. Minha, M. C. Alu, W. Y. Szeto, V. H. Thourani, R. Makkar, S. Kapadia, L. F. Satler, J. G. Webb, M. B. Leon and A. D. Pichard (2014). "Outcomes of patients with chronic lung disease and severe aortic stenosis treated with transcatheter versus surgical aortic valve replacement or standard therapy: insights from the PARTNER trial (placement of AoRTic TraNscatheter Valve)." J Am Coll Cardiol 63(3): 269-279. Eggebrecht, H., M. Bestehorn, M. Haude, A. Schmermund, K. Bestehorn, T. Voigtlander, K. H. Kuck and R. H. Mehta (2016). "Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation at hospitals with and without on-site cardiac surgery department: insights from the prospective German aortic valve replacement quality assurance registry (AQUA) in 17 919 patients." Eur Heart J 37(28): 2240-2248.

Egger, M., G. Davey Smith, M. Schneider and C. Minder (1997). "Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test." <u>Bmj</u> **315**(7109): 629-634.

Eveborn, G. W., H. Schirmer, G. Heggelund, P. Lunde and K. Rasmussen (2013). "The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromso study." <u>Heart</u> **99**(6): 396-400.

Falk, V., H. Baumgartner, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. lung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. R. Munoz, R. Rosenhek, J. Sjogren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker and J. L. Zamorano (2017). "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **52**(4): 616-664.

Flachskampf, F. A. and W. G. Daniel (2004). "[Aortic valve stenosis]." <u>Internist (Berl)</u> **45**(11): 1281-1290; quiz 1291-1282.

Greason, K. L., V. Mathew, R. M. Suri, D. R. Holmes, C. S. Rihal, T. McAndrew, K. Xu, M. Mack, J. G. Webb, A. Pichard, M. Williams, M. B. Leon, L. Svensson, V. Thourani and C. R. Smith (2014). "Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in patients with prior coronary artery bypass graft operation: a PARTNER trial subgroup analysis." <u>Ann Thorac Surg</u> **98**(1): 1-7; discussion 7-8. Herrmann, H. C., P. Pibarot, I. Hueter, Z. M. Gertz, W. J. Stewart, S. Kapadia, E. M. Tuzcu, V. Babaliaros, V. Thourani, W. Y. Szeto, J. E. Bavaria, S. Kodali, R. T. Hahn, M. Williams, D. C. Miller, P. S. Douglas and M. B. Leon (2013). "Predictors of mortality and outcomes of therapy in low-flow severe aortic stenosis: a Placement of Aortic Transcatheter Valves (PARTNER) trial analysis." <u>Circulation</u> **127**(23): 2316-2326.

Im, E., M. K. Hong, Y. G. Ko, D. H. Shin, J. S. Kim, B. K. Kim, D. Choi, C. Y. Shim, H. J. Chang, J. K. Shim, Y. L. Kwak, S. Lee, B. C. Chang and Y. Jang (2013). "Comparison of early clinical outcomes following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement versus optimal medical therapy in patients older than 80 years with symptomatic severe aortic stenosis." Yonsei Med J 54(3): 596-602.

lung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaud and A. Vahanian (2003). "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." <u>Eur Heart J</u> **24**(13): 1231-1243.

Kapoor, J. R. and R. Kapoor (2009). "Aortic valve stenosis." <u>Lancet</u> **373**(9680): 2023; author reply 2023.

Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson and M. B. Leon (2012). "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." N Engl J Med 366(18): 1686-1695.

Latib, A., F. Maisano, L. Bertoldi, A. Giacomini, J. Shannon, M. Cioni, A. Ielasi, F. Figini, K. Tagaki, A. Franco, R. D. Covello, A. Grimaldi, P. Spagnolo, G. L. Buchannan, M. Carlino, A. Chieffo, M. Montorfano, O. Alfieri and A. Colombo (2012). "Transcatheter vs surgical aortic valve replacement in intermediate-surgical-risk patients with aortic stenosis: a propensity score-matched case-control study." Am Heart J **164**(6): 910-917.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu and J. G. Webb (2016). "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." N Engl J Med 374(17): 1609-1620.

Liberati, A., D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gotzsche, J. P. Ioannidis, M. Clarke, P. J. Devereaux, J. Kleijnen and D. Moher (2009). "The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration." J Clin Epidemiol 62(10): e1-34.

McCarthy, F. H., N. D. Desai, H. C. Herrmann, D. Kobrin, P. Vallabhajosyula, Z. Fox, R. Menon, J. G. Augoustides, J. S. Giri, S. Anwaruddin, R. H. Li, D. H. Jagasia, J. E. Bavaria and W. Y. Szeto (2014). "Aortic and mitral valve replacement versus transcatheter aortic valve replacement in propensity-matched patients." <u>Ann Thorac Surg</u> **98**(4): 1267-1273.

Metzler, B. and B. Winkler (2012). "SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease?" <u>Thromb Haemost</u> **108**(6): 1065-1071.

Michel, P., F. Roques and S. A. Nashef (2003). "Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients?" <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **23**(5): 684-687; discussion 687.

Minners, J., M. Allgeier, C. Gohlke-Baerwolf, R. P. Kienzle, F. J. Neumann and N. Jander (2008). "Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis." <u>Eur Heart J</u> **29**(8): 1043-1048.

Muneretto, C., G. Bisleri, A. Moggi, L. Di Bacco, M. Tespili, A. Repossini and M. Rambaldini (2015). "Treating the patients in the 'grey-zone' with aortic valve disease: a comparison among conventional surgery, sutureless valves and transcatheter aortic valve replacement." Interact Cardiovasc Thorac Surg **20**(1): 90-95.

Nashef, S. A., F. Roques, P. Michel, E. Gauducheau, S. Lemeshow and R. Salamon (1999). "European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE)." Eur J Cardiothorac Surg 16(1): 9-13. Nashef, S. A., F. Roques, L. D. Sharples, J. Nilsson, C. Smith, A. R. Goldstone and U. Lockowandt (2012). "EuroSCORE II." Eur J Cardiothorac Surg **41**(4): 734-744; discussion 744-735. Nielsen, H. H., K. E. Klaaborg, H. Nissen, K. Terp, P. E. Mortensen, B. J. Kjeldsen, C. J. Jakobsen, H. R. Andersen, H. Egeblad, L. R. Krusell, L. Thuesen and V. E. Hjortdal (2012). "A prospective, randomised trial of transapical transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement in operable elderly patients with aortic stenosis: the STACCATO trial." EuroIntervention 8(3): 383-389. Nishimura, R. A., B. A. Carabello, D. P. Faxon, M. D. Freed, B. W. Lytle, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, P. M. Shah, R. O. Bonow, B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon, Jr., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. E. Buller, M. A. Creager, S. M. Ettinger, H. M. Krumholz, F. G. Kushner, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, R. L. Page, L. G. Tarkington and C. W. Yancy, Jr. (2008). "ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons." Circulation 118(8): 887-896. Nkomo, V. T., J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott and M. Enriquez-Sarano (2006). "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." Lancet 368(9540): 1005-1011. Nuis, R. J., A. E. Dager, R. M. van der Boon, M. C. Jaimes, B. Caicedo, J. Fonseca, N. M. Van Mieghem, L. M. Benitez, J. P. Umana, W. W. O'Neill, E. de Marchena and P. P. de Jaegere (2012). "Patients with aortic stenosis referred for TAVI: treatment decision, in-hospital outcome and determinants of survival." Neth Heart J **20**(1): 16-23.

O'Brien, S. M., D. M. Shahian, G. Filardo, V. A. Ferraris, C. K. Haan, J. B. Rich, S. L. Normand, E. R. DeLong, C. M. Shewan, R. S. Dokholyan, E. D. Peterson, F. H. Edwards and R. P. Anderson (2009). "The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery." <u>Ann Thorac Surg</u> **88**(1 Suppl): S23-42.

Olszowska, M. (2011). "Pathogenesis and pathophysiology of aortic valve stenosis in adults." <u>Pol Arch Med Wewn</u> **121**(11): 409-413.

Orwat, S., G. Kaleschke, G. Kerckhoff, R. Radke and H. Baumgartner (2013). "Low flow, low gradient severe aortic stenosis: diagnosis, treatment and prognosis." <u>EuroIntervention</u> **9 Suppl**: S38-42. Osnabrugge, R. L., A. M. Speir, S. J. Head, C. E. Fonner, E. Fonner, A. P. Kappetein and J. B. Rich (2014). "Performance of EuroSCORE II in a large US database: implications for transcatheter aortic valve implantation." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **46**(3): 400-408; discussion 408.

Otto, C. M., B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh and D. S. Siscovick (1999). "Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly." N Engl J Med 341(3): 142-147.

Panchal, H. B., V. Ladia, S. Desai, T. Shah and V. Ramu (2013). "A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events following transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis." <u>Am J Cardiol</u> **112**(6): 850-860. Park, S. J., M. Enriquez-Sarano, S. A. Chang, J. O. Choi, S. C. Lee, S. W. Park, D. K. Kim, E. S. Jeon and J. K. Oh (2013). "Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis." <u>JACC Cardiovasc Imaging</u> **6**(2): 137-146.

Perk, J., G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, Z. Reiner, W. M. Verschuren, C. Albus, P. Benlian, G. Boysen, R. Cifkova, C. Deaton, S. Ebrahim, M. Fisher, G. Germano, R. Hobbs, A. Hoes, S. Karadeniz, A. Mezzani, E. Prescott, L. Ryden, M. Scherer, M. Syvanne, W. J. Scholte Op Reimer, C. Vrints, D. Wood, J. L. Zamorano and F. Zannad (2013). "[European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)]." G Ital Cardiol (Rome) 14(5): 328-392. Piazza, N., B. Kalesan, N. van Mieghem, S. Head, P. Wenaweser, T. P. Carrel, S. Bleiziffer, P. P. de Jaegere, B. Gahl, R. H. Anderson, A. P. Kappetein, R. Lange, P. W. Serruys, S. Windecker and P. Juni (2013). "A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients." JACC Cardiovasc Interv 6(5): 443-451.

Pibarot, P. and J. G. Dumesnil (2010). "Assessment of aortic stenosis severity: when the gradient does not fit with the valve area." <u>Heart</u> **96**(18): 1431-1433.

Pilgrim, T., L. Englberger, M. Rothenbuhler, S. Stortecky, O. Ceylan, C. J. O'Sullivan, C. Huber, F. Praz, L. Buellesfeld, B. Langhammer, B. Meier, P. Juni, T. Carrel, S. Windecker and P. Wenaweser (2015). "Long-term outcome of elderly patients with severe aortic stenosis as a function of treatment modality." <u>Heart</u> **101**(1): 30-36.

Rajamannan, N. M., B. Gersh and R. O. Bonow (2003). "Calcific aortic stenosis: from bench to the bedside--emerging clinical and cellular concepts." <u>Heart</u> **89**(7): 801-805.

Rajani, R., W. Buxton, P. Haworth, M. Z. Khawaja, M. Sohal, R. L. Brum, N. Hutchinson, A. de Belder, U. Trivedi and D. Hildick-Smith (2010). "Prognostic benefit of transcatheter aortic valve implantation compared with medical therapy in patients with inoperable aortic stenosis." <u>Catheter Cardiovasc Interv</u> **75**(7): 1121-1126.

Rajput, F. A. and R. Zeltser (2019). Aortic Valve Replacement. <u>StatPearls</u>. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.

Raval, J., V. Nagaraja, G. D. Eslick and A. R. Denniss (2014). "Transcatheter valve-in-valve implantation: a systematic review of literature." <u>Heart Lung Circ</u> **23**(11): 1020-1028.

Reardon, M. J., N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, N. S. Kleiman, L. Sondergaard, M. Mumtaz, D. H. Adams, G. M. Deeb, B. Maini, H. Gada, S. Chetcuti, T. Gleason, J. Heiser, R. Lange, W. Merhi, J. K. Oh, P. S. Olsen, N. Piazza, M. Williams, S. Windecker, S. J. Yakubov, E. Grube, R. Makkar, J. S. Lee, J. Conte, E. Vang, H. Nguyen, Y. Chang, A. S. Mugglin, P. W. Serruys and A. P. Kappetein (2017). "Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." N Engl J Med 376(14): 1321-1331.

Roques, F., P. Michel, A. R. Goldstone and S. A. Nashef (2003). "The logistic EuroSCORE." <u>Eur Heart J</u> **24**(9): 881-882.

Rosenhek, R., T. Binder, G. Porenta, I. Lang, G. Christ, M. Schemper, G. Maurer and H. Baumgartner (2000). "Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis." <u>N Engl J Med</u> **343**(9): 611-617.

Ross, J., Jr. and E. Braunwald (1968). "Aortic stenosis." Circulation 38(1 Suppl): 61-67.

Song, F., T. A. Sheldon, A. J. Sutton, K. R. Abrams and D. R. Jones (2001). "Methods for exploring heterogeneity in meta-analysis." <u>Eval Health Prof</u> **24**(2): 126-151.

Stewart, B. F., D. Siscovick, B. K. Lind, J. M. Gardin, J. S. Gottdiener, V. E. Smith, D. W. Kitzman and C. M. Otto (1997). "Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study." J Am Coll Cardiol **29**(3): 630-634.

Takagi, H., M. Niwa, Y. Mizuno, S. N. Goto and T. Umemoto (2013). "A meta-analysis of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement." <u>Ann Thorac Surg</u> **96**(2): 513-519. Tamburino, C., M. Barbanti, D. Capodanno, C. Mignosa, M. Gentile, P. Aruta, A. M. Pistritto, C. Bonanno, S. Bonura, A. Cadoni, S. Gulino, M. C. Di Pasqua, V. Cammalleri, M. Scarabelli, M. Mule, S. Imme, G. Del Campo and G. P. Ussia (2012). "Comparison of complications and outcomes to one year

of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis." <u>Am J Cardiol</u> **109**(10): 1487-1493.

Thourani, V. H., S. Kodali, R. R. Makkar, H. C. Herrmann, M. Williams, V. Babaliaros, R. Smalling, S. Lim, S. C. Malaisrie, S. Kapadia, W. Y. Szeto, K. L. Greason, D. Kereiakes, G. Ailawadi, B. K. Whisenant, C. Devireddy, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Pibarot, N. J. Weissman, W. A. Jaber, D. J. Cohen, R. Suri, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, J. G. Webb, J. W. Moses, M. J. Mack, D. C. Miller, C. R. Smith, M. C. Alu, R. Parvataneni, R. B. D'Agostino, Jr. and M. B. Leon (2016). "Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis." <u>Lancet</u> **387**(10034): 2218-2225.

Thyregod, H. G., D. A. Steinbruchel, N. Ihlemann, H. Nissen, B. J. Kjeldsen, P. Petursson, Y. Chang, O. W. Franzen, T. Engstrom, P. Clemmensen, P. B. Hansen, L. W. Andersen, P. S. Olsen and L. Sondergaard (2015). "Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial." J Am Coll Cardiol 65(20): 2184-2194.

Tribouilloy, C., F. Levy, D. Rusinaru, P. Gueret, H. Petit-Eisenmann, S. Baleynaud, Y. Jobic, C. Adams, B. Lelong, A. Pasquet, C. Chauvel, D. Metz, J. P. Quere and J. L. Monin (2009). "Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography." <u>J Am Coll Cardiol</u> **53**(20): 1865-1873.

Vahanian, A., O. Alfieri, F. Andreotti, M. J. Antunes, G. Baron-Esquivias, H. Baumgartner, M. A. Borger, T. P. Carrel, M. De Bonis, A. Evangelista, V. Falk, B. lung, P. Lancellotti, L. Pierard, S. Price, H. J. Schafers, G. Schuler, J. Stepinska, K. Swedberg, J. Takkenberg, U. O. Von Oppell, S. Windecker, J. L. Zamorano and M. Zembala (2013). "[Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)]." G Ital Cardiol (Rome">Ital Cardiol (Rome) 14(3): 167-214.

Vahanian, A., H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. lung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca and A. Wenink (2007). "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." <u>Eur Heart J</u> **28**(2): 230-268.

Varadarajan, P., N. Kapoor, R. C. Bansal and R. G. Pai (2006). "Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **30**(5): 722-727.

Walther, T., T. Dewey, M. A. Borger, J. Kempfert, A. Linke, R. Becht, V. Falk, G. Schuler, F. W. Mohr and M. Mack (2009). "Transapical aortic valve implantation: step by step." <u>Ann Thorac Surg</u> **87**(1): 276-283.

Wenaweser, P., T. Pilgrim, A. Kadner, C. Huber, S. Stortecky, L. Buellesfeld, A. A. Khattab, F. Meuli, N. Roth, B. Eberle, G. Erdos, H. Brinks, B. Kalesan, B. Meier, P. Juni, T. Carrel and S. Windecker (2011). "Clinical outcomes of patients with severe aortic stenosis at increased surgical risk according to treatment modality." J Am Coll Cardiol **58**(21): 2151-2162.

Wilbring, M., S. M. Tugtekin, K. Alexiou, G. Simonis, K. Matschke and U. Kappert (2013). "Transapical transcatheter aortic valve implantation vs conventional aortic valve replacement in high-risk patients with previous cardiac surgery: a propensity-score analysis." <u>Eur J Cardiothorac Surg</u> **44**(1): 42-47. Wu, Y. C., J. F. Zhang, W. F. Shen and Q. Zhao (2013). "Transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement for severe aortic stenosis: a meta analysis." <u>Chin Med J (Engl)</u> **126**(6): 1171-1177.

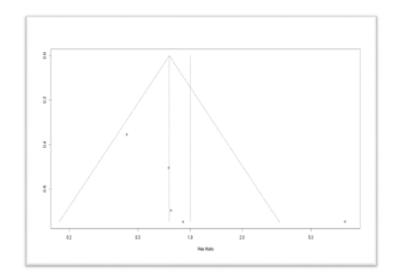
Yu, W. S., B. C. Chang, H. C. Joo, Y. G. Ko and S. Lee (2013). "Comparison of Early Clinical Results of Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in Symptomatic High Risk Severe Aortic Stenosis Patients." Korean J Thorac Cardiovasc Surg **46**(5): 346-352.

8 Anhang

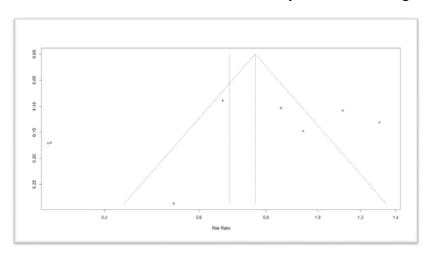
8.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Funnel Plot,1 month all-cause mortality: TAVR featuring MT	57
Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring MT	57
Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring MT	58
Funnel Plot, 1 month all-cause mortality: TAVR featuring SAVR	58
Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR	59
Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR	59
Flow of included studies	60
Forest Plot, Thirty-day mortality, TAVI-MT	61
Forest Plot, One-year mortality, TAVI-MT	61
Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-MT	62
Forest Plot, Thirty-day mortality, TAVI-SAVR	62
Forest Plot, One-year mortality, TAVI-SAVR	63
Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR	63
All-cause mortality: TAVR vs. SAVR vs. MT adjusted for age	64
Gesamtüberleben, Vergleich TAVI mit OP und MT	65
	Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring MT Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring MT Funnel Plot, 1 month all-cause mortality: TAVR featuring SAVR Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR Flow of included studies Forest Plot, Thirty-day mortality, TAVI-MT Forest Plot, One-year mortality, TAVI-MT Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR Forest Plot, One-year mortality, TAVI-SAVR Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR All-cause mortality: TAVR vs. SAVR vs. MT adjusted for age

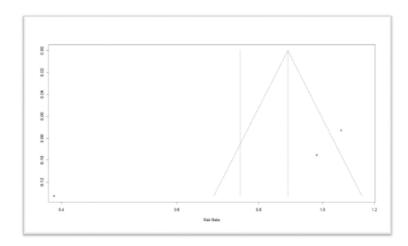
8.1.1 Funnel Plot, 1 month all-cause mortality: TAVR featuring MT



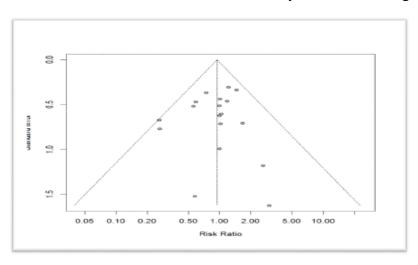
8.1.2 Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring MT



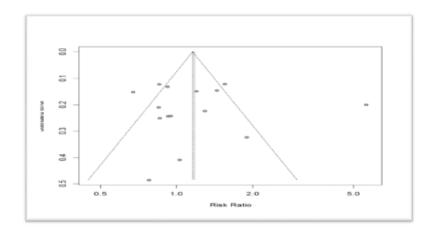
8.1.3 Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring MT



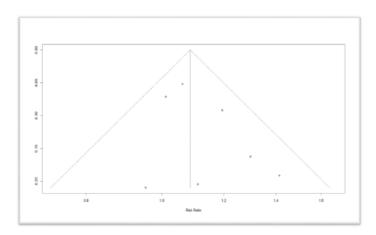
8.1.4 Funnel Plot, 1 month all-cause mortality: TAVR featuring SAVR



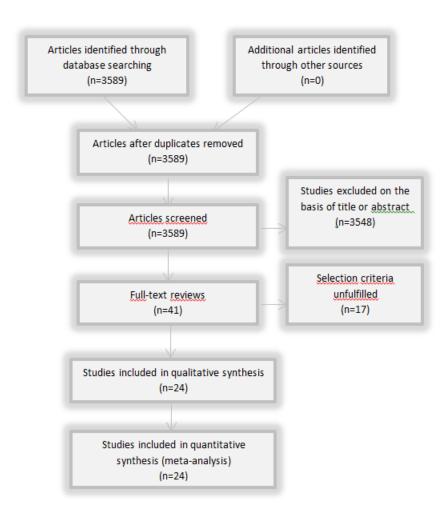
8.1.5 Funnel Plot, 12 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR



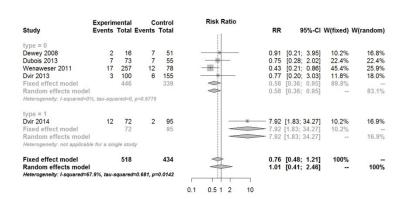
8.1.6 Funnel Plot, 24 months all-cause mortality: TAVR featuring SAVR



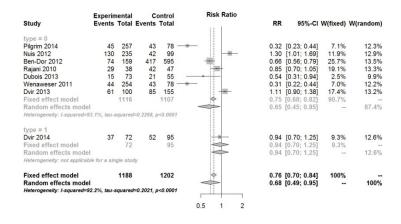
8.1.7 Flow of included studies



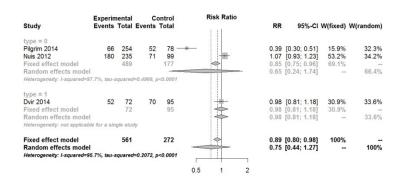
8.1.8 Forest Plot, Thirty-day mortality, TAVI-MT



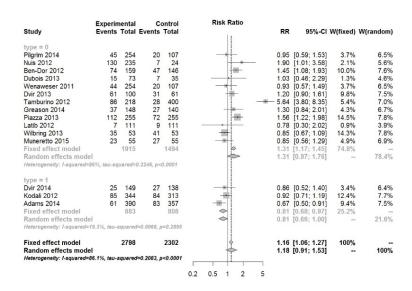
8.1.9 Forest Plot, One-year mortality, TAVI-MT



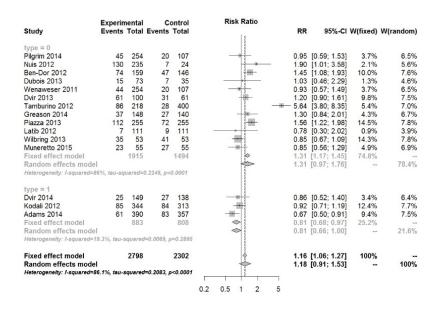
8.1.10 Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-MT



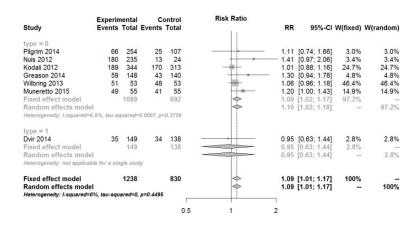
8.1.11 Forest Plot, Thirty-day mortality, TAVI-SAVR



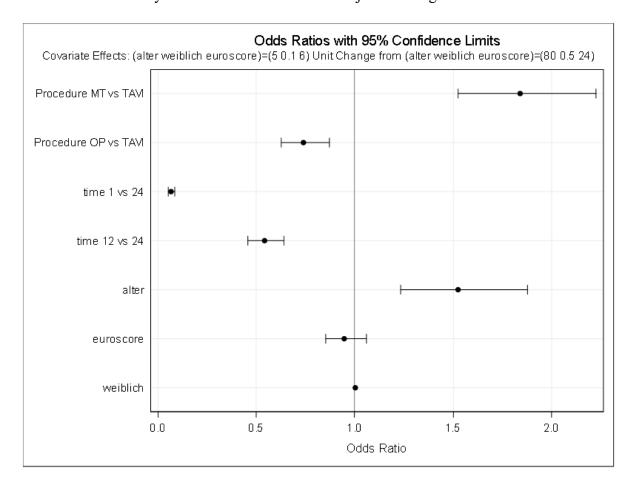
8.1.12 Forest Plot, One-year mortality, TAVI-SAVR



8.1.13 Forest Plot, Two-year mortality, TAVI-SAVR

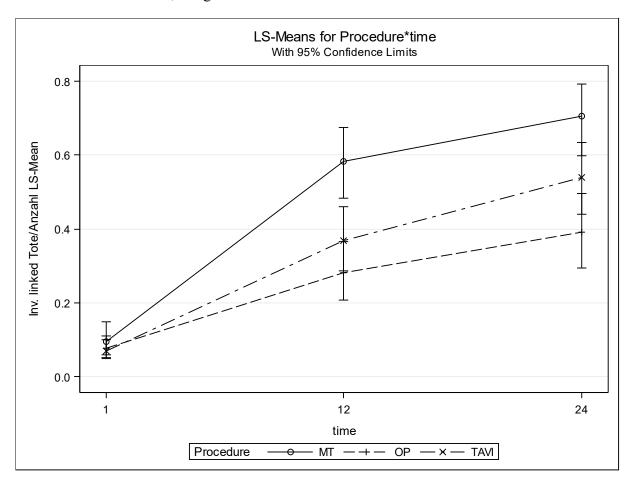


8.1.14 All-cause mortality: TAVR vs. SAVR vs. MT adjusted for age



Type III Tests of Fixed Effects										
Effect	Num DF	2011	F Value	Pr > F						
Procedure	2	60	32.27	<.0001						
time	2	60	331.93	<.0001						
Procedure*time	4	60	6.53	0.0002						
alter	1	60	16.17	0.0002						
euroscore	1	60	0.92	0.3405						
weiblich	1	60	2.57	0.1142						

8.1.15 Gesamtüberleben, Vergleich TAVI mit OP und MT



Procedure*time Least Squares Means

Procedure	time	Estimate	Standard Error	DF	t Value	<i>Pr</i> > <i>t</i>	Alpha	Lower	Upper	Mean	Standard Error Mean	Lower Mean	Upper Mean
MT	1	-2.2661	0.2613	63	-8.67	<.0001	0.05	-2.7882	-1.7440	0.09397	0.02224	0.05797	0.1488
MT	12	0.3284	0.1979	63	1.66	0.1020	0.05	-0.06703	0.7239	0.5814	0.04816	0.4832	0.6735
MT	24	0.8720	0.2356	63	3.70	0.0005	0.05	0.4013	1.3427	0.7052	0.04898	0.5990	0.7929
OP	1	-2.4942	0.2060	63	-12.11	<.0001	0.05	-2.9059	-2.0825	0.07627	0.01451	0.05186	0.1108
OP	12	-0.9414	0.1967	63	-4.79	<.0001	0.05	-1.3345	-0.5483	0.2806	0.03971	0.2084	0.3663
OP	24	-0.4431	0.2136	63	-2.07	0.0421	0.05	-0.8699	-0.01628	0.3910	0.05086	0.2953	0.4959
TAVI	1	-2.5906	0.2009	63	-12.89	<.0001	0.05	-2.9921	-2.1891	0.06975	0.01304	0.04778	0.1007
TAVI	12	-0.5351	0.1899	63	-2.82	0.0065	0.05	-0.9147	-0.1556	0.3693	0.04424	0.2860	0.4612
TAVI	24	0.1562	0.1982	63	0.79	0.4336	0.05	-0.2398	0.5521	0.5390	0.04924	0.4403	0.6346

8.2 Tabellenverzeichnis

		Seite
8.2.1	Preferred Items of Systematic Review an Meta-analyses (PRISMA) and	
	the Cochrane Collaboration	67
8.2.2	Search terms for database	68
8.2.3	Data definition	68
8.2.4	1 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR	69
8.2.5	1 month all-cause mortality: TAVI feat MT	69
8.2.6	12 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR	70
8.2.7	12 month all-cause mortality: TAVI feat MT	70
8.2.8	24 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR	70
8.2.9	24 month all-cause mortality: TAVI feat MT	71
8.2.10	Egger's regression test for asymmetry	71
8.2.11	Heterogeneity in the meta-analysis at 1, 12 and 24 months	
8.2.12	Quality Assessment for randomised controlled trials	71
8.2.13	Quality Assessment for observational studies;	
	Newcastle-Ottowa Scale (NOS)	72
8.2.14	Summary of studies comparing transcatheter aortic valve implantation,	
	surgical aortic valve replacement and medical treatment	74
8.2.15	The influence of different procedure (MT/ SAVR), time (1/12 month),	
	age, EuroScore and gender to Odds Ratio Estimates related to TAVR	75
8.2.16	Baseline characteristics of patients undergoing TAVI, SAVR and MT	75
8.2.17	Additiver EuroScore I -Risikoprofil	76
8.2.18	Risikogruppen des additiven EuroSCORE I	76
8.2.19	Logistischer EuroSCORE I	76
8.2.20	EuroSCORE II	77
8.2.21	Risikogruppen des logistischen EuroSCORE I und EuroSCORE II	77
8.2.22	Datenerfassung der Studien	78

8.2.1 Preferred Items of Systematic Review an Meta-analyses (PRISMA) and the Cochrane Collaboration

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	s
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	2
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	,
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	ý
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	•
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable included in the meta-analysis).	·r
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	i
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this war done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., 1°) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	•
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusion at each stage, ideally with a flow diagram.	s
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period and provide the citations.)
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16])	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval o identified research, reporting bias).	f
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders fo the systematic review.	r

doi:10.1371/journal.pmed.1000097.t001

	MEDLINE (via Cochrane Pubmed) Library		EMBASE			
Search terms	1.S	2.S	1.5	2.S	1.5	2.S
TAVI AND mortality	583	635	34	42	9	51
TAVR AND mortality	166	187	21	32	9	9
Comparison MT and TAVI AND mortality	48	51	-	-	-	-
Comparison MT and TAVR AND mortality	18	22	-	-	-	-
Comparison MT AND TAVI	86	91	-	-	-	-
Comparison MT AND TAVR	28	36	-	-	-	-
TAVI AND medical treatment	261	291	1	1	2	6
TAVR AND medical treatment	114	136	1	6	-	-
Medical Therapy AND TAVI	238	258	1	1	2	6
Medical Therapy AND TAVR	110	125	2	4	-	-
TAVI AND MT	1149	1238	1	1	-	3
TAVR AND MT	301	355		-	-	-
Total	3102	3425	61	87	22	75

8.2.3 Data definition

$RR = \frac{a}{a+c} : \frac{b}{b+d}$	Event:		
a+c b+d	Yes	No	Total
TAVI	а	b	N1 (a+d)
(Expostion Group)			
OP/MT	С	d	N2 (c+d)
(Control Group)			

8.2.4 1 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR										
		TAVI SAVR			SAVR					
	a	b	N1	С	d	N2				
Nuis 2012	20	215	235	2	22	24				
Dewey 2008	2	14	16	1	20	21				
Dvir 2014	7	142	149	11	127	138				
Dubois 2013	7	66	73	6	29	35				
Wenaweser 2011	17	240	257	7	100	107				
Dvir 2013	3	97	100	7	54	61				
Yu 2013	0	15	15	2	42	44				
Tamburino 2012	15	203	218	19	381	400				
Greason 2014	10	138	148	8	132	140				
Conradi 2012	7	75	82	7	75	82				
D'Errigo 2013	5	128	133	5	128	133				
Piazza 2013	22	233	255	18	237	255				
Latib 2012	2	109	111	2	109	111				
Amonn 2013	4	47	51	7	86	93				
Wilbring 2013	5	48	53	3	50	53				
Muneretto 2015	1	54	55	0	55	55				
McCarthy 2014	2	38	40	7	30	37				
Nielsen 2012	0	34	34	0	36	36				
Adams 2014	13	377	390	16	341	357				

8.2.5 1 month all-cause mortality: TAVI feat MT										
		TAVI			MT					
	а	b	N1	С	d	N2				
Dewey 2008	2	14	16	7	44	51				
Dvir 2014	12	60	72	2	93	95				
Dubois 2013	7	66	73	7	48	55				
Wenaweser 2011	17	240	257	12	66	78				
Dvir 2013	3	97	100	6	149	155				

8.2.6 12 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR										
		TAVI								
	а	b	N1	С	d	N2				
Pilgrim 2014	45	209	254	20	87	107				
Nuis 2012	130	105	235	7	17	24				
Ben-Door 2012	74	85	159	47	99	146				
Dvir 2014	25	124	149	27	111	138				
Dubois 2013	15	58	73	7	28	35				
Wenaweser 2011	44	210	254	20	87	107				
Dvir 2013	61	39	100	31	30	61				
Kodali 2012	85	259	344	84	229	313				
Tamburino 2012	86	132	218	28	372	400				
Greason 2014	37	111	148	27	113	140				
Piazza 2013	112	143	255	72	183	255				
Latib 2012	7	104	111	9	102	111				
Wilbring 2013	35	18	53	41	12	53				
Muneretto 2015	23	32	55	27	28	55				
Adams 2014	61	329	390	83	274	357				

8.2.7 12 month all-cause mortality: TAVI feat MT										
		TAVI			MT					
	a	b	N1	С	d	N2				
Pilgrim 2014	45	209	254	43	35	78				
Nuis 2012	130	105	235	42	57	99				
Ben-Dor 2012	74	85	159	417	178	595				
Rajani 2010	29	9	38	42	5	47				
Dvir 2014	37	35	72	52	43	95				
Dubois 2013	15	58	73	21	34	55				
Wenaweser 2011	44	210	254	43	35	78				
Dvir 2013	61	39	100	85	70	155				

8.2.8 24 month all-cause mortality: TAVI feat SAVR									
		TAVI							
	а	b	N1	С	d	N2			
Pilgrim 2014	66	188	254	25	82	107			
Nuis 2012	180	55	235	13	11	24			
Dvir 2014	35	114	149	34	104	138			
Kodali 2012	189	155	344	170	143	313			
Greason 2014	59	89	148	43	97	140			
Wilbring 2013	51	2	53	48	5	53			
Muneretto 2015	49	6	55	41	14	55			

8.2.9 24 month all-cause mortality: TAVI feat MT								
		TAVI		MT				
	а	b	N1	С	d	N2		
Pilgrim 2014	66	188	254	52	26	78		
Nuis 2012	180	55	235	71	28	99		
Dvir 2014	52	20	72	70	25	95		

8.2.10 Egger's	s regression tes	st for asymmet	ry						
	t	df	p-value	bias	se.bias	slope			
1. test	-0.7774	15	0.449	-0.4399201	0.5659045	0.1946609			
2. test	0.0972	12	0.9242	0.1938522	1.9953330	·			

^{1.}test, studies about 1 month all-cause mortality, TAVI feat SAVR; 2.test, studies about 12 month all-cause mortality, TAVI feat SAVR

8.2.11 Heterogeneity in the meta-analysis at 1, 12 and 24 months

Heterogeneity: 1 month				Heterogeneity: 12 months				Heterogeneity: 24 months			
Covariance Parameter Estimates				Covariance Parameter Estimates				Covariance Parameter Estimates			
Cov			Standard	Cov			Standard	Cov			Standard
Parm	Subject	Estimate	Error	Parm	Subject	Estimate	Error	Parm	Subject	Estimate	Error
Intercept	ID	0.1248	0.08601	Intercept	ID	0.8115	0.3141	Intercept	ID	1.4523	0.8137

8.2.12 Quality Assessment for The Cochrane Handbook			•	s V.5.10	
Aspects	Yu 2013	Dvir 2014	Kodali 2012	Adams 2014	Nielsen 2012
Sequence generation	Low	Low	Low		
Allocation sequence concealment	Low	Low	Low		
Blinding of participants and personnel	Unclear	Unclear	Unclear		
Blinding of outcome assessment	Unclear	Unclear	Unclear		
Incomplete outcome data	Low	Low	Low		
Selective outcome reporting	Low	Low	Low		

				Selec	rtion		Comr	parability		۵ .		
No.	Author	Year	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	Outcome 8.	9.	Total
Switz	zerland											
56	Pilgrim	2014	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Major stroke *	B *	60m A *	D	8 x *
26	Wenaweser	2011	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	30m A *	D	8 x *
34	Piazza	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	-	В *	12m A *	D	7 x *
36	Amonn	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	30m A *	D	8 x *
Italy												
30	Tamburino	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	12m A *	D	8 x *
33	D'Errigo	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	01m B	D	7 x *
35	Latib	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	12m A *	D	8 x *
38	Muneretto	2015	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	24m A *	D	8 x *
Gern	nany											
32	Conradi	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	06m B	D	7 x *
37	Wilbring	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	36m A *	D	8 x *
Asia	J						,					
19	Im	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	03m B	D	7 x *
27	Dvir	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	12m A *	D	8 x *
N. Ar	merica											
21	Ben-Dor	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Cox- analysis *	В *	12m A *	D	8 x *
23	Dewey	2008	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	-	В *	20m A *	D	7 x *
31	Greason	2014	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	24m A *	D	8 x *
39	McCarthy	2014	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	50m A *	D	8 x *
Othe												
20	Nuis	2012	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	24m A *	B * (1%)	9 x *
22	Rajani	2010	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	-	В *	18m A *	D ` ´	7 x *
25	Dubois	2013	A *	A *	A *	A *	All-cause mortality *	Clinical outcomes *	В *	12m A *	D	8 x ±

Comparability, Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis; No., Reference number; Year, Year of publication; 1., Representativness of the exposed cohort; 2., Selection of the non exposed cohort; 3., Ascertainment of exposure; 4., Demonstration that outcome of interest was not present at start of study; 5., study controls for; 6., study controls for any additional factor; 7., Assessment of outcome; 8., Was follow up long enough for outcomes to occur; 9., Adequacy of follow up of cohorts

<u>No</u> .	First Author	Year of publication	Study period	Study Design	TAVR (n)	Edwards n (%)	Medtronic n (%)	Edwards XT n (%)	TF n (%)	TA n (%)	TS n (%)	TAX n (%)	SAVR (n)	MT (n)	Follow-up (months)
Switze	erland														
36	<u>Amonn</u>	2013	2007 - 2010	OS	51	51 (100%)	0	0	0	51 (100%)	0	0	93	0	30
34	Piazza	2013	2006 - 2010	OS	255	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	255	0	12
56	Pilgrim	2014	2007 - 2009	OS	257	U (NR)	U (NR)	0	U (NR)	U (NR)	U (NR)	0	107	78	60
26	Wenaweser	2011	2007 - 2010	OS	257	U (NR)	U (NR)	0	198 (45%)	55 (12%)	4 (1%)	0	107	78	30
Italy															
33	D'Errigo	2013	2010 - NR	OS	133	0	U (NR)	U (NR)	U (NR)	U (NR)	U (NR)	0	133	0	11
35	<u>Latib</u>	2012	2007 - 2011	OS	111	30 (27%)	41 (37%)	40 (36%)	111 (100%)	0	0	0	111	0	12
38	Muneretto	2015	2010 - 2013	OS	55	0	55 (100%)	0	55 (100%)	0	0	0	55	0	24
30	<u>Tamburino</u>	2012	2005 - 2011	OS	218	0	194 (89%)	24 (11%)	214 (97%)	0	4 (2%)	0	400	0	12
Germ	•														
32	Conradi	2012	2009 - 2010	OS	82	82 (100%)	0	0	22 (27%)	60 (73%)	0	0	82	0	6
37	Wilbring	2013	2008 - NR	OS	53	53 (100%)	0	0	0	53 (100%)	0	0	53	0	36
Asia															
27	Dvir	2013	2008 - 2011	OS	100	U (NR)	0	U (NR)	66 (66%)	23 (23%)	0	11 (11%)	61	155	12
19	Im	2013	NR	OS	10	0	10 (100%)	0	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0	14	42	3
28	Yu	2013	2008 - 2012	RCT	15	0	15 (100%)	0	12 (80%)	2 (13%)	1 (7%)	0	44	0	1
N. Am	~~~~														
41	Adams	2014	2011 - 2012	RCT	390	0	390 (100%)	0	323 (83%)	NR	NR	0	357	0	12
21	Ben-Dor	2012	2007 - 2011	os	159	159 (100%)	0	0	U (NR)	0	U (NR)	0	146	595	12
23	Dewey	2008	2005 - 2007	OS	16	0	16 (100%)	0	U (NR)	U (NR)	0	0	21	51	20
24	Dvir	2014	NR	RCT	149	NR	NR	NR	103 (69%)	46 (31%)	0	0	138	0	24
24	Dvir	2014	NR	RCT	72	NR	NR	NR	72 (100%)	0	0	0	0	95	24
31	Greason	2014	NR	OS	148	NR	NR	NR	97 (66%)	51 (34%)	0	0	140	0	24
29	Kodali	2012	NR	RCT	344	344 (100%)	0	0	240 (70%)	104 (30%)	0	0	313	0	36
39	McCarthy	2014	2002 - 2012	OS	40	40 (100%)	0	0	24 (60%)	16 (40%)	0	0	40	0	50
Other	~	2012	2000 2011	00	70	11 (AID)	0	LL (NID)	27 /540/\	25 (400/)		0	25		10
25	Dubois	2013	2008 - 2011	OS	73	U (NR)	0	U (NR)	37 (51%)	36 (49%)	0	0	35	55	12
40	Nielsen	2012	2008 - 2011	RCT	34	34 (100%)	0	0	0	34 (100%)	0 7 (20()	0	36	0	1
20	Nuis	2012	2005 - 2011	os	235	0	235 (100%)	0	228 (97%)	0	7 (3%)	0	24	99	24
22	Rajani	2010	2007 - 2009	OS	38	0	38 (100%)	0	U (NR)	0	U (NR)	0	0	47	18

TAVR, transcatheter aortic valve implantation; Edwards, Edwards-Sapien (Edwards Lifesciences, Irvine, CA); Medtronic, Medtronic CoreValve (Medtronic Inc., Minneapolis, MN); Edwards XT, Edwards-Sapien XT (Edwards Lifescience Irvine, CA); TF, transfemoral; TA, transapical; TS, transaubclavian; TAX, transaxillary; SAVR, surgical aortic valve replacement; MT, medical treatment; RCT, randomized controlled trial; OS, observational study; U, used in study; NR, not reported

8.2.15 The influence of different procedure (MT/SAVR), time (1/12 month), age, EuroSCORE and gender to Odds Ratio Estimates related to TAVR

	_		_			_		_				95 Confid	dence
Procedure	lime	Age	Euroscore	Female	Procedure	_I ime	_Age	_Euroscore	_Female	Estimate	DF	Lim	iits
MT		80	24	0.5	TAVR		80	24	0.5	1.861	62	1.539	2.250
OP		80	24	0.5	TAVR		80	24	0.5	0.816	62	0.699	0.953
	1	80	24	0.5		24	80	24	0.5	0.067	62	0.054	0.084
	12	80	24	0.5		24	80	24	0.5	0.549	62	0.465	0.649
		85	24	0.5			80	24	0.5	1.544	62	1.254	1.900
		80	30	0.5			80	24	0.5	0.999	62	0.898	1.112
		80	24	0.6			80	24	0.5	1.001	62	1.000	1.003

	TAVI n=3300		SAVR n=2760		MT n=1296		p value
Clinical variables:							
Age (years), mean±SD	81.2	6.2	76.1	5.3	82.2	7.3	0.28
Female, n (%)	1509/2956	51.1	1181/2447	48.3	704/1296	54.3	0.48
D.m., n (%)	801/2697	29.7	729/2309	31.6	343/1154	29.7	0.48
BMI (kg/m²), mean±SD	25.3	4.9	25.6	4.3	23.8	3.3	0.36
Hypertension, n (%)	1859/2314	80.3	1498/1903	78.7	928/1154	80.4	0.34
PVD, n (%)	724/2850	25.4	499/2350	21.23	318/1249	25.5	0.32
Prior MI, n (%)	415/1959	21.2	263/1592	16.5	88/404	21.8	0.31
NYHA class≥III, n (%)	1982/2810	70.5	1429/2342	61.0	767/1197	64.1	0.26
Atrial fibrillation, n(%)	534/1793	29.8	407/1418	28.7	97/352	27.6	0.35
COPD, n (%)	477/1674	28.5	337/1659	20.3	176/791	22.3	0.39
Art. disease, n (%)	1082/1832	59.1	860/1551	55.4	630/1020	61.8	0.28
Cerebrov. acc., n (%)	271/1180	23.0	169/1110	15.2	172/839	20.5	0.42
CABG, n (%)	546/1809	30.2	311/1425	21.8	256/957	26.8	0.02
Prior PCI, n (%)	564/1987	28.4	301/1496	20.1	74/405	18.3	0.31
Echocardiographic variables:							
Area (cm²), mean±SD	0.65	0.19	0.72	0.21	0.68	0.20	0.21
Pressure (mmHg), mean±SD	54.0	16.3	54.7	17.7	42.8	18.2	0.16
LVEF (%), mean±SD	53.4	11.7	54.1	12.6	50.7	14.6	0.25
Risk assessment:							
Log. EuroSCORE, mean±SD	23.5	13.3	17.2	8.7	25.2	13.8	0.28
STS score, mean±SD	8.3	3.8	6.5	3.4	8.6	4.3	0.22

TAVI, transcatheter aortic valve implantation; SAVR, surgical aortic valve replacement; MT, medical treatment; D.m., Diabetes mellitus; BMI, body mass index; PVD, peripheral vascular disease; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; Art.disease, Coronary artery disease; Cerebrov. acc., Old cerebrovascular accident; CABG, coronary artery bypass grafting; PCI, percutaneous coronary intervention; Pressure, Transvalvular mean pressure gradient; LVEF, left ventricular ejection fraction; Log.EuroSCORE, European Sytem for Cardiac Operative Risk Evaluation; STS, Society of Thoracic Surgeons

8.2.17 Additiver EuroScore I –Risikoprofil

	Parameter	Gewichtung
	Alter pro angefangener 5-Jahres-Spanne über 60	1
	Geschlecht weiblich	1
	COPD	1
ese	Periphere Atherosklerose	2
Anamnese	Neurologische Dysfunktion	2
Ana	Vorangegangene Herzoperation	3
	Serumkreatinin	2
	Floride Endokarditis	3
	Kritischer präoperativer Zustand	3
0	Instabile Angina	2
Kardiologie	Ejektionsfraktion 30-50%	1
diol	Ejektionsfraktion < 30%	3
Kar	Vorangegangener Herzinfarkt	2
	Pulmonal-arterielle Hypertonie	2
<u>_</u>	Notfalloperation	2
Operation	Andere große Herzoperation	2
per	Thorakale Herzchirurgie	3
0	Infarkt-VSD	4

8.2.18 Risikogruppen des additiven EuroSCORE I

Risiko	EuroSCORE I
Geringes Risiko	0-2 (Prozent) Punkte
Mittleres Risiko	3-5 (Prozent) Punkte
Hohes Risiko	> 6 (Prozent) Punkte

8.2.19 Logistische EuroSCORE I (euroscore.org)

Berechnete Mortalität =
$$\frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_1 X_{ij})}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_1 X_{ij})}}$$

8.2.20 EuroSCORE II

$$\text{Berechnete Mortalit"at} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_1 X_{ij})}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_1 X_{ij})}}$$

8.2.21 Risikogruppen des logistischen EuroSCORE I und EuroSCORE II

Risiko	EuroSCORE II
Geringes Risiko	bis 4%
Mittleres Risiko	4-9%
Hohes Risiko	> 9%

8.2.22 Datene	erfassung de	r Studien							
Studie	Zentren	Einschluss- kriterien	Area [cm2]	V max [m/s]	Druck [mmHg]	Alter [Jahre]	Studien- design	Medik.	Ballon
Amonn	Uni	Ungenau	-	-	-	-	R	-	Vor TAVI
Piazza	Multi(3)	Vorhanden	<1,0	>4.0	>40	-	Р	-	-
Pilgrim	Uni	Vorhanden	-	-	-	-	Р	Ja#	-
Wenaweser	Uni	Vorhanden	<1,0	-	>40	>80J	Р	Ja+	Mit MT/S
DÉrrigo	Multi	Vorhanden	<1,0	>4.0	>40	-	Р	-	-
Latib	Uni	Nein	-	-	-	-	R	-	Ja
Muneretto	Uni	Nein	-	-	-	-	Р	-	-
Tamburino	Multi(2)	Nein	-	-	-	-	Р	-	-
Conradi	Uni	Vorhanden	-	-	-	> 75J	Р	-	-
Wilbring	Uni	Vorhanden	-	-	-	> 75J	R	-	-
Dvir 2013	Uni	Vorhanden	<0.8	>4.0	>40	-	Р	Fehlt	Ja
Im	Uni	Vorhanden	<1.0	-	>40	>80J	Р	Fehlt	Ja
Yu	Uni	Nein	-	-	-	>75J	Р	-	-
Adams	Multi (45)	Vorhanden	<0.8	>4.0	>40	-	Р	-	-
Ben-Dor	Uni	Vorhanden	<1,0	-	>40	-	Р	Fehlt	Mit MT
Dewey	Uni	Vorhanden	<1,0	>3.5	-	-	Р	Fehlt	Mit MT
Dvir 2014	Multi	Nein	-	-	-	-	Р	Fehlt	-
Greason	Uni	Nein	< 0.9	-	-	-	Р	-	-
Kodali	Multi (25)	Vorhanden	<0.8	>4.0	>40	-	Р	-	-
McCarthy	Uni	Nein	-	-	-	-	Р	-	-
Dubois	Uni	Vorhanden	<1,0	>4.0	>40	-	Р	Fehlt	Mit MT
Nielsen	Multi(2)	Vorhanden	<1,0	-	-	>75J	Р	-	-
Nuis	Multi(3)	Nein	-	-	-	-	Р	Fehlt	Mit MT & vor T
Rajani	Uni	Vorhanden	<1,0	-	-	-	Р	Ja*	Mit MT

Area = Aortic Valve Area = Aortenklappenfläche, vmax= die maximale Strömungsgeschwindigkeit, Druck = Druckgradient an der Aortenklappe, Medik.= Medikamente, welche im medikamentösen Arm der Studie verwendet wurden, Ballon= Ballonvalvuloplastie, Uni=unizentrische Studie, Multi = Multizentrische Studie, R = retrospektiv, P = prospektiv, MT= medikamentöse Therapie, S = SAVR, T = TAVI

Verwendete Medikamente in der medikamentösen Gruppe:

#Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Orale Anti-Koagulation

⁺Antithrombotische Therapie, Antihypertensive Medikation, Statine, Diuretika (wie Digoxin)

^{*}Diuretische Therapie und Therapie gegen die Herzinsuffizienz

8.3 Danksagung

Für die Überlassung dieses Themas danke ich Herrn PD Dr. med. Friedhelm Küthe.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr.med.habil., MSc Applied Statistics Peter Schlattmann. Bei der Erstellung dieser Arbeit hat er mir durch seine zuverlässige Betreuung, seine Ratschläge und sein fachkundiges Wissen sehr geholfen und stand mir stets zur Seite.

Bezüglich des kardiologischen Fachwissens konnte ich mich jederzeit an Herrn PD Dr. Michel Noutsias wenden. Ich danke auch Ihm für seine Betreuung und für seine Hilfe bei der Veröffentlichung des Artikels in der Zeitschrift.

Die Zweitsicht der Arbeit wurde von Herrn Igor Porokhovnikov durchgeführt. Ihm danke ich für die fortwährende Motivation und die konstruktive Kritik.

Für die stetige Unterstützung im Studium und bei der Dissertation danke ich meinen Eltern Berrin und Ahmet Ilhan Ak und meinem Bruder Akcan Ak, der das Korrekturlesen der englischsprachigen Publikation übernahm.

Meine Dissertation widme ich meiner geliebten Oma Fr. Dr. med. Gisela Weber.

8.4 Curriculum vitae

8.5 Publikationen

2018 Ak A, Porokhovnikov I, Kuethe F, Schulze PC, Noutsias M,

Schlattmann P:

Transkatheter vs. Surgical aortic valve replacement and medical treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials.

Herz 2018 Jun; 43(4):325-337. doi: 10.1007/s00059-017-4562-

5. Epub 2017 Apr 27.

8.6 Bisher zitiert

8.6.1 Von folgenden Artikeln

Shen Y, Zhang H, Zhang L, Li H, Mao H, Pei Y, Jing Z, Lu Q:

Transcatheter aortic valve replacement with balloon-expandable valve: Analysis of initial experience in China. Herz. 2018 Dec;43(8):746-751. doi: 10.1007/s00059-017-

4622-x. Epub 2017 Dec 13.

2019 Rigopoulps AG, Klutt B, Matiakis M, Apostolou A, Mavrogeni

S, Noutsias M:

Systematic Review of PCR Proof of Parvovirus B19 Genomes in Endomycocardial Biopsies of Patients Presenting with

Myocarditis or Dilated Cardiomyopathy.

Viruses 2019 Jun 18;11(6). Pii: E566.doi: 10.3390/v11060566.

2019 Khan Mm, Lanctot KL, Fremes SE, Wijeysundera HC,

Radhakrishnan S, Gallagher D, Gandell D, Brenkel MC, Hazan

EL, Docteur NG, Hermann N:

The value of screening for cognition, depression, and frailty in

patients referred for TAVI.

Clin Interv Aging. 2019 May 8;14:841-848. doi:

10.2147/CIA.S201615. eCollection 2019.

8.6.2 In Büchern

2018 Chuong Ho and Charlene Argáez:

> Transcatheter Aortic Valve Implantation for Patients with Severe Aortic Stenosis at Various Levels of Surgical Risk: A Review of Clinical Effectiveness.CADTH Rapid Response Report: Peer Reviewed Summary with Critical Appraisal Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in

Health; 2018 Mar 19.

2019 InformedHealth.org

Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in

Health Care (IQWiG); 2006-.

Heart valve diseases: Treatments for heart valve disease.

Created: January 31, 2019; Next update: 2022

8.7 Eigenständigkeitserklärung

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät Friedrich-Schiller- Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Schlattmann, Dr. Noutsias, Igor Porokhovnikov,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.