

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vergleich der Prothesentypen SAPIEN 3 und Evolut R bei Patienten mit
transfemoraler Aortenklappen-Implantation im Hinblick auf peri- und postprozedurale
Ergebnisse

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

vorgelegt von

Lea Marie Dausmann
aus Rodalben

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
------------------------------	----------

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
------------------------------	------------

TABELLENVERZEICHNIS	V
----------------------------	----------

1 EINLEITUNG	- 1 -
---------------------	--------------

2 LITERATURDISKUSSION	- 4 -
------------------------------	--------------

2.1 AORTENKLAPPENSTENOSE	- 4 -
---------------------------------	--------------

2.1.1 SYMPTOMATIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER SYMPTOMATIK	- 4 -
--	-------

2.1.2 DIAGNOSTIK	- 6 -
------------------	-------

2.1.3 KLASSIFIKATION	- 7 -
----------------------	-------

2.1.4 THERAPIE	- 10 -
----------------	--------

2.2 AORTENKLAPPENINSUFFIZIENZ	- 12 -
--------------------------------------	---------------

2.2.1 SYMPTOMATIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER SYMPTOMATIK	- 12 -
--	--------

2.2.2 DIAGNOSTIK	- 13 -
------------------	--------

2.2.3 KLASSIFIKATION	- 13 -
----------------------	--------

2.2.4 THERAPIE	- 15 -
----------------	--------

3 TRANSKATHETER AORTENKLAPPENIMPLANTATION	- 15 -
--	---------------

3.1 GESCHICHTE DES MINIMALINVASIVEN AORTENKLAPPENERSATZES	- 15 -
--	---------------

3.2 ZUGANGSWEGE	- 16 -
------------------------	---------------

3.3 RISIKOSTRATIFIZIERUNG	- 17 -
----------------------------------	---------------

3.4 INDIKATIONEN UND KONTRAINDIKATIONEN	- 18 -
--	---------------

3.5 KOMPLIKATIONEN	- 19 -
---------------------------	---------------

4 MATERIAL UND METHODEN	- 23 -
--------------------------------	---------------

4.1 DATENERHEBUNG	- 23 -
--------------------------	---------------

4.2 PATIENTENKOLLEKTIV	- 23 -
-------------------------------	---------------

4.3 PRÄOPERATIVES MANAGEMENT	- 25 -
-------------------------------------	---------------

4.4 BILDGEBENDE DIAGNOSTIK	- 26 -
-----------------------------------	---------------

4.5 RISIKOMODELLE	- 30 -
--------------------------	---------------

4.6 AUSWAHL DER HERZKLAPPE	- 34 -
-----------------------------------	---------------

4.7 ABLAUF DER IMPLANTATION	- 38 -
------------------------------------	---------------

4.8 ENDPUNKTE	- 39 -
----------------------	---------------

4.9 STATISTIK	- 41 -
----------------------	---------------

5 ERGEBNISSE	- 41 -
---------------------	---------------

5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA	- 41 -
-------------------------------------	---------------

5.2 PROZEDURDATEN PERI- UND POSTOPERATIV	- 44 -
---	---------------

6	<u>DISKUSSION</u>	- 54 -
6.1	PATIENTENCHARAKTERISTIKA	- 54 -
6.2	PROZEDURASSOZIIERTE KOMPLIKATIONEN	- 56 -
6.3	ENDPUNKTE	- 61 -
7	<u>LIMITATIONEN</u>	- 64 -
8	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	- 64 -
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	- 68 -
10	<u>DANKSAGUNG</u>	- 81 -
11	<u>LEBENS LAUF</u>	- 82 -

Abkürzungsverzeichnis

ACC	= American College of Cardiology
ACE	= Angiotensin Converting Enzyme
ACT	= activated clotting time
ACVB	= Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AFC	= Arteria femoralis communis
AHA	= American Heart Association
AI	= Aortenklappeninsuffizienz
AKE	= Aortenklappenersatz
AKI	= akute Nierenschädigung
ANV	= akutes Nierenversagen
AÖF	= Aortenklappenöffnungsfläche
AS	= Aortenklappenstenose
ASE	= American Association of Echocardiography
AT ₁	= Angiotensin 1
BAV	= Ballon aortic valvuloplasty
BNP	= Brain natriuretic peptide
CCT	= Cranio Computer Tomographie
CPR	= Kardiopulmonale Reanimation
CT	= Computer Tomographie
EAE	= European Association of Echocardiography
ECS	= Emergent cardiac surgery
EKG	= Elektrokardiogramm
EROA	= Effective regurgitant orifice area
EuroSCORE	= European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
HTG	= Herz, Thorax, Gefäß
HZV	= Herzzeitvolumen
ICR	= Intercostalraum
KHK	= Koronare Herzkrankheit
KÖF	= Klappenöffnungsfläche
LVEF	= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MK	= Mitralklappe
MKE	= Mitralklappenersatz
MRT	= Magnet Resonanz Tomographie
MSCT	= Mehrschicht-Spiral-Computertomographie
NYHA	= New York Heart Association
PAVK	= Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PE	= Perikarderguss
PVL	= Paravalvuläre Leckage
RHK	= Rechtsherzkatheter
STS	= Society of Thoracic Surgeons
TAVI	= Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	= Transösophageale Echokardiographie (engl. Transesophageal Echocardiography)
TIA	= Transitorische ischämische Attacke
TTE	= Transthorakale Echokardiographie
VARC	= Valve academic research consortium

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Evolut R von Medtronic (29)	- 2 -
Abbildung 2: SAPIEN 3 von Edwards (31)	- 3 -
Abbildung 3: Druck – Volumen-Diagramm (37).....	- 4 -
Abbildung 4: Darstellung steigende Mortalität (38).....	- 5 -
Abbildung 5: Vorgehen zur Beurteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose modifiziert nach Baumgartner et al. (1).....	- 9 -
Abbildung 6: Aortenklappen (60)	- 11 -
Abbildung 7: Homograft (61)	- 11 -
Abbildung 8: Operation nach Ross (2)	- 11 -
Abbildung 9: historische TAVI (72)	- 16 -
Abbildung 10: Zugangswege (84).....	- 17 -
Abbildung 11: Guidelines der ESC 2017 (16).....	- 18 -
Abbildung 12: TAVI Implantation (74)	- 21 -
Abbildung 13: Patienten Population (3)	- 24 -
Abbildung 14: CW -Doppler	- 27 -
Abbildung 15: PW - Doppler	- 27 -
Abbildung 16: lange Achse parasternal im (LAX) im TTE	- 28 -
Abbildung 17: Kontinuitätsgleichung	- 28 -
Abbildung 18: Planimetrie in kurzer Achse parasternal	- 29 -
Abbildung 19: Kalzifikationsgrad des Aorten-Anulus modifiziert nach Marwan et al. :	- 30 -
Abbildung 20: Berechnung des log. EuroSCORE (121).....	- 31 -
Abbildung 21: Berechnung des log EuroSCORE II (121).....	- 33 -
Abbildung 22: Klappe mit Platzierungskatzeter und dem Ladesystem (122).	- 34 -
Abbildung 23: Anulusgröße und verfügbare Größen der CoreValve von Medtronic (123).	- 35 -
Abbildung 24: Comannder delivery System (124).	- 36 -
Abbildung 25: 3D Rekonstruktion der Beckenachse zur Beurteilung	- 37 -
Abbildung 26: CT – morphologisches Ausmessen der Beckengefäße	- 37 -
Abbildung 27: Verteilung der Prothesengröße	- 45 -
Abbildung 28: Das Auftreten von Komplikationen in Prozent	- 49 -
Abbildung 29: Schrittmacherimplantationen	- 51 -

Abbildung 30: NYHA Improvement nach Stadien Prä- und Postoperativ im Vergleich
.....- 53 -

Abbildung 31: Weiterentwicklung der SAPIEN von Edwards TAVI Prothesen (153)
.....- 59 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Echokardiografische Kriterien zur Einteilung des Schweregrades nach den Guidelines der EAE/ASE (1).....	- 8 -
Tabelle 2: Klassifikation der AI (64).....	- 14 -
Tabelle 3: Variablen des STS – Score (119).....	- 33 -
Tabelle 4: Risikobewertung	- 42 -
Tabelle 5: Baseline	- 43 -
Tabelle 6: Beurteilung nach Echokardiographie.....	- 44 -
Tabelle 7: Prozedurdaten	- 45 -
Tabelle 8: kombinierte Endpunkte	- 46 -
Tabelle 9: Einflussfaktoren auf die kombinierten Endpunkte.....	- 48 -
Tabelle 10: Komplikationen	- 50 -
Tabelle 11: Echokardiographische Daten.....	- 51 -
Tabelle 12: NYHA Improvement.....	- 52 -
Tabelle 13: NYHA Stadien Prä- und Postoperativ.....	- 53 -
Tabelle 14: Einflussfaktoren auf das NYHA Stadium nach 30 Tagen	- 54 -
Tabelle 15: Risikoscores im Vergleich (3, 109-111, 132-134).....	- 55 -

1 Einleitung

Das häufigste Herzvitium im Erwachsenenalter ist die Aortenklappenstenose (AS). Mit Abstand die häufigste Form ist die kalzifizierte AS, auch anatomische Normvarianten wie die bikuspidale Aortenklappe oder Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis begünstigen das Entstehen einer Aortenklappenstenose (3-5). Circa jeder dritte der über 65-jährigen weist eine Aortenklappensklerose, eine Vorstufe der kalzifizierten AS auf (6). Die Inzidenz der Aortenklappenstenose bei über 65-jährigen ist mit 2-9% wesentlich geringer (7-9). Die Kalzifikation ist ein aktiver Prozess, ähnlich der Atherosklerose. Hierbei kommt es zu einer Entzündungsreaktion auf dem Boden einer gestörten Endothelfunktion mit Lipideinlagerungen. Es ist also nicht überraschend, dass die Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht, Alter und Hypercholesterinämie mit denen der Atherosklerose übereinstimmen (10-12). Naheliegend war deshalb zu Beginn ein medikamentöser Therapieversuch mit Lipidsenkern. Statine werden bei anderen atherosklerotischen Erkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder der koronaren Herzkrankheit (KHK), mit dem Ziel das Voranschreiten zu verlangsamen eingesetzt. Zwei große randomisierte Studien scheiterten bei dem Versuch die Progression der AS mit Statinen aufzuhalten (12-14). Da es sich um eine mechanische Enge handelt, sind die Symptome medikamentös kaum beherrschbar und ein Aortenklappenersatz ist die einzige symptomverbessernde und lebensverlängernde Maßnahme (5). Als Goldstandard galt hier der offene chirurgische Aortenklappenersatz, für inoperable Patienten wurde ein minimalinvasives Verfahren die TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) entwickelt (15).

Die TAVI Prothesen und Einführsysteme unterliegen einer ständigen Weiterentwicklung, mit dem Ziel die Prozedur zu vereinfachen und mögliche Komplikationen zu vermeiden. Im Verlauf konnte die Indikation zur TAVI, somit auch auf Patienten mit hohem und mittlerem Operationsrisiko ausgeweitet werden (3, 16-20). Neue Daten zeigen inzwischen auch eine Nichtunterlegenheit bzw. ein Vorteil im Niedrigrisiko-Bereich (21, 22). Die aktuell weltweit am häufigsten verwendeten TAVI-Prothesen der zweiten und dritten Generation (Medtronic Evolut R, Edwards SAPIEN 3) bieten gegenüber ihren jeweiligen Vorgänger-Prothesen verschiedene Neuerungen und führen dadurch zu besseren Implantationsergebnissen (3, 23-25).

Die Weiterentwicklung von Medtronic, vom Corevalve Systems zur Evolut R Prothese (Abbildung 1), ermöglichte erstmals Patienten mit großer Herz Anatomie (Anulusgröße bis 30mm) mit Hilfe einer TAVI Prothese zu behandeln (26). Die drei Schweineperikardsegel sind auf einen Nitinolrahmen aufgezogen. Mit Hilfe der Nickel-Titan Legierung springt die Klappe nach Freisetzung in ihre Ursprungsform zurück. Der Rahmen bietet drei unterschiedliche Kraftebenen. Die unterste Ebene dient als Anker und übt somit die größte Kraft auf den Aortenklappenanulus aus. Der mittlere taillierte Teil spannt die Klappensegel auf, die Taillierung soll ein Verlegen der Koronarostien verhindern. Die Ausrichtung der Klappe erfolgt anhand der oberen Ebene (27). Des Weiteren verfügt das neue Einführsystem über eine InLine™ Schleuse, somit lässt sich ein sehr schmales Profil erreichen (28).



Abbildung 1: Evolut R von Medtronic (29)

Die ballon-expandierbare SAPIEN 3 – Klappe (Abbildung 2) wurde mit einem äußeren Saum versehen, um paravalvuläre Lecks zu minimieren. Zusätzlich kann die SAPIEN 3 besonders klein gefaltet werden und somit als erste TAVI – Prothese über eine 14-French-Einführschleuse mit schmalem Profil platziert werden (23). Die drei Rinderperikardsegel sind auf einem Kobald-Chrom Rahmen aufgebracht, welcher mittels Ballon entfaltet wird (30). Die geringe Rahmenhöhe der SAPIEN 3 – Klappe bietet den Vorteil, dass sie unterhalb der Koronarostienebene bleibt. Eine spätere Koronarintervention wird also durch die Prothese nicht erschwert (27).



Abbildung 2: SAPIEN 3 von Edwards (31)

In den aktuellsten randomisierten Studien beider Prothesen bei Niedrig-Risiko Patienten (PARTNER 3-Studie, Evolut Low Risk Trial) konnte gezeigt werden, dass die TAVI hinsichtlich Mortalität, Schlaganfall und Rehospitalisierung dem offenen Aortenklappenersatz (AKE) gleichwertig bzw. überlegen ist. Auch Komplikationen wie Blutungen, Nierenversagen oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern treten bei der TAVI signifikant seltener auf. Mögliche Schwachpunkte liegen weiterhin bei paravalvulären Insuffizienzen und nötigen postoperativen Schrittmacherimplantationen (21, 22, 32, 33).

Die folgende retrospektive Analyse soll die Unterschiede, bezüglich intra- und postoperativer Ergebnisse, sowie die Komplikationen in den ersten 30 Tagen, der beiden Prothesen Evolut R und SAPIEN 3 im Vergleich aufzeigen. Zudem sind Daten der hier vorliegenden Studie bereits im Paper: „Long-Term Outcome with New Generation Prosthesis in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement“ durch Tamm et al publiziert (3).

2 Literaturdiskussion

2.1 Aortenklappenstenose

2.1.1 Symptomatik und Pathophysiologie der Symptomatik

AS bleiben in den meisten Fällen lange klinisch inapparent, Symptome treten häufig erst nach Abnahme des Herzzeitvolumen (HZV) in Erscheinung. Der steigende systolische Druck wird gemäß Laplace – Gesetz durch Hypertrophie des linken Ventrikels kompensiert. Das Volumen des linken Ventrikels ändert sich dabei nicht, wodurch das HZV lange konstant bleibt. Im Verlauf bedingt die Hypertrophie eine zunehmende Fibrosierung. Die abnehmende Elastizität führt wie in Abbildung 3 zu erkennen, zu einer gestörten Relaxierung, was ein geringeres Füllungsvolumen resultieren lässt. Die unter körperlicher Belastung verkürzte Diastole vermindert das Füllungsvolumen zusätzlich. Es zeigt sich zunächst die Symptomatik einer Belastungsintoleranz (34-36).

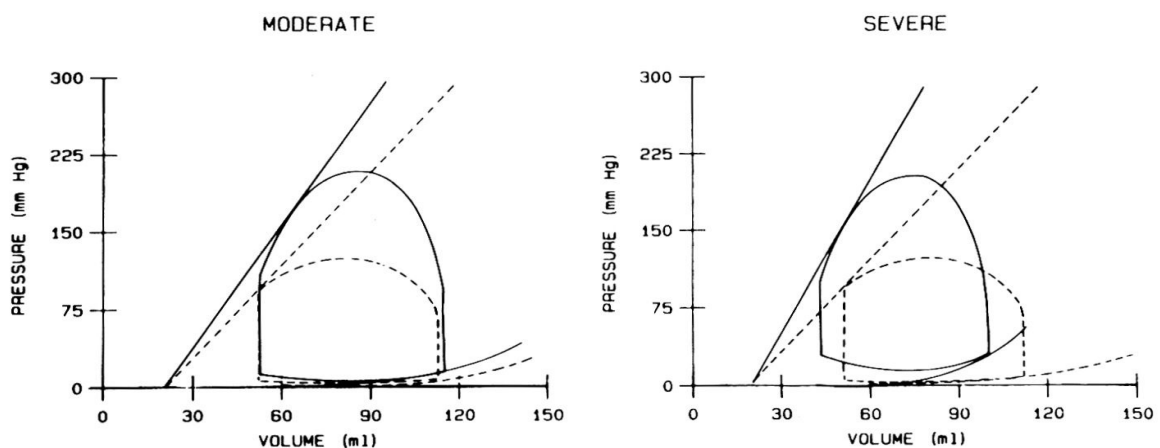


Abbildung 3: Druck – Volumen-Diagramm: links die kompensierte moderate AS, rechts die schwere AS, gestrichelt jeweils zum Gesunden Druck – Volumen – Diagramm (37).

Mit Eintritt der ersten Symptome steigt die Mortalität rapide, wie in Abbildung 4 zu erkennen (38). Unbehandelt beträgt sie jährlich 25%. Das durchschnittliche Überleben mit einer symptomatischen AS beträgt 2-3 Jahre (39, 40).

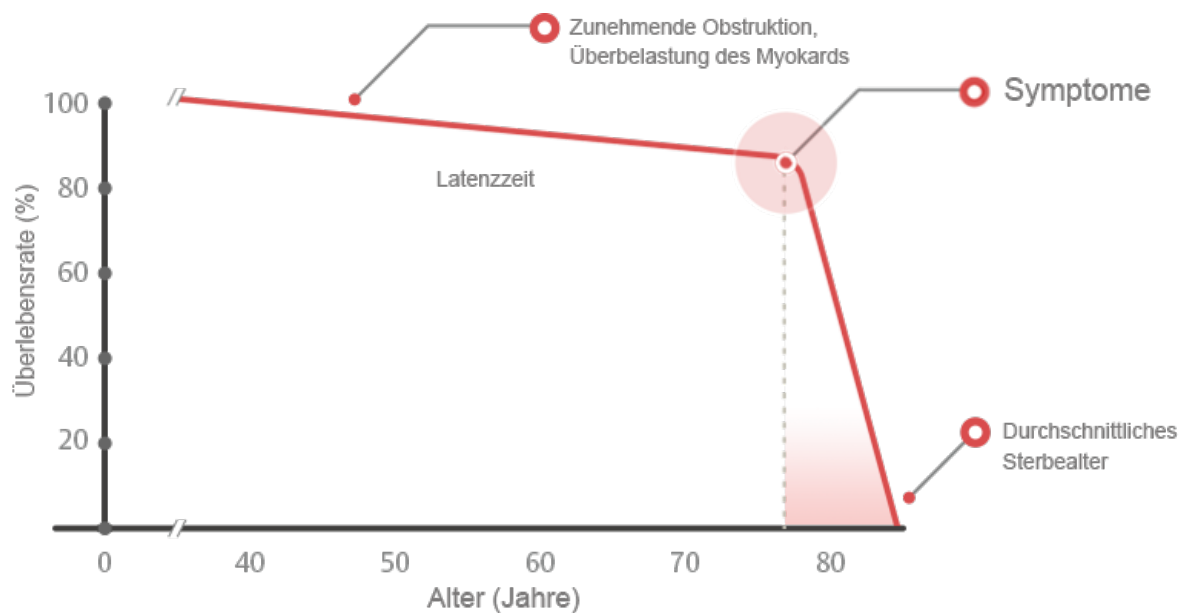


Abbildung 4: Darstellung der steigenden Mortalität mit dem Auftreten der ersten Symptome (38)

Die klassische Symptomtrias der AS sind: Synkope, Dyspnoe und Angina pectoris (41).

Schwindel/Synkope: Dabei handelt es sich vorwiegend um eine zerebrale O_2 Minderversorgung. Ein Ungleichgewicht von Vasodilatation und dem nicht zu steigernden HZV unter Belastung führt zu einem zerebralen Volumenmangel und somit zu einer Hypoxie mit Schwindel und in maximaler Ausprägung zu einer Synkope. Der zweite Grund für Synkopen, können Arrhythmien (ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardie) sein.

Dyspnoe: Die diastolische Relaxierungsstörung führt aufgrund des hypertrophen und fibrosierten Myokards zu einem erhöhten enddiastolischen linksventrikulären Druck. Der Blutrückstau erhöht den pulmonalkapillären Druck, ein Diffusionsmismatch entsteht. Auf Basis des Insuffizienten Gasaustauschs, steigt der CO_2 Partialdruck im Blut, gleichzeitig fällt die Sauerstoffkonzentration ab. Durch die Hyperkapnie als stärkster Trigger der Atmung (bei Lungen-Gesunden) empfindet der Patient Atemnot. Im fortgeschrittenen Stadium kommen die Symptome der systolische Linksherzinsuffizienz hinzu.

Angina pectoris: Durch die vermehrte Druckbelastung und die damit einhergehende Hypertrophie des Myokards des linken Ventrikels, steigt der Sauerstoffbedarf an. Zusätzlich kommt es durch die gestörte Relaxationsphase in der Diastole zur Minderperfusion und somit zur Angina Pectoris. Zur Pathophysiologie der Minderperfusion kommt hinzu, dass rund die Hälfte aller Patienten mit Aortenklappenstenose auch eine KHK aufweisen, was den gemeinsamen Risikofaktoren geschuldet ist (35, 42).

2.1.2 Diagnostik

Unabdingbar sollte mit einer gründlichen Anamnese begonnen werden. Dabei gilt es besonders Komorbiditäten zu detektieren, die vor allem bei älteren Patienten im Verborgenen liegen können (7). Bei der körperlichen Untersuchung sind ein „Schwirren“ über dem Jugulum und den beiden Karotiden, sowie als Ausdruck der verminderten Blutruckamplitude ein Pulsus tardus et parvus palpabel. Als wegweisend bei der Auskultation gilt ein raues systolisches Herzgeräusch, mit punctum maximum über dem zweiten Intercostalraum (ICR) rechts parasternal, welches in die Karotiden fortgeleitet wird. Mit fortschreitender AS, kann bedingt durch das abnehmende Schlagvolumen, das Geräusch an Intensität verlieren. Bedeutet anhand der Lautstärke des Herzgeräusches kann kein Rückschluss auf den Schwäeregrad der AS gezogen werden (36).

Spezifisch, aber wenig sensitiv für eine schwere AS ist das Fehlen des zweiten Herztons, welcher physiologischerweise die Anspannung der Taschenklappen am Ende der Systole widerspiegelt. Verliert die Klappe ihre Flexibilität durch die Verkalkung, ist der entsprechende Ton nicht mehr auskultierbar (7).

Im EKG zeigt sich die AS vielfältig und wenig spezifisch. Als Zeichen der Hypertrophie kann ein Linkstyp oder überdrehter Linkstyp imponieren (43).

Die Echokardiographie stellt den Goldstandard in der apparativen Diagnostik der AS dar. Es können die Hypertrophie erkannt, mögliche Wandbewegungsstörungen detektiert, sowie die Herzklappen beurteilt werden. Durch die transthorakale Echokardiographie (TTE) können Morphologie und mechanische Funktion der Herzklappen eingeschätzt werden (36, 43). Zur Bestimmung des Schweregrades der AS werden die Flussgeschwindigkeit über der Aortenklappe, der mittlere

Druckgradient und die Aortenklappenöffnungsfläche (nach Bernoulli-Kontinuitätsgleichung) bestimmt (7, 44). Ist die Vermessung des links Ventrikulären Ausflusstrakts nur eingeschränkt möglich, kann zur Abschätzung des Schweregrades der AS, das Geschwindigkeitsverhältnis von maximaler Geschwindigkeit des linksventrikulären Ausflusstrakts und der maximalen aortalen Geschwindigkeit herangezogen werden (Velocity Ratio). Eine Ratio $< 0,25$ stellt einen verlässlichen Marker für schwere AS dar (1, 16).

Eine Besonderheit stellt die Low Flow/Low Gradient AS dar. Spricht der ermittelte Druckgradient allenfalls für eine leichte bis mittelschwere AS, bei gleichzeitiger KÖF $< 1\text{cm}^2$ bedarf dies einer genaueren Diagnostik. Entscheidend zur Therapieplanung ist die Unterscheidung der klassischen Form und die der Pseudoaortenstenose mittels Stressechokardiographie (Abbildung 5) (45-47).

Gemäß den aktuellen Leitlinien stellt die transösophageale Echokardiographie eine Alternative bei unzureichender Aussagekraft des TTE dar (48). Insbesondere bei Patienten mit signifikanter AS und widersprüchlicher voran gegangener Diagnostik, kann eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein. Analog zur TTE werden hier die Gradienten und der Blutfluss bestimmt, welche über die Gorlin-Formel zur Aortenklappenöffnungsfläche führen. Eine Kardiale Computertomographie bietet die Möglichkeit die Herzanatomie zu rekonstruieren, eine relevante Stenose der Koronarien auszuschließen, sowie mittels Planimetrie und Verkalkungsgrad auf die Schwere der AS zu schließen (49).

Die wichtigste Rolle in der klinischen Chemie spielt das Brain natriuretic peptide (BNP). Es steht in enger Korrelation mit der linksventrikulären Pumpfunktion, der linksventrikulären Hypertrophie und lässt sich somit auch für die Risikostratifizierung der AS heranziehen (43, 50).

2.1.3 Klassifikation

Anhand der echokardiografischen Kriterien lässt sich die AS in leicht-, mittel- und schwergradig unterteilen. Die Klassifikation ist durch die führenden Fachgesellschaften festgelegt (Tabelle 1).

	leichtgradig	mittelgradig	schwergradig
Aortenklappenöffnungsfläche AÖF [cm²]	> 1,5	1,0 - 1,5	< 1,0
AÖF bezogen auf die Körperoberfläche [cm/m]	> 0,85	0,6 - 0,85	< 0,6
mittlerer Druckgradient P_{mean} [mmHg]	< 20	20 - 40	≥ 40
Flussgeschwindigkeit V_{max} [m/s]	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	$\geq 4,0$
Geschwindigkeitsverhältnis	> 0,5	0,25 - 0,5	< 0,25

Tabelle 1: Echokardiografische Kriterien zur Einteilung des Schweregrades nach den Guidelines der EAE/ASE
AÖF=Aortenklappenöffnungsfläche (1)

Die symptomatisch hochgradige AS bedarf nach den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) sowie der European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) einer weiteren Unterteilung. Anhand von linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und transvalvulären Gradienten kann sie in high-gradient, low-flow/low-gradient und low-gradient AS eingeteilt werden. In der Regel ist für die Unterscheidung ein Dobutamin-Stress-TEE indiziert (Abbildung 5) (1, 16).

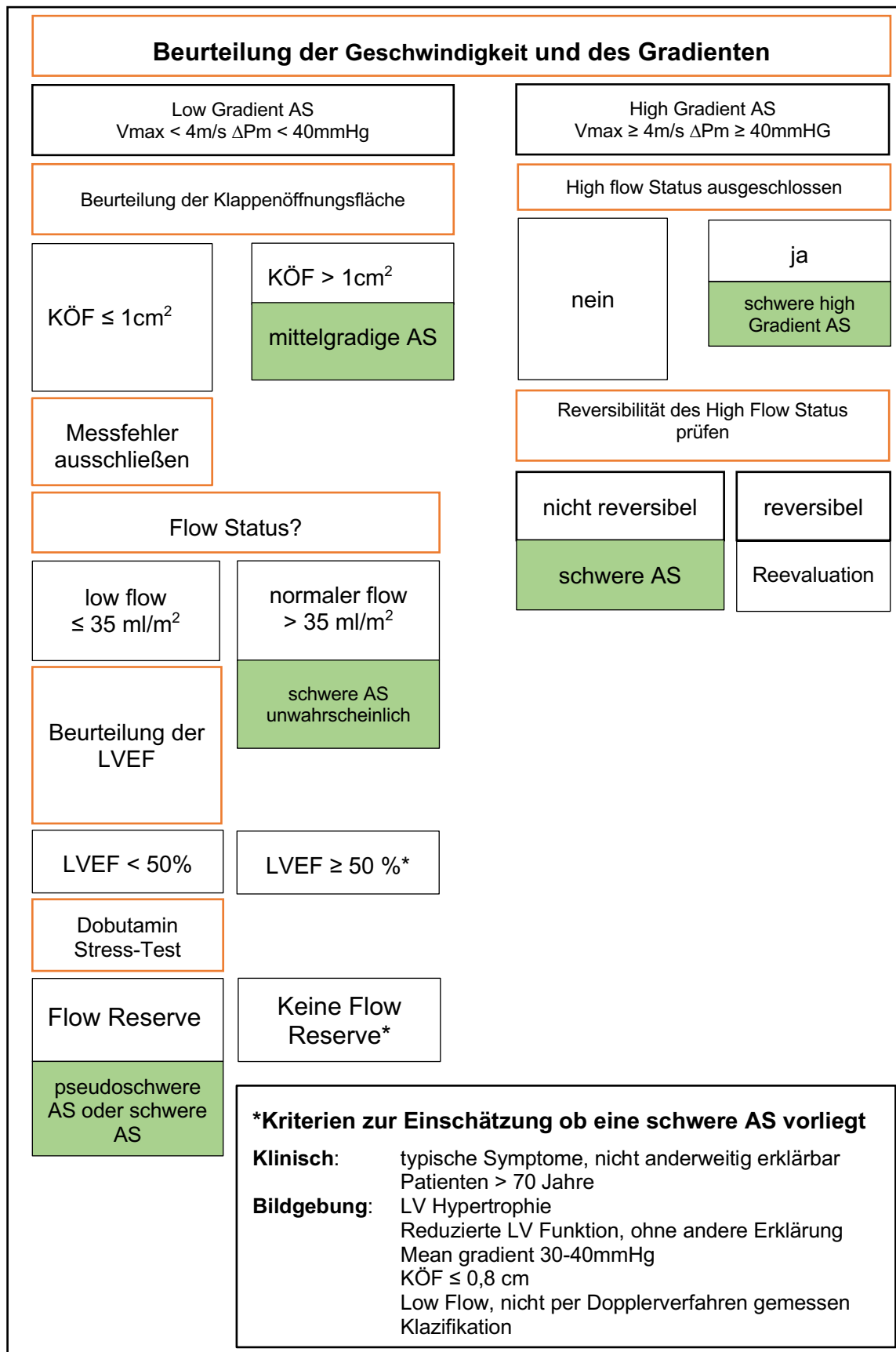


Abbildung 5: Vorgehen zur Beurteilung der Schweregrade einer Aortenklappenstenose modifiziert nach Baumgartner et al. AS = Aortenklappenstenose, V_{max} = maximale transvalvuläre Geschwindigkeit, ΔP_m = mittlerer transvalvulärer Druckgradient, $KÖF$ = Klappenöffnungsfläche, LVEF = links ventrikuläre Ejektionsfraktion (1)

2.1.4 Therapie

Eine medikamentöse Therapie der hochgradigen AS beschränkt sich auf die oft frustrane Behandlung der Symptome mittels ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonisten. Insbesondere bei einer begleitenden KHK kann die Gabe von Betablockern indiziert sein (34).

Ein Verfahren zum Bridging bis zum definitiven Klappenersatz oder als Palliativmaßnahme, ist die Ballondilatation der Aortenklappe (balloon aortic valvuloplasty, BAV). Aufgrund der hohen Restenose-Rate von 83% nach 9 Monaten, findet sie nur für die beiden genannten Indikationen Anwendung (51).

Die einzige lebensverlängernde und symptomverbessernde Behandlung der AS ist der Aortenklappenersatz (5). Die Indikation zur Operation wird bei symptomatischen Patienten, sowie bei asymptomatischen Patienten mit einer LVEF < 50% gestellt. Bei geplanten herzchirurgischen Eingriffen, wie Aortokoronarem Venenbypass (ACVB) oder Mitralklappenersatz (MKE) und vorliegender mindestens mittelgradiger AS sollte ein gleichzeitiger Aortenklappenersatz trotz Symptomlosigkeit evaluiert werden (16, 36, 48, 52).

Im Wesentlichen stehen hier mechanische oder biologische Systeme zur Auswahl (Abbildung 6). Patienten mit mechanischem Aortenklappenersatz benötigen eine lebenslange Antikoagulation zur Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen und Klappenthrombosen (53). Jedoch bestehen sie durch ihre lange Lebensdauer und sind deshalb bei Patienten unter 60 Jahren Mittel der Wahl (16, 54). Biologische Klappensysteme aus Schweine- oder Rinderperikard bedürfen keiner lebenslangen Antikoagulation. Sie degenerieren jedoch insbesondere bei jüngeren Patienten (< 40 Jahren), aufgrund der höheren Beanspruchung schneller (55, 56). Um Reoperationen zu vermeiden, kommen sie deshalb bei Patienten über 65 Jahren zur Anwendung. Im Alter von 60 bis 65 Jahren basiert die Auswahl der Klappe vor allem auf Komorbiditäten, es besteht keine klare Behandlungsempfehlung (16, 54).

Eine post mortem Spende der Aortenklappe mit Aortenwurzel, wird als Homograft bezeichnet (Abbildung 7). Diese Methode findet vor allem bei jungen Patienten, sowie bei infektiösem Geschehen Anwendung (57, 58). Ein weiteres Verfahren, das vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen angewandt wird ist die autologe Pulmonalklappentransplantation nach dem Ross – Prinzip (Abbildung 8) (59).



Abbildung 6: Aortenklappen von links: kalzifizierte AK, biologische AK, mechanische AK (60)



Abbildung 7: Homograft (61)

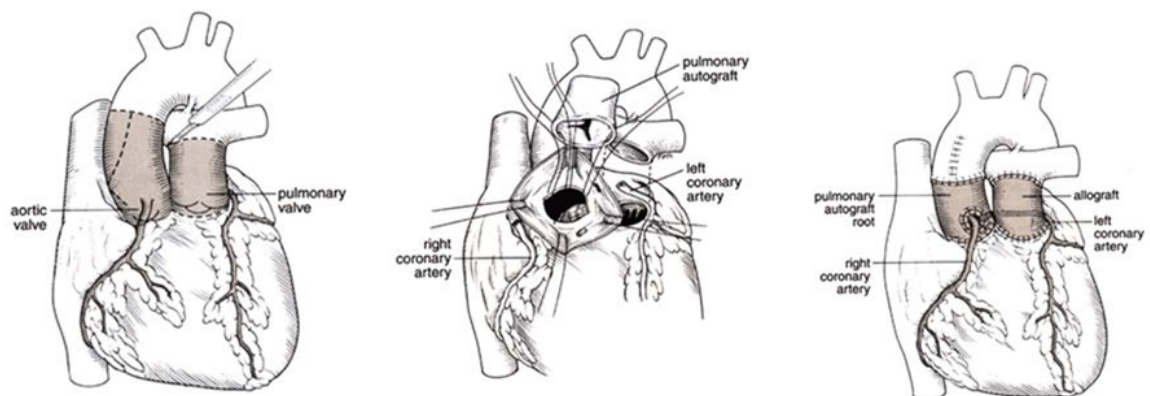


Abbildung 8: Operation nach Ross: autologe Transplantation der Pulmonalklappe als Aortenklappe (2)

Eine Kombination der BAV und des offen chirurgischen Aortenklappenersatzes, ist die TAVI. Hier wird die neue Klappenprothese gefaltet (gecrimpt) und mittels Katheter, in den meisten Fällen über die Leistenarterie oder die Herzspitze (Apex) platziert. Durch das perkutane, minimalinvasive Verfahren können eine Kardioplegie, eine extrakorporale Kreislauf-Zirkulation und eine Sternotomie vermieden werden (43).

2.2 Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist mit einer Inzidenz von weniger als einem Prozent, bei den unter 70-Jährigen und ca. zwei Prozent bei den über 70-Jährigen, deutlich seltener als die AS. Dabei gilt es die akute (bspw. infektiös, posttraumatisch) von der chronischen (bspw. anatomische Normvarianten) Verlaufsform zu unterscheiden. Die akute AI bewirkt meist eine schnelle kardiale Dekompensation mit Lungenödem. Die Symptome der chronische AI treten in der Regel mit zunehmender Linksherzinsuffizienz in Erscheinung (52, 62).

2.2.1 Symptomatik und Pathophysiologie der Symptomatik

Durch den unvollständigen Verschluss der AK, kommt es in der Diastole zur Regurgitation von Blut in den linken Ventrikel. Die vermehrte Füllung wird durch eine erhöhte Kontraktilität kompensiert. Im Verlauf führt die Volumenbelastung zur exzentrischen/ dilatativen Hypertrophie. Überschreitet das Herz eine kritische Größe führt dies zur Herzinsuffizienz. Anfänglich berichten die Patienten von einem Leistungsknick, mit zunehmender Linksherzinsuffizienz können Synkopen, sowie Angina pectoris auftreten. Aufgrund der hohen Blutdruckamplitude kann Kopfdröhnen oder pulssynchrones Kopfnicken (Musset-Zeichen) auftreten (62, 63).

2.2.2 Diagnostik

Aus dem Pendelfluss, durch den unzureichenden Verschluss während der Diastole resultiert eine hohe Blutdruckamplitude. Das erhöhte Füllungsvolumen zieht einerseits eine isolierte systolische Hypertonie nach sich, andererseits verringert sich der diastolische Wert durch das zurückfließende Blut. Peripher lässt sich ein pulsus celer et altus als Korrelat palpieren. Bei der Auskultation zeigt sich ein Protodiastolikum, mit punctum maximum über dem zweiten ICR rechts parasternal (16, 62, 63).

Insbesondere nach Aortenklappenersatz können komplizierte paravalvuläre Jets entstehen. In diesen Fällen ist die Quantifizierung erheblich erschwert und eine weitere Diagnostik, wie beispielsweise die Magnet Resonanz Tomographie (MRT) wird empfohlen (52, 64-66).

2.2.3 Klassifikation

Wie die AS ist die AI am besten in der TTE und TEE quantifizierbar. Anhand von Regurgitationsöffnungsfläche (EROA = effective regurgitant orifice area) und Regurgitationsvolumen wird die AI in leicht-, mittel- und schwergradig eingeteilt (Tabelle 2).

	leicht	mittel	schwer
<u>Quantitativ</u>			
EROA [mm ²]	< 10	10 – 19; 20 – 29 ^d	≥ 30
R. Vol. [mL]	< 30	30 – 44; 45 – 59 ^d	≥ 60
<u>Semiquantitativ</u>			
vena contracta [mm]	< 3	intermediär	≥ 6
T 1/2 [ms]	> 500	intermediär	< 200
<u>Qualitativ</u>			
Morphologie	normal/abnormal	normal/abnormal	abnormal/flutternd/ großer Defekt
Jets im Farbdoppler	kleine zentrale Jets	intermediär	große zentrale Jets, variable exzentrische Jets
CW Jets	inkomplett/schwach	dicht	dicht
diastolische Flow Reserve Aorta desz.	kurz, protodiastolisch	intermediär	holodiastolisch (enddiastolische Geschwindigkeit >20cm/s)
diastolische Flow Reserve Aorta abd.	/	/	präsent

Tabelle 2: Klassifikation der AI, EROA = effective regurgitant orifice area, R. Vol. = Regurgitations Volumen, T 1/2 = Druckhalbwertszeit, Aorta desz. = Aorta descendens, Aorta abd. = Aorta abdominalis modifiziert nach Lancellotti et al.(64).

2.2.4 Therapie

Eine medikamentöse Therapie wird von den aktuellen Leitlinien, lediglich für die Begleiterscheinungen empfohlen. Hiernach werden systolische Blutdrücke >140 mmHg mittels ACE-Hemmer, Betablockern oder Calciumantagonisten therapiert. Ein Aortenklappenersatz wird bei Symptomen, einer LVEF < 50% oder geplanten herzchirurgischen Operationen empfohlen und ist der Goldstandard in der Therapie der AI (16, 36, 52, 67).

Bei jungen Patienten mit bikuspider Aortenklappe gibt es die Möglichkeit einer Rekonstruktion. Dabei wird der Klappenring durch eine Anuloplastie verkleinert, sowie die Segel gerafft.

Die Sonderform der AI ist die paravalvuläre Leckage nach konventionellem Klappenersatz oder TAVI. Relevant wird sie als postoperative Komplikation in rund 7% der Fälle. Mittel der Wahl ist die chirurgische Sanierung des Lecks. Zeichnet sich eine relevante AI bei TAVI bereits intraprozedural ab oder handelt es sich um einen Hochrisikopatienten, besteht die Möglichkeit einer interventionellen Versorgung mittels Verschlussystem (sogenannte Occluder oder Plugs). Hierbei handelt sich um ein kleines Schirmchen, welches perkutan an die Stelle der Undichtigkeit implantiert wird (16, 52, 68-70).

3 Transkatheter Aortenklappenimplantation

3.1 Geschichte des minimalinvasiven Aortenklappenersatzes

1965 platzierte Dr. Hywel Davies die erste perkutane Aortenklappe in London, bei einem Hund. Dabei verwendete er eine kegelförmige Klappe, die ähnlich wie ein Fallschirm aussah, auf einem 5 French Katheter montiert war und via Arteria Femoralis in der Aorta deszendens platziert wurde (Abbildung 9) (71).

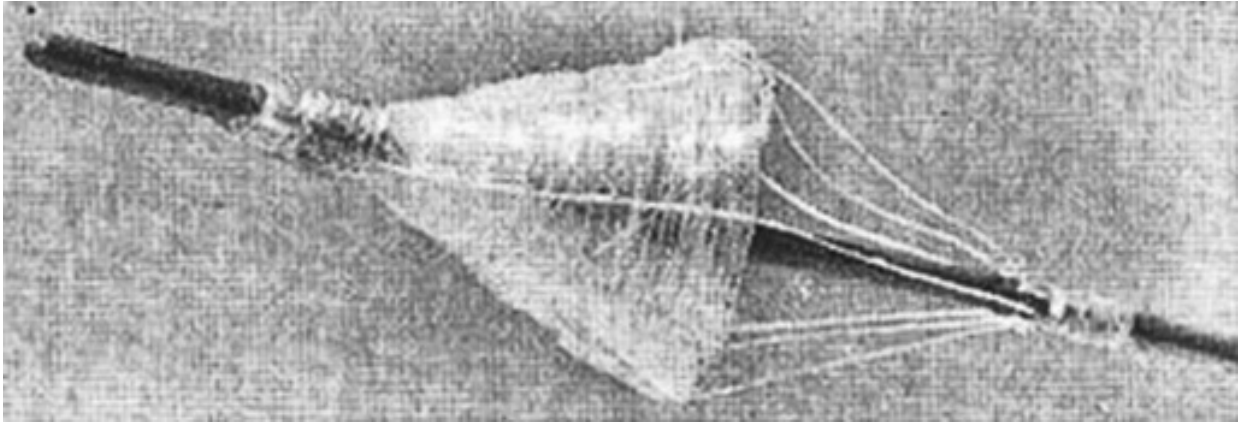


Abbildung 9: historische TAVI (72)

Weiterentwickelt wurde dieses Konzept an Schweinen in den frühen neunziger Jahren von Andersen et al (73). Er nähte eine Schweineklappe auf einen Stent und faltete die Konstruktion um einen Ballon. Anschließend führte er den Katheter retrograd bis zur Aorta ascendens bzw. zur Aortenwurzel, um die Klappe zusammen mit dem Stent mittels Ballon zu implantieren. Der erste Fall von einer Transkatheter Aortenklappenimplantation beim Menschen stammt aus dem Jahre 2002 von Alain Cribier. Hier wurde die Klappe antegrad über die rechte Vena Femoralis mittels einer transseptalen Punktion in die stenosierte AK implantiert. Aufgrund einer schweren pAVK, war ein Abweichen von der retrograden Technik aus den Tierversuchen unumgänglich (74).

3.2 Zugangswege

Der heute am häufigsten verwendete Zugang ist über die Arteria Femoralis. Hierbei wird ähnlich wie beim Linksherzkatheter die Leistenarterie punktiert und die Klappe retrograd transarteriell platziert. Nicht zuletzt machen die Verschlussysteme eine vollständig perkutane Technik möglich und bieten so die Möglichkeit der Lokalanästhesie. Insbesondere bei erhöhtem Risikoprofil des Patienten sollte ein Verzicht auf eine Allgemeinanästhesie mit endotrachealer Intubation angestrebt werden (75, 76). Ist ein transfemorale Zugang aufgrund einer pAVK oder eines ausgeprägten Kinking nicht möglich, kann die Klappe antegrad über die Herzspitze eingebracht werden. Der transapikale Zugangsweg bedingt eine chirurgische Minithorakotomie. Sie ermöglicht eine Punktion der Herzspitze unter Sicht (77-79).

Nach den beiden gängigsten Möglichkeiten, kann die Aortenklappe auch transaortal, über die Arteria Subclavia, Arteria Axillaris oder über die Arteria carotis eingesetzt werden (80-82). Bei hochgradiger pAVK und hohem Mortalitätsrisiko durch Komorbiditäten besteht des Weiteren die Möglichkeit eines transcavalen Zugangsweges (83).

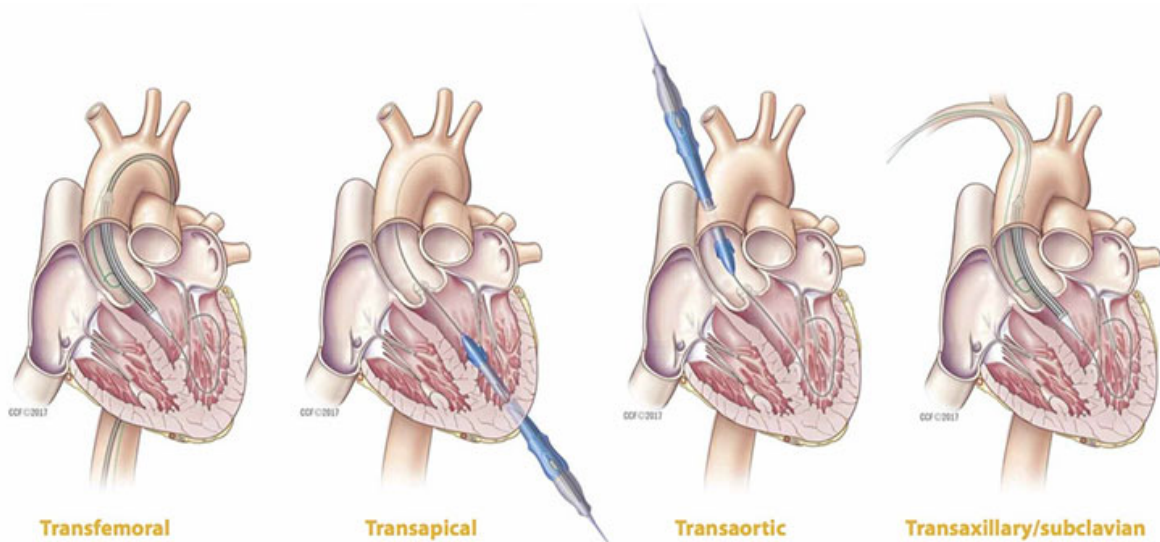


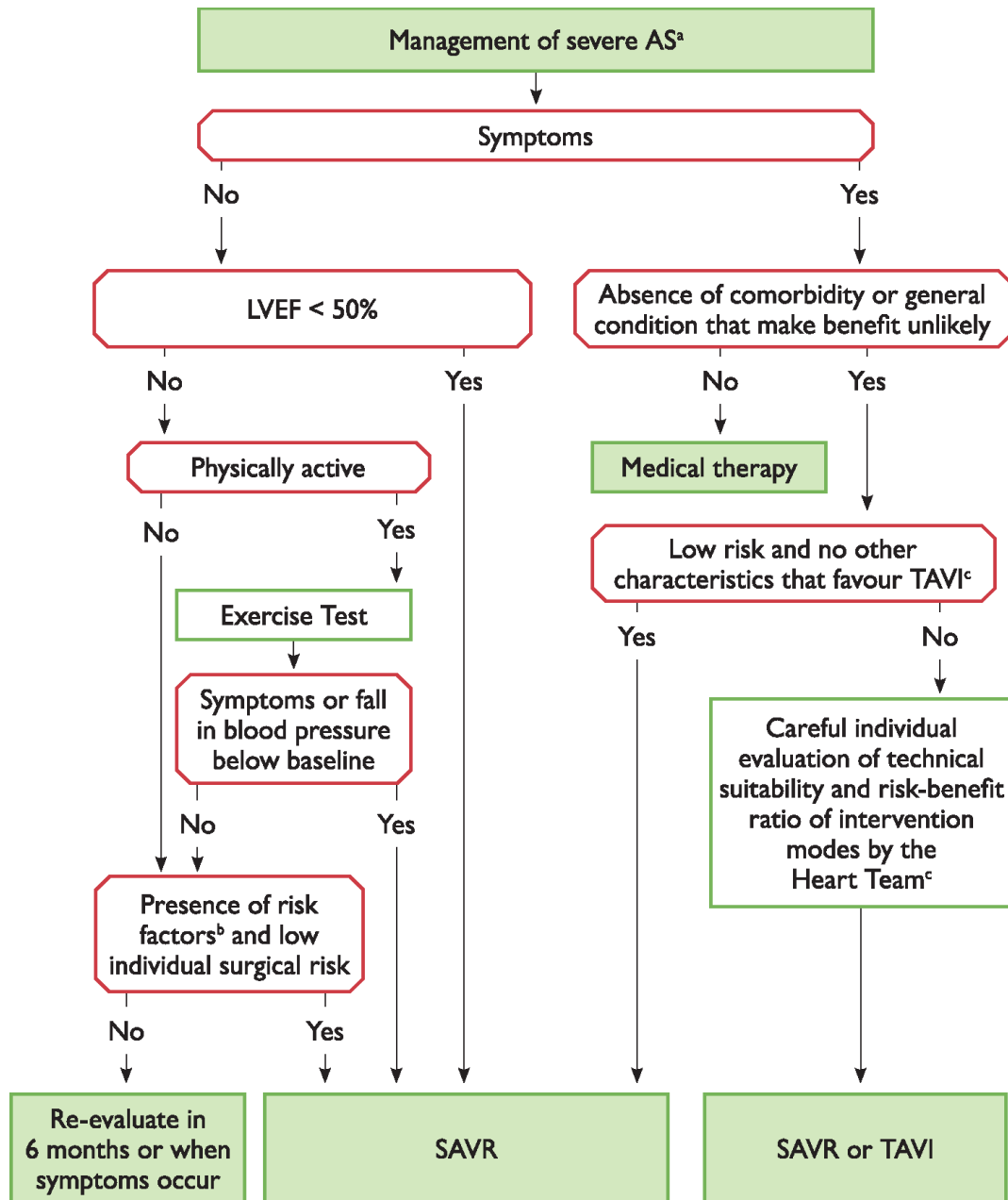
Abbildung 10: Darstellung der verschiedenen Zugangswege zur TAVI von links: über die A. femoralis, über die Herzspitze, über die Aorta ascendens, über die A. axillaris/ A. subclavia (84)

3.3 Risikostratifizierung

Es hat sich gezeigt, dass sich das Ergebnis eines Herzklappenersatzes in Bezug auf Mortalität des Patienten am besten über das individuelle Risiko vorhersagen lässt. Hierzu werden Komorbiditäten und Risikofaktoren in einem Score vereint, welcher am Ende einen Wert zum aktuellen Risikoprofil des Patienten liefert. Zunächst hat man sich hierfür dem in der Kardiochirurgie etablierten European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) bedient. Jedoch wurden hier vor allem die Hochrisikopatienten, für welche die TAVI entwickelt wurde, falsch zu hoch eingestuft (85-87). Es folgte der EuroSCORE II sowie der STS (Society of Thoracic Surgeons) Score, die besser auf eine endovaskuläre Technik und die TAVI Patienten abgestimmt sind (87). Der EuroSCORE II fragt spezifischer die Problematik der interventionellen Prozedur ab. Beispielsweise geht die Nierenfunktion ein, welche im Hinblick auf die Kontrastmittelgabe während der Intervention nicht zu vernachlässigen ist. Er ist

spezifischer für die Aortenklappe und berücksichtigt zusätzlich die Funktion des linken Ventrikels, sowie als Indikator der Herzinsuffizienz das NYHA Stadium.

3.4 Indikationen und Kontraindikationen



©ESC 2017

Abbildung 11: Management zur Behandlung der schweren AS nach den Guidelines der ESC 2017, AS = Aortenklappenstenose, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, SAVR = surgical aortic valve replacement, TAVI = transkatheter aortic valve Implantation(16).

Ein Team aus interventionellen Kardiologen, Herzchirurgen, Anästhesisten und Radiologen bilden das Heart Team. In diesem interdisziplinären Team werden aus den erhobenen Befunden individuelle Behandlungskonzepte entwickelt. Sieht das Heart Team keinen Vorteil in der Intervention, wird dies als absolute Kontraindikation gewertet. Weitere absolute Kontraindikationen sind:

- Eine Lebenserwartung < 1 Jahr
- Aufgrund der Komorbiditäten erwartungsgemäß keine Verbesserung der Lebensqualität
- Weitere Herzklappenerkrankungen, die einer chirurgischen Sanierung bedürfen
- Anulusgröße < 18 mm oder > 29mm
- Thrombus im linken Ventrikel
- Akute Endokarditis
- Erhöhtes Risiko einer Koronarostienobstruktion
- Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendenz oder im Aortenbogen
- Inadäquater Gefäßzugang aufgrund von Gefäßgröße, Kalzifikation oder Kinking der A. femoralis/ axillaris

Eine revaskularisationspflichtige KHK muss vor TAVI behandelt werden und zählt somit genau wie die bikuspidale oder nicht kalzifizierte AS zu relativen Kontraindikationen. Auch eine hämodynamische Instabilität oder eine LVEF < 20% schließt eine TAVI nicht kategorisch aus (7, 16).

3.5 Komplikationen

Eine spezifische Komplikation der Transkatheterverfahren ist die paravalvuläre Insuffizienz. Die körpereigene Klappe wird im Gegensatz zum offen chirurgischen Verfahren nicht exzidiert, sondern verdrängt. Je stärker die Kalzifikation der nativen Aortenklappe, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Klappenprothese ungleichmäßig entfaltet. Das Blut kann so durch den perivalvulären Raum fließen und es entstehen Insuffizienz Jets (Abbildung 12). Gemäß des deutschen GARY – Registers von 2015 kann eine AI in 63% nach transfemoralem und in 42,6% nach transapikalem Zugang beobachtet werden. Hierbei zeigt sich meist eine leichtgradige AI, die in der Mehrheit der Fälle hämodynamisch nicht relevant ist. Neuere

Untersuchungen zeigen, dass das Risiko einer schweren Insuffizienz nach transfemoraler TAVI mit unter einem Prozent vergleichbar mit dem Risiko nach konventioneller AK Operation ist. Die Angaben für leichte Insuffizienzen sind weiterhin sehr heterogen und reichen von 5% - 60% (22, 88, 89).

Weitere Ursachen für eine paravalvuläre Leckage können durch einen zu geringen Durchmesser des Klappendiameters oder einer falschen Positionierung bedingt sein (90, 91).

Transvalvuläre Insuffizienzen sind deutlich seltener und beruhen meist auf einem technischen Defekt, wie einer Überdilatation oder einem Fehler bei der Faltung der Prothese (Crimpfehler). Im späteren Verlauf sind Endokarditiden eine häufige Ursache. Mit Hilfe des Aortic Regurgitation Index kann die hämodynamische Relevanz einer Leckage objektiv und reproduzierbar beurteilt werden. Als prognostischer Marker bietet der Aortic Regurgitation Index die Möglichkeit bereits intraoperativ Entscheidungen zur Verbesserung der ein Jahres Mortalität nach TAVI zu treffen. Als prognostisch ungünstig gelten hierbei Werte < 25. Bildet sich bereits intraprozedural eine höhergradige AI und somit eine schlechtere Prognose ab, kann eine Nachdilatation beziehungsweise die Implantation von Occludern oder Plugs in Betracht gezogen werden. Berechnet wird der AR - Index mittels enddiastolischem transvalvulären Gradienten, welcher sich durch den diastolischen Aortendruck (DBP) und den linksventrikulären end-diastolischen Druck (LVED) errechnen lässt. Anschließend wird das Ergebnis durch den systolischen Druck (SBP) dividiert (92, 93).

$$\text{AR - Index} = ([\text{DBP} - \text{LVED}] / \text{SBP}) \times 100$$

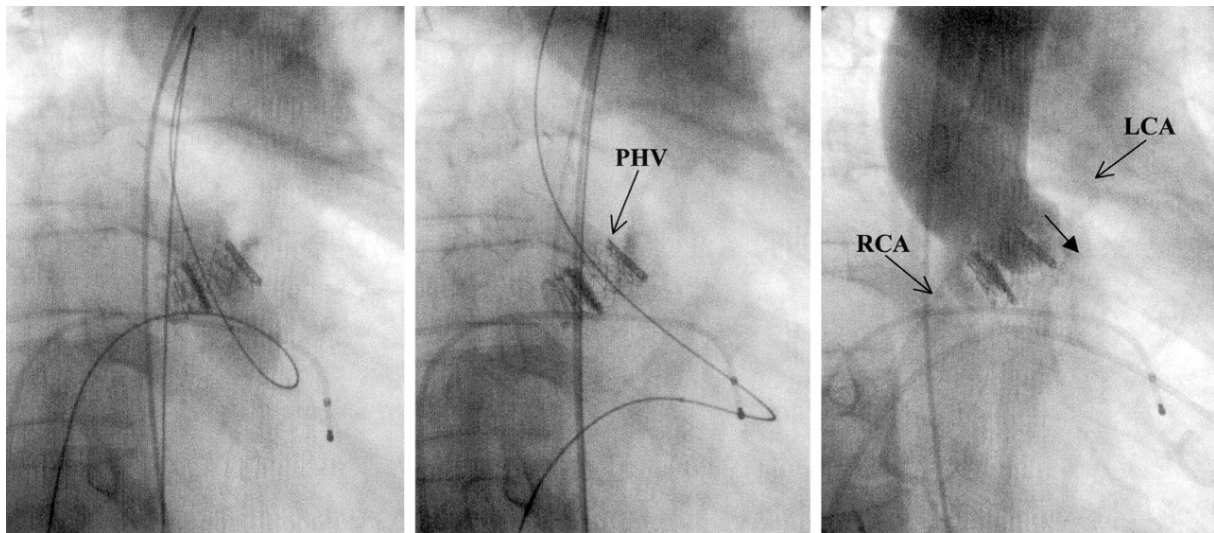


Abbildung 12: TAVI Implantation: von links nach rechts: maximale Inflation des Ballons, zur Implantation der Klappe, Position der Klappe mit verdrängtem Kalk, Angiographische Darstellung: freie Coronarostien, keine transvalvuläre Insuffizienz, milde paravalvuläre Insuffizienz (PHV = percutaneously implanted heart valve, RCA = right coronar Artery, LCA = left coronar Artery) (74).

Durch die Verdrängung der Kalkplaques und Druck auf den Anulusbereich, kann es zur mechanischen Störung der Reizleitung kommen. Aufgrund der anatomischen Nähe zum AV-Knoten, His-Bündel und den linksseitigen Tawara-Schenkeln resultieren in bis zu 36% der Fälle postprozedural neu aufgetretene AV-Blockierung und / oder ein Linksschenkelblock (LSB) (94). Bei höhergradigem AV-Block oder hohem Risiko dafür ist zumeist eine dauerhafte Schrittmacherimplantation indiziert. In der Literatur wird ein erhöhtes Risiko einer Schrittmacher-Implantation bei höherem Kalzifikationsgrad postuliert. Ebenso stellt die Implantationstiefe ein Prädiktor für Reizleitungsstörungen dar. Nicht zuletzt kann eine forcierte Nachdilatation bei selbstexpandierenden Klappen den AV – Knoten schädigen und eine Schrittmacherimplantation nach sich ziehen (90, 94-96).

Die Angaben zur Inzidenz von Gefäßkomplikationen der Punktionsstellen variieren stark von 10% bis 50%. Die Reihe der Komplikationen ist durch die VARC Kriterien definiert und umfasst unter anderem Blutungen, Dissektionen und Stenosen. Major Blutungen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden und können oft auf das Versagen von Verschlussystemen zurückgeführt werden. Als Major Blutungen, werden Blutungen die einen Hb-Abfall von mehr als 3 mg/dl oder eine Indikation zur Transfusion von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten zur Folge haben bezeichnet. Blutungen, die einer chirurgischen Intervention bedürfen, bleibende Schäden oder eine prolongierte Hospitalisierung nach sich ziehen, jedoch keine

Lebensgefährliche Blutung darstellen, werden ebenfalls als Major Blutung bezeichnet. Lebensgefährliche Blutungen gehen mit einem Schockzustand einher und bedürfen durch die Einblutung in lebenswichtige Organe einer Notfalloperation.

Dissektionen und Fehlpunktionen ziehen häufig Pseudoaneurysmata nach sich, welche eine erneute chirurgische Intervention indizieren können. Stenosen zeigen sich in der Regel direkt nach der Anlage des Verschlusssystems und können in der überwiegenden Anzahl der Fälle dilatiert und gegebenenfalls mittels Stents offengehalten werden. Vasculäre Komplikationen hängen direkt mit der Schleusengröße zusammen, weshalb ein „Downsizing“ erstrebenswert ist. Die Prothesen der dritten Generation konnten somit erstmals über 14 French Schleusen eingebracht werden (28, 97-102).

Neurologische Defizite aufgrund von zerebralen Embolien treten in rund 1,7 – 10% der Fälle auf. Akute Schlaganfälle sind in der Regel unmittelbar mit der Prozedur in Verbindung zu bringen. Sie entstehen entweder durch Embolien oder Hypotension. Jede Manipulation wie beispielsweise Vorschub eines Drahts, Dilatation des Anulus oder die Platzierung der Klappenprothese können zu einer Mobilisierung von Kalkpartikeln mit konsekutiver Embolie führen (103-105). Eine Hypotension entsteht vor allem während des Rapid Pacing und kann zur Unterversorgung der Grenzonen führen (103). Ein Schlaganfall, der nicht unmittelbar mit der Prozedur in Verbindung gebracht werden kann, ist meist multifaktorieller Genese. Es wird diskutiert, dass sich durch Überwiegen der prothrombogenen Faktoren (Prothese, Verletzungen der Intima, etc.) oder unter einem neu aufgetretenen intermittierendem oder permanenten Vorhofflimmern ein Thrombus bilden kann und welcher dann embolisiert (103, 104). Weitaus häufiger können klinisch inapparente Hirnläsionen im diffusionsgewichteten MRT nachgewiesen werden. Speziell für die TAVI entwickelte Protektionssysteme können das Schlaganfallrisiko senken sowie das Gesamtvolumen aller nachweisbaren subklinischen Läsionen verringern (106, 107). Allerdings unterstützt die aktuelle Literatur kein ubiquitäres Vorgehen mit Protektionssystemen, vielmehr wird eine strenge Indikationsstellung empfohlen für Patienten mit erhöhtem Risiko für thrombembolische Ereignisse (108).

Eine akute Niereninsuffizienz beruht auf einer ähnlichen Genese und tritt mit einer Inzidenz von 4% - 6% auf (109-111). Ursachenbasiert erfolgt die Einteilung in prärenal, intrarenal und postrenal (112). Ein akutes postrenales Nierenversagen ist durch einen

Harnstau verursacht und kann deshalb als Komplikation einer TAVI vernachlässigt werden (62). Eine intrarenale Schädigung der Nephrone, kann durch eine Kontrastmittelexposition hervorgerufen werden (112, 113). Das prärenale Nierenversagen wird im weitesten Sinne durch eine Minderversorgung hervorgerufen. Zum einen kann eine Hypovolämie aufgrund eines erhöhten Blutverlusts, zum anderen eine Hypotension zu einer reduzierten Zirkulation in der Niere führen (62). In den meisten Fällen ist das Auftreten einer AKI multifaktorieller Genese. Zum einen können Vorerkrankungen wie die chronische Niereninsuffizienz, eine pAVK oder Diabetes mellitus eine Rolle spielen. Zum anderen können prozedurassoziierte Faktoren wie die Kontrastmittelbelastung, die Operationsdauer und damit die Erfahrung des Teams, Kalkembolien oder eine hämodynamische Instabilität aufgrund von rapid pacing oder eines erhöhten Blutverlustes ursächlich sein (114).

In weniger als zwei Prozent der Fälle treten Koronarobstruktionen mit Myokardinfarkt, Anulusrupturen, Perikardtamponaden oder chronische Niereninsuffizienzen auf (90, 115).

4 Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

Die hier vorliegende Arbeit wurde an der Johannes Gutenberg – Universität Mainz als monozentrische, retrospektive, nicht randomisierte Studie durchgeführt. Die Daten sind sowohl aus den Patientenakten des Zentrums für Kardiologie (Kardiologie I), als auch aus der klinikinternen Microsoft Access-Datenbank für TAVI - Prozeduren gewonnen. Dazu wurden die Prozedurdaten, sowie die unmittelbaren postoperativen Verläufe aus der elektronischen Datenbank SAP in einer Excel-Tabelle dokumentiert und pseudonymisiert.

4.2 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum von Mai 2014 bis Juni 2016 wurden im Universitätsklinikum Mainz insgesamt 489 kathetergestützte Aortenklappen implantiert. Dabei erhielten 374

Patienten eine der beiden TAVI – Prothesentypen der neuen Generation über einen transfemorale Zugang. Nach dem Ausschluss von 15 Valve in Valve TAVIs, die ausschließlich mit der Evolut R Klappe versorgt wurden, verblieben 359 Patienten. Dabei erhielten 215 Patienten die SAPIEN 3 (Edwards Lifescience Inc., Irvine, CA, USA) und 144 die Evolut R (Medtronic Inc. Minneapolis, MN, USA) Prothese (Abbildung 13).

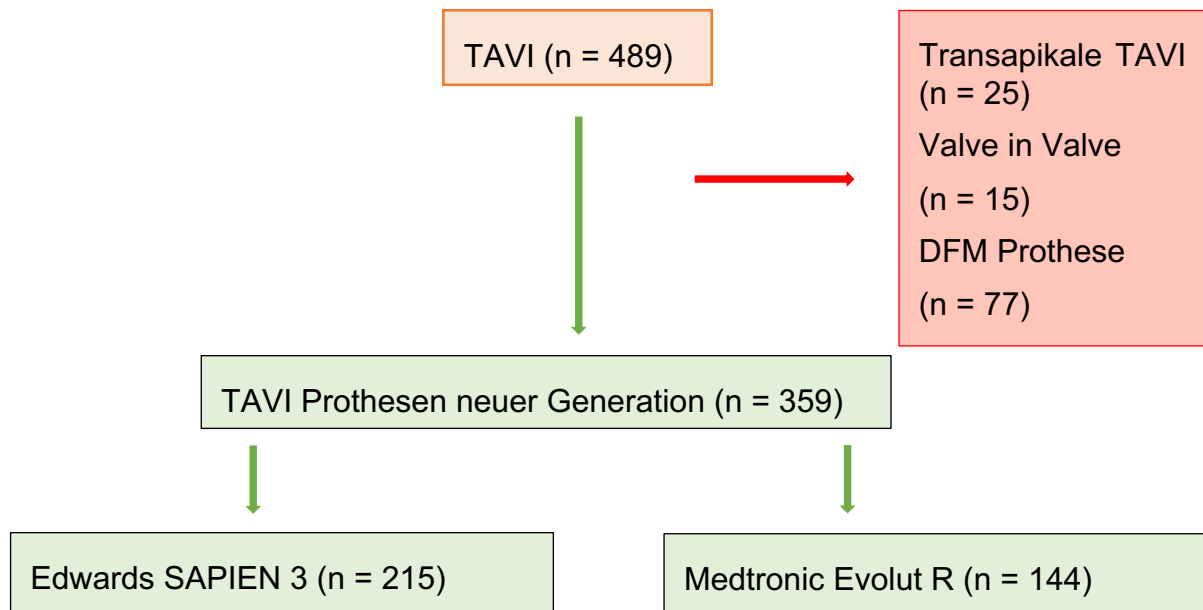


Abbildung 13: Flussdiagramm der Patienten Population (3)

Die Indikation zur TAVI wurde getreu den aktuellen ESC/EACTS Guidelines für das Management von Herzklappenerkrankungen, von Baumgartner et al. (16) im interdisziplinären Heart – Team anhand der Kriterien:

- Alter
- Hohes bis mittleres Operationsrisiko (STS-Score, EuroSCORE, EuroSCOREII)
- Vorerkrankungen (stattgehabte Bestrahlung im Bereich des Thorax, Porzellanaorta)
- Anatomie
- Patientenwunsch

gestellt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Kontraindikationen gegen eine TAVI. Im Einzelnen waren dies:

- Ungeeignete Anatomie
- Relevante, proximale Koronarstenose
- Lebenserwartung < 1 Jahr
- Terminale Gesundheitszustände bzw. fehlende Aussicht auf Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität
- Fehlendes Einverständnis

Der zu implantierende Klappentyp wurde im Vorhinein vom Heart-Team, Anhand von Vorbefunden und aktueller Diagnostik bestimmt. Da die Auswahl des richtigen Klappentyps eine fundamentale Auswirkung auf die spätere Komplikationsrate hat, wurde die Entscheidung in Zusammenschau der verschiedenen Kriterien, wie den Maßen des Aortenklappenrings, das Ausmaß der Verkalkung, die Höhe des Abgangs der Herzkranzgefäße, so wie die Beschaffenheit der Zugangswege (pAVK, Kinking usw.) getroffen.

Beispielsweise kann bei selbstexpandierenden Klappentypen eine genauere Zentrierung sowie eine Reposition erfolgen. Zusätzlich ist das Profil und der effektive Durchmesser des Evolut-Systems schmaler und bietet Vorteile in der Passage von engen, verkalkten Iliofemoral-Gefäßen.

Ballonexpandierbare Klappen, wie die SAPIEN 3 von Edwards bieten den Vorteil einer individuellen Anpassung an den AK - Anulus über das Ballonvolumen (116). Durch ihre geringe Rahmenhöhe werden zukünftige Koronarinterventionen in der Regel nicht erschwert.

4.3 Präoperatives Management

Abhängig von der bereits stattgehabten Diagnostik wurden die Patienten drei bis vier Tage vor der Prozedur stationär aufgenommen. Die gründliche kardiologische Eigen- und Fremdanamnese stand am Anfang der diagnostischen Kaskade und umfasste:

- Symptomatik
- Belastbarkeit (NYHA-Stadium)

- Risikofaktoren
- Vorerkrankungen
- Voroperationen (HTG)
- Medikation

Daran angeschlossen folgte die körperliche Untersuchung. Mittels Auskultation konnten Hinweise auf eine Erkrankung der Aortenklappe gefestigt werden, zeitgleich konnten eventuelle andere Herzgeräusche oder Strömungsgeräusche über der Aorta oder den Karotiden detektiert und der apparativen Diagnostik zugeführt werden. Vervollständigt wurde die Untersuchung durch Palpation der peripheren Pulse, sowie der Blutdruckmessung nach Riva-Rocci. Insofern die Belastbarkeit des Patienten es zuließen, wurde ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Zur Beurteilung der Lebensqualität erhielten die Patienten einen standardisierten Fragebogen.

Zur Diagnosesicherung erfolgte ein TTE. Die weitere präoperative apparative Diagnostik umfasste eine Koronarangiographie, eine Dopplersonographie der Karotiden, eine Spirometrie, ein 12-Kanal-EKG, sowie ein aktuelles Labor (kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Leberenzyme, Retentionsparameter, Kreatinkinase, Troponin I, CRP, BNP, Schilddrüsenparameter, sowie Blutfette). Als weitere obligate Untersuchung vor TAVI erfolgte eine CT des Thorax. Bei Auffälligkeiten in den oben genannten Untersuchungen wurde gegebenenfalls weiterführende Diagnostik (TEE, RHK, CCT) eingeleitet.

4.4 Bildgebende Diagnostik

Sowohl TTE als auch TEE wurden standardisiert gemäß aktuellen echokardiographischen Empfehlungen und Leitlinien durchgeführt. Lieferte die grundlegende Beurteilung der Hämodynamik und der Morphologie der Aortenklappe (Verdickung, Verkalkung, Mobilität) sowie der LVEF weiterhin Hinweise auf eine relevante AS, erfolgte die quantitative Bestimmung des Schweregrades. Hierfür wurde über die Parameter: maximaler beziehungsweise mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, sowie Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) mittels Kontinuitätsgleichung (Abbildung 17) die effektive AKÖF bestimmt.

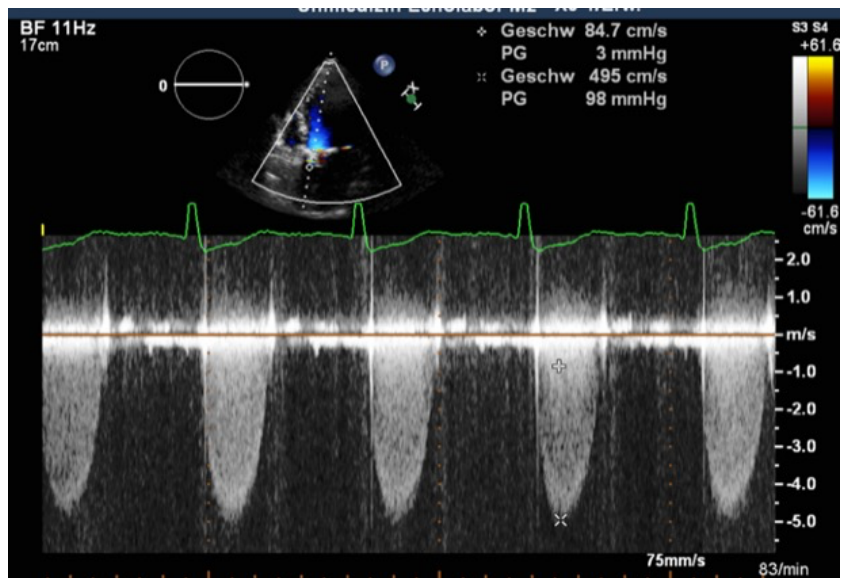


Abbildung 14: Bestimmung von V_{\max} (= maximale transvalvuläre Geschwindigkeit) mittels CW (Continuous Wave) Doppler.

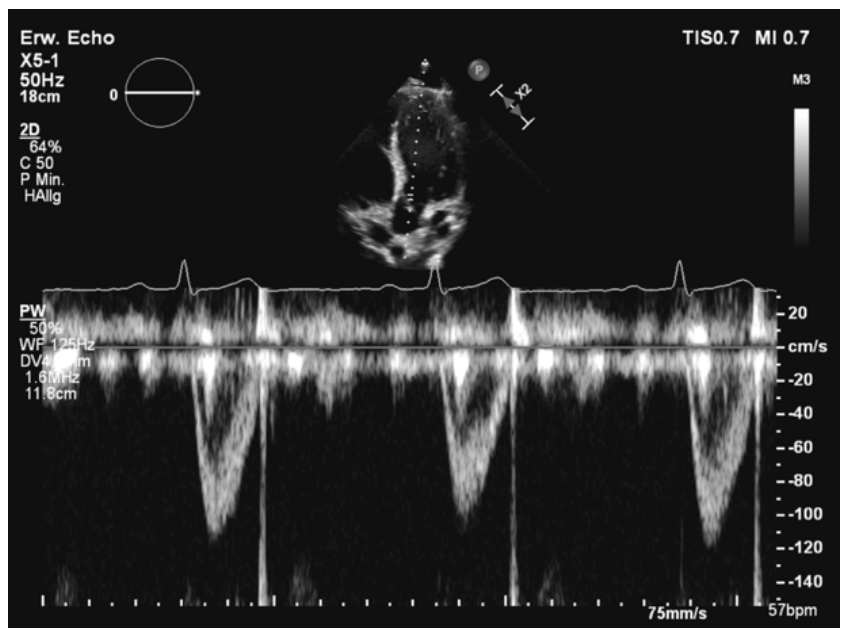


Abbildung 15: Bestimmung des Ortes von V_{\max} (= maximale transvalvuläre Geschwindigkeit) mittels PW (Pulsed Wave) Doppler

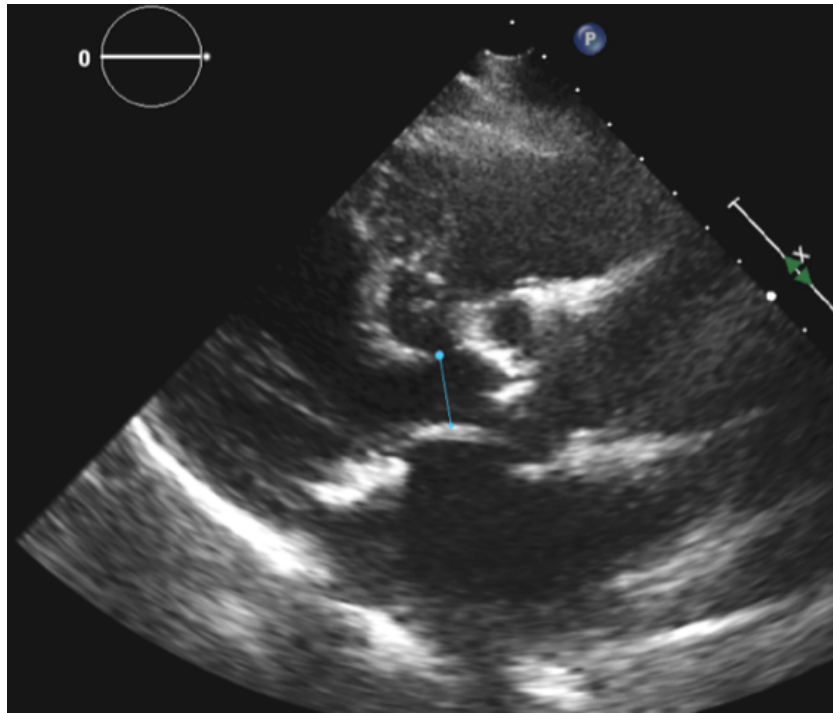


Abbildung 16: lange Achse parasternal im (LAX) im TTE (transthorakale Echokardiografie), Ausmessung LVOT

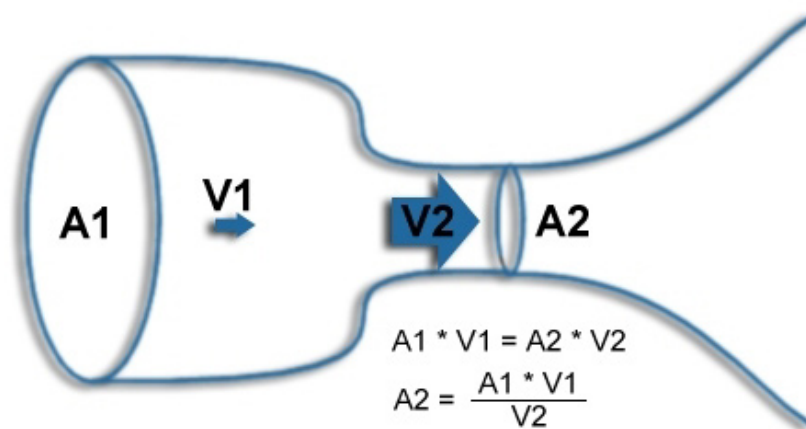


Abbildung 17: Kontinuitätsgleichung ($A2$ = Öffnungsfläche der AK, $V1$ = Schlagvolumen, $A1$ = Fläche des LVOT und $V2$ = Gradient (117))

Bei unzureichender Beurteilbarkeit im TTE wurde weiterführend ein TEE veranlasst. Diese Methode erlaubt eine genauere Beurteilung der Morphologie. Die Bestimmung der AKÖF kann zusätzlich über eine planimetrische Bestimmung erfolgen (Abbildung 18). Zur Dokumentation werden in der Universitätsmedizin Mainz die Informationssysteme Philipps Xcelera Cardiology, Information Management

(Bildserver) und GE Centricity Carddas (Befund-Dokumentationssystem) verwendet.

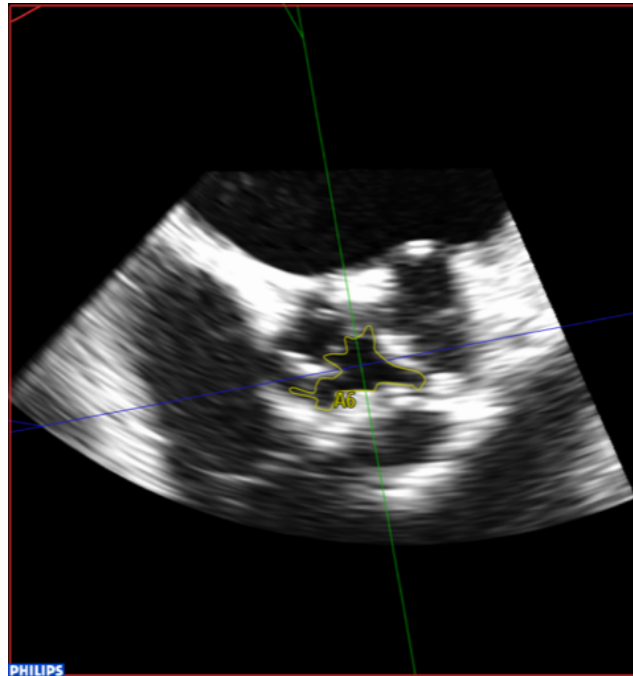


Abbildung 18: Planimetrie in kurzer Achse parasternal

Zum Ausschluss einer Stenose der supraaortalen Gefäße wurde eine Dopplersonografie durchgeführt. Bei bekannten peripheren Gefäßerkrankungen wurde eine weiterführende Angiologische Diagnostik veranlasst. Die peripheren Zugangswege wurden zudem mittels CT-Angiographie beurteilt.

Zur Interventionsplanung ist eine EKG-getriggerte Mehrschicht-CT-Angiographie des Thorax obligat (118). Die radiologische Vermessung des Aortenklappenanus zur Prothesenauswahl steht hier im Vordergrund, ebenso kann anhand dieser Bildgebung der Kalzifikationsgrad des Aortenanus bestimmt werden. In Anlehnung an die vierstufige Skala von Marwan et al wird in der Universitätsmedizin Mainz eine ebenfalls vierstufige (von 0-3) Skala verwendet (Abbildung 19). Grad 0 entspricht einem kalkfreien Anulus, Grad 1 einer leichten Kalzifikation, Grad 2 einer mittleren Kalzifikation und Grad 3 einer schweren Verkalkung mit deutlichem Kalkdepot im Anulus/LVOT.

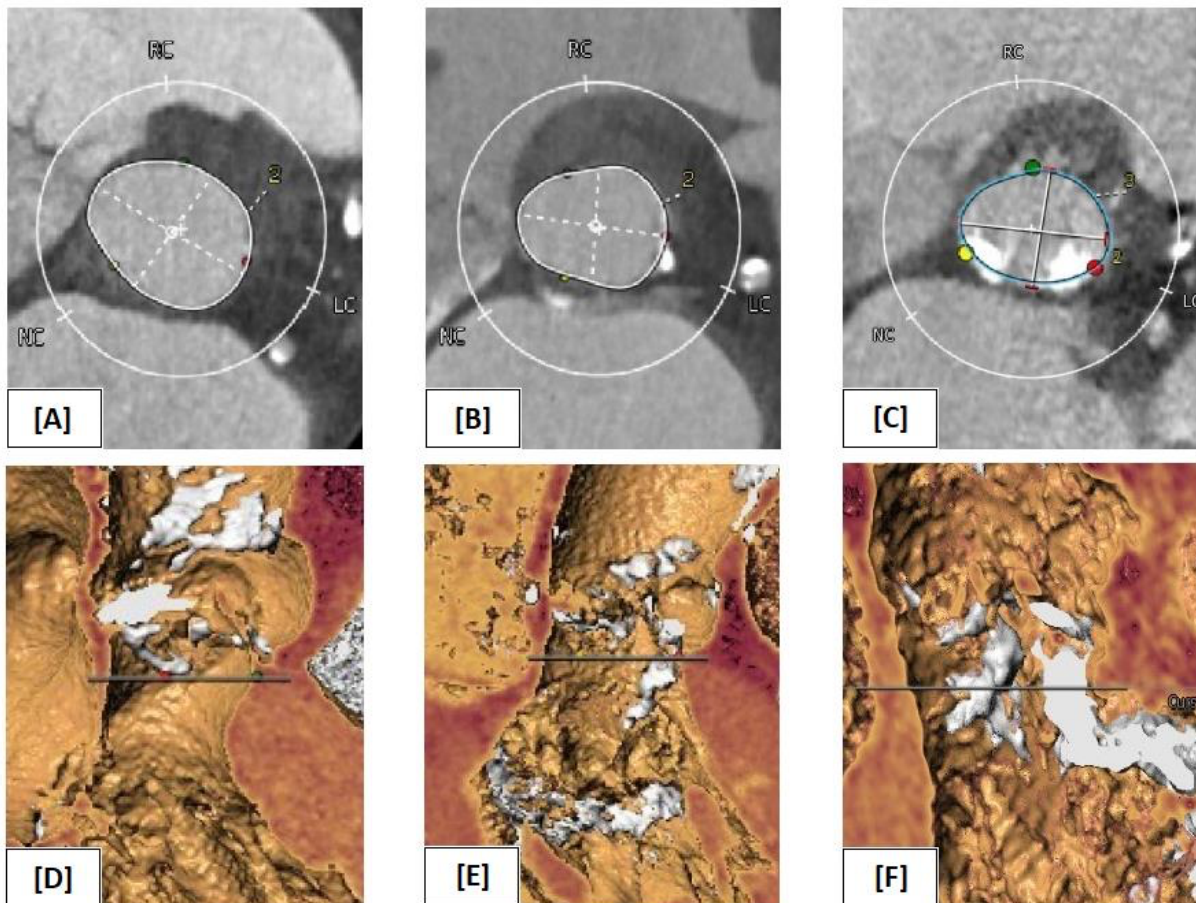


Abbildung 19: Kalzifikationsgrad des Aorten-Anulus modifiziert nach Marwan et al.:
A+D = Grad 0, B+E = Grad I, C+F = Grad II

Lag die letzte Koronarangiographie länger als ein Jahr zurück, wurde ebenso eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und Aortographie veranlasst. Gab es im TTE oder TEE Hinweise auf eine pulmonale Hypertension, wurde dies durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung verifiziert.

4.5 Risikomodelle

Da im beobachteten Zeitraum die TAVI-Prothesen ausschließlich für Hochrisikopatienten zugelassen waren, musste präoperativ das individuelle Risiko für Mortalität und Morbidität bestimmt werden. Hierfür wurden die Scoring Systeme log. EuroSCORE (Abbildung 20), der STS-Score (Tabelle 3), sowie der log. EuroSCORE II (Abbildung 21) gemäß der aktuellen Leitlinien verwendet (7). Der STS – Score lässt sich für sieben Operationen berechnen. Es handelt sich dabei um einen Aortenklappen- oder Mitralklappenersatz in Kombination mit einem

Aortokoronarenbypass oder jede Operation isoliert (119), wobei sich unsere Studie auf den isolierten Aortenklappenersatz beschränkt.

Da die Scores für die konventionelle Herzchirurgie entwickelt wurden, zeigt sich das kalkulierte Risiko oft erhöht (85-87). Die Problematik ergibt sich aus dem Patientenkollektiv, für welches die TAVI entwickelt wurde, Hochrisikopatienten mit geringer Überlebenschance bei einer offen chirurgischen Aortenklappenoperation. Der EuroSCORE II bietet die überarbeitete Version aus 2011 und beinhaltet unter anderem spezifischer die Risiken einer endovaskulären Intervention (120). Bei der Entscheidung, im interdisziplinären Heart Team an der Universitätsmedizin Mainz fließen die genannten Scores unter dem Bewusstsein der aufgeführten Problematik mit ein (7).

Die endgültige Entscheidung hängt zusätzlich von Erfahrungswerten ab und wird immer für jeden Patienten individuell durch das Expertenteam getroffen. In speziellen Fällen unterschätzen die Scoringssysteme das Risiko, weshalb unter Umständen Vorerkrankungen, wie z.B. frühere Brustkorbstrahlungen oder eine Porzellanaorta, für die Indikationsstellung zur TAVI mitbetrachtet werden müssen (7).

Patient			Kardial		
Alter	0	0	Instabile Angina pectoris ⁶	Nein	0
Geschlecht	...	0	Eingeschränkte EF	...	0
COPD ¹	Nein	0	Frischer Myocardinfarkt ⁷	Nein	0
Extrakardiale Arterienerkrankung ²	Nein	0	Pulmonale Hypertonie ⁸	Nein	0
Neurologische Erkrankungen ³	Nein	0	Operation		
vorangegangene Perikarderöffnung	Nein	0	Notfallindikation ⁹	Nein	0
präop Kreatinin > 200 µmol/L	Nein	0	Kombinationseingriff: kein isolierter ACVB-Eingriff	Nein	0
Akute Endokarditis ⁴	Nein	0	Thorakaler Aorteneingriff	Nein	0
Präoperativ Intensivpatient ⁵	Nein	0	Postinfarkt-VSD	Nein	0
Logistic EuroSCORE			0		
			Calculate Clear		

Abbildung 20: Berechnung des log. EuroSCORE (121)

Gender	male/female
Race	Black/African, American, Asian, American Indian, Alaskan Native, Native Hawaiian, Pacific Islander, Hispanic, Latin or Spanish
Payor	None/self, Medicare, Medicaid, Military Health, Indian Health Service, Correctional Facility, State Specific Plan, Other Government Insurance, Commercial Health Insurance, Health Maintenance Organization, Non-U.S. Plan, Charitable Care/Foundation Funding
Weight [Kg]	Between 10 – 250
Height [cm]	Between 20 – 251
Hematocrit	Between 0.1 – 99.99
WBC Count	Between 0.1 – 99.99
Platelet Count	Between 1000 – 900000
Las Creatinine Level	Between 0.1 – 30
Dialysis, Hypertension, Immunocompromise Present, Peripheral Artery Disease, Cerebrovascular Disease, Mediastinal Radiation, Cancer Within 5 Years, Family History of Premature Coronary Artery Disease, Sleep Apnea, Liver Disease, Unresponsive State, Syncope, Diabetes, Endocarditis, Previous Cardiac Interventions, Inotropic, Intravenous, Glycoprotein lib/IIIa, Aortic Stenosis, Mitral Stenosis	yes / no
Cronic Lung Disease	No/ Mild/ Moderate/ Severe/ documented
Illicit Drug Use	Recent/ Remote/ No/ Unknown
Alcohol Use	< 1drink per w/ 2-7 drink per w/ >8d/w/ None/ Unknown
Pneumonia	Recent/ Remote/ No/ Unknown
Tobacco use	never/ every day/ some day/ frequency unknown/ Former/ unknown
Home Oxygen	Yes, PRN / Yes, dependent/ No/ Unknown
MI When	<6h/ >6h<24h/ 1-7d/ 8-21d/ >21d
Heart Failure Timing	Acute, Chronic, Both
Classification – NYHA	I/ II/ III/ IV/ Not documented
At time of this admission	no Symptoms/ Stable Angina/ unstable Angina/ Non-STEMI/ STEMI/ Angina equivalent/ Other
Cardiogenic Shock	yes-at time of procedure/ yes within prior 24h/ no
AFibrillation, Aflutter, 3rd Degree Heart Block, 2nd Degree Heart Block, Sick Sinus, Vtach/Vfib	none/ remote/ recent
ADP Inhibitor, ACE/ ARB, Steroids	yes/ no/ contraindicated/ unknown
Resuscitation	yes-within 1h of the strat of the procedure/ yes- more than 1h/ no
Number Diseased Vessels	none/ one/ two/ three

Percent Stenosis – Left Main	Between 0 – 100
Ejection Fraction	Between 1 – 99
Percent Stenosis – prox. LAD	Between 0 – 100
Aortic Insufficiency, Mitral Insufficiency, Tricuspid Insufficiency	none/trivial Trace/ mild/ moderate/ severe/ not documented
AV Disease Etiology	Bicuspid valve/ Congenital/ Degenerative/ Endocarditis/ LV Outflow Tract Pathology/ Primary Aortic Disease/ Rheumatic/ Supravalvular Aortic Stenosis/ Trauma/ Tumor/ Mixed / not documented
Incidence	Cardiovascular Surgery: first/ first re-o/ 2 nd re-op/ 3 rd re-op, 4 th re-op/ more/ NA
Status	Elective/ Urgent/ Emergent/ E. Salvage
IABP Insertion, Catheter Based Assist Device Used, ECMO	Preop/ Intraop/ Postop

Tabelle 3: Variablen des STS – Score (119).

Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	NYHA	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Gender	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>	CCS class 4 angina ⁸	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	<input type="text" value="normal (CC >85ml/min)"/>	<input type="text" value="0"/>	LV function	<input type="text" value="select"/>	<input type="text" value="0"/>
Extracardiac arteriopathy ³	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Recent MI ⁹	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Poor mobility ⁴	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Pulmonary hypertension ¹⁰	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Previous cardiac surgery	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Urgency ¹¹	<input type="text" value="elective"/>	<input type="text" value="0"/>
Active endocarditis ⁶	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Weight of the intervention ¹²	<input type="text" value="isolated CABG"/>	<input type="text" value="0"/>
Critical preoperative state ⁷	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>	Surgery on thoracic aorta	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>
Diabetes on insulin	<input type="text" value="no"/>	<input type="text" value="0"/>			
EuroSCORE II EuroSCORE II <input type="text" value="0"/>					
<small>Note: This is the 2011 EuroSCORE II</small> <input type="button" value="Calculate"/> <input type="button" value="Clear"/>					

Abbildung 21: Berechnung des log EuroSCORE II (121).

4.6 Auswahl der Herzklappe

Zusätzlich zu den beiden in dieser Arbeit verglichenen Klappensystemen Medtronic Evolut R und Edwards SAPIEN 3 setzte die Abteilung Kardiologie I an der Universität Mainz im beobachteten Zeitraum die stentfreie Direct Flow Medical – Klappe, die CoreValve von Medtronic und die Lotus Edge ein, welche jedoch in der vorliegenden Untersuchung keine Berücksichtigung fanden.

Die selbstexpandierende Evolut R Prothese von Medtronic besteht aus einem Nitinolrahmen auf dem die dreitaschige Klappe aus porcinem Perikard aufgezogen ist. Sie wird mittels EnVeo Pro delivery System (Abbildung 22) eingebracht und ist wie in Abbildung 23 dargestellt in den Größen 23, 26, 29 und 34 erhältlich. Um eine feste Position, sowie bessere Abdichtung zu erreichen, wird die Prothese typischerweise 7%-30% größer als der native Anulus gewählt (28, 101).

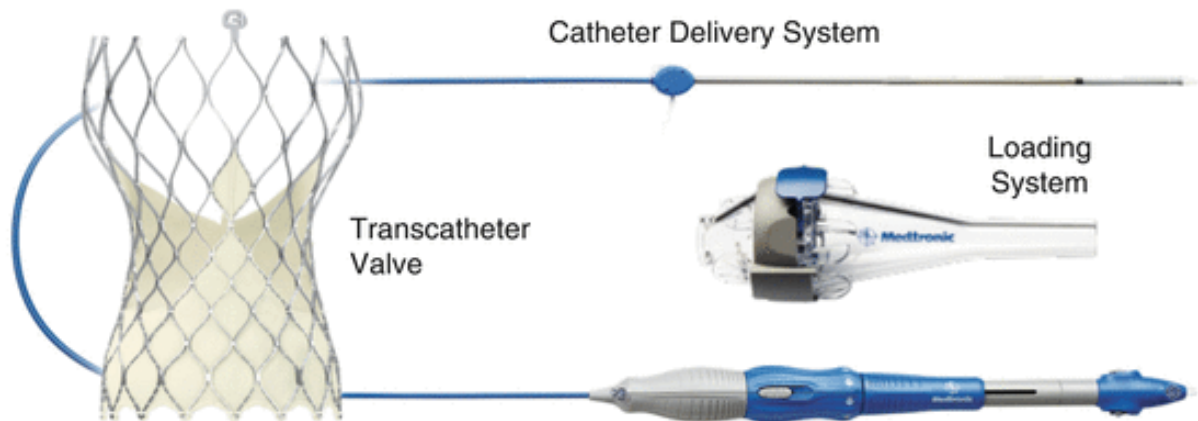
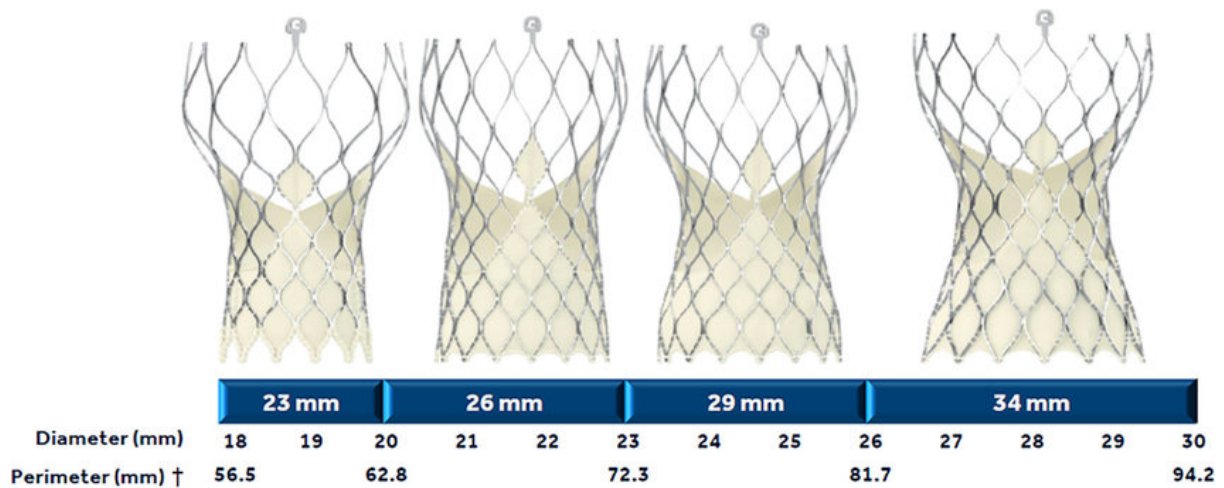


Abbildung 22: Klappe mit Platzierungskatheter und dem Ladesystem (122).



* Based on CT measurement

† Annulus Perimeter = Annulus Diameter x π

Abbildung 23: Anulusgröße und verfügbare Größen der CoreValve von Medtronic (123).

Die Weiterentwicklung von der SAPIEN XT zur SAPIEN 3 von Edwards beinhaltet im Wesentlichen zwei Fortschritte. Zur Reduktion von paravalvulären Leckagen (PVL) wurde am äußeren Rand Polyethylenterephthalat (PET) ergänzt welches den Anulus besser abdichten soll. Des Weiteren ist die Prothese auf einen Kobalt-Chrom-Stent genäht, welcher sich besonders klein zusammenfallen (crimpen) lässt. Im Gegensatz zur Klappe von Medtronic bestehen die Segel der SAPIEN 3 aus bovinem Perikard. Die SAPIEN 3 bedient die Anulus – Diameter von 18 – 28mm, da sie in den Größen 20, 23, 26 und 29 mm erhältlich ist. Platziert wird die Prothese über das Commander Delivery System von Edwards (Abbildung 24), welches über das eSheath Introducer® Set in das Blutgefäß eingebracht wird (38).

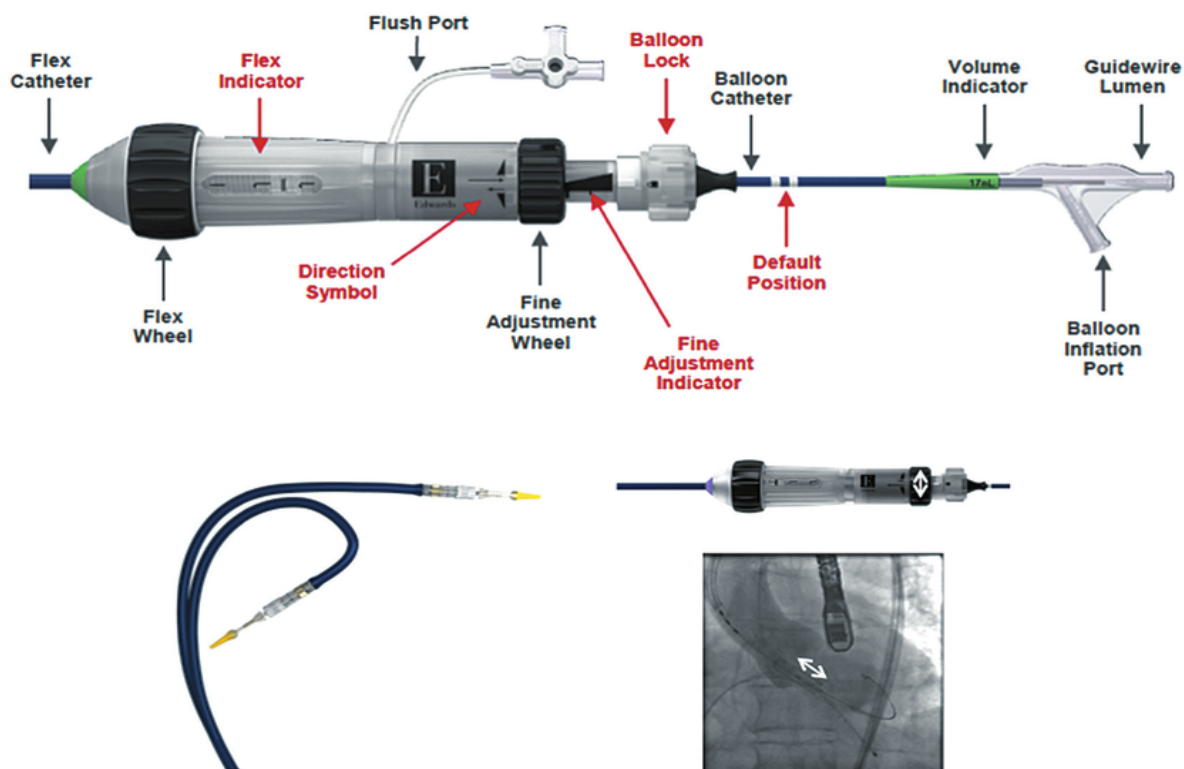


Abbildung 24: Comannder delivery System (124).

Die Präoperative Planung ist essenziell um Intra- sowie Postprozedurale Komplikationen zu vermindern. Zur Visualisierung wurde eine 3-D Rekonstruktion, auf den CT/TEE – Daten mittels der Software 3mensio® angefertigt (Abbildung 25).

Eine paravalvuläre Insuffizienz kann vor allem durch eine zu klein gewählte Klappe provoziert werden. Der wichtigste Prädiktor einer PVL ist der Cover-Index (CI), je geringer der CI desto höher das Risiko für eine PVL. Er berechnet sich aus dem Diameter des Aortenannulus sowie dem Außendurchmesser der Prothese (125-127).

Abhängig von der Anatomie, wie beispielsweise der Höhe der Koronarostien und des Kalzifikationsgrades der Aortenklappe beziehungsweise des Anulus konnte im Heart-Team eine Entscheidung über den Klappentyp getroffen werden.

Der Zugangsweg wurde nach Beurteilung der Beckengefäße hinsichtlich ihres Verlaufs und ihres Verkalkungsgrads festgelegt (Abbildung 26).



Abbildung 25: 3D Rekonstruktion der Beckenachse zur Beurteilung ZugangsfäÙe.

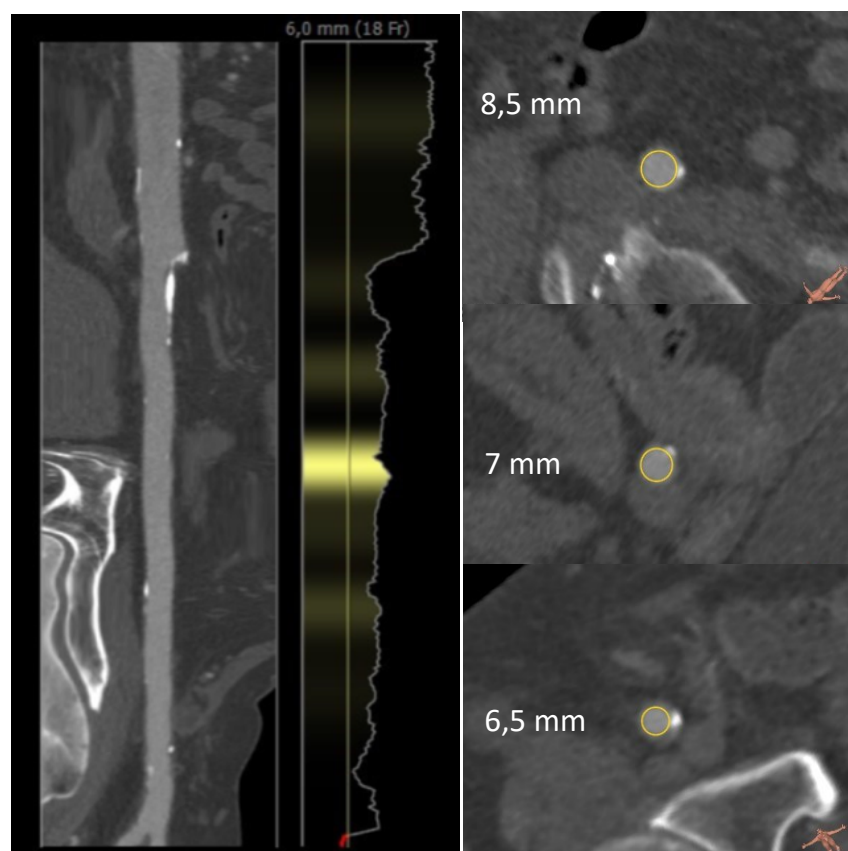


Abbildung 26: CT – morphologisches Ausmessen der BeckengefäÙe.

4.7 Ablauf der Implantation

Um bei intraoperativen Major Komplikationen die sofortige operative Intervention zu ermöglichen, werden in der Universitätsmedizin Mainz alle TAVIs in einem Hybrid-Op durchgeführt. Ebenfalls besteht immer die Möglichkeit eine Herz-Lungen-Maschine einsetzen zu können, sodass im Notfall eine extrakorporale Zirkulation gewährleistet ist. Durchgeführt wurde die Prozedur zum Untersuchungszeitpunkt unter Allgemeinanästhesie in Anwesenheit eines Facharztes der Anästhesie, im Zusammenspiel von Kardiologen und Kardiochirurgen.

Anschließend an die Desinfektion und das sterile Abdecken erfolgt die Punktion von Vena- sowie Arteria Femoralis der linken Leiste. Die V. Femoralis dient der temporären Schrittmacher Platzierung im rechten Ventrikel. Über die A. femoralis communis kann mittels cross-over Manöver ein Omniflush-Katheter in die rechte AFC vorgeschoben werden, um diese unter angiografischer Darstellung zu punktieren. Dies erfolgt in der Regel über eine 7F Schleuse, die zuvor in die Femoralgefäße eingebracht wird. Auf die jeweilige Implantationsschleuse wird nach Vorlage der Verschlussysteme gewechselt.

Die Prozedur erfolgt unter therapeutischer Antikoagulation mittels unfraktioniertem Heparin, gesteuert durch Messungen der Blutgerinnungszeit (engl. Activated clotting time, ACT > 250s). Zwei Pigtail-Katheter, im linken Ventrikel sowie im Ausflusstrakt platziert, dienen der Ermittlung des Druckgradienten.

Muss die verkalkte Aortenklappe vor der Implantation gesprengt werden, wird ein Valvuloplastie-Ballon bis auf die Klappenebene vorgeschoben und insuffliert. Um zu verhindern, dass der Ballon bei Expansion disloziert geschieht dies meist unter tachykarder Ventrikelstimulation (Rapid Pacing, 180/min).

Während der gesamten Prozedur bestand, im Rahmen unserer Untersuchung die Möglichkeit eines TEEs. So konnte direkt nach Implantation die Funktion der Klappe beurteilt, eventuelle Leckagen detektiert sowie ein Perikarderguss (PE) ausgeschlossen werden.

In der Regel wurden die Patienten noch im Herzkatheterlabor extubiert und anschließend für 24 – 48 Stunden auf der kardiologischen Intensivstation überwacht.

Regelmäßige postoperative Laborkontrollen sind obligat, um eventuelle Komplikationen frühzeitig festzustellen. Sie beinhalten kardiale Marker (BNP, Troponin I, CK), Gerinnungswerte und Retentionsparameter. Auch eine dauerhafte Überwachung der Vitalparameter ist unerlässlich. Dabei wird eine Herzfrequenz von 60 – 80 Schlägen/min, ein systolischer Blutdruck von 110 – 130 mmHg, eine pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung von >94% sowie eine Diurese von 0,5 – 1 ml/kgKG/h angestrebt. Etwaige neu aufgetretene Rhythmusstörungen müssen detektiert und eine Schrittmacherimplantation diskutiert werden. Zu diesem Zweck werden unmittelbar im Anschluss an die Prozedur, am Folgetag, vor Übernahme auf die Normalstation sowie vor der Entlassung ein 12 – Kanal – EKG abgeleitet. Die Indikation zur permanenten Schrittmacherimplantation wird bei neu aufgetretenen AV – Blockierungen > II°, ferner AVB I° + LSB oder bei postinterventionellem Vorliegen eines LSB mit einem QRS Komplex > 160ms gestellt. Die Klappenfunktion wird im Verlauf mittels TTE beurteilt sowie Aneurysmata oder Perikardergüsse ausgeschlossen. Eine Frühmobilisation am ersten postoperativen Tag wird angestrebt und sollte vor Entlassung ein 6 Minuten Gehstest möglich machen.

Je nach individuellem Risikoprofil wird eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung bereits am Abend nach der Intervention begonnen. Die Einnahme von Acetylsalicylsäure sollte lebenslang fortgeführt werden. In den ersten sechs Monaten nach der Intervention wird dies durch Clopidogrel ergänzt.

In unserer Untersuchung erfolgte nach 30 Tagen die erste Follow – up Untersuchung in der Klappensprechstunde der Universitätsmedizin. Unter anderem wurde hier mittels TTE die Klappenfunktion beurteilt. Eine Protheseninsuffizienz wurde hier, falls vorhanden quantifiziert.

4.8 Endpunkte

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die beiden Klappentypen Evolut R und SAPIEN 3 hinsichtlich ihrer peri- und postprozeduralen Ergebnisse verglichen. Die Endpunkte wurden gemäß VARC-2 Kriterien festgelegt.

Die Mortalität, die in chirurgischen Studien als Tool zur Bewertung der Sicherheit herangezogen wird, ist im Hochrisikokollektiv der TAVI-Patienten nur sekundär

bewertbar. Weshalb das *Valve Academic Research Consortium* (VARC) 2011 klinische Endpunkte für TAVI-Prozeduren festlegte um eine Vergleichbarkeit und Standardisierung der TAVI-Studien zu erreichen und damit das Risiko der Hochrisikopatienten besser abbilden zu können (128). Mit steigenden Fallzahlen erwiesen sich die VARC-Kriterien als teilweise uneindeutig und die Expertengruppe, bestehend aus Chirurgen, Kardiologen, Radiologen, Neurologen, Geriatern und klinischen Versuchsleitern brachte 2012 die überarbeitete Version VARC-2 hervor. Welcher die standardisierten Endpunkte Mortalität, Schlaganfall/ TIA, Myokardinfarkt, Blutungskomplikationen, akutes Nierenversagen $\geq 48h$ (ANV), Vaskuläre Komplikationen, Rhythmusstörungen und andere relevante TAVI-Assoziierte Komplikationen (Konversion zu einem offen chirurgischen Verfahren, Koronarostienobstruktion, Septumperforation) beinhaltet (100).

Zusätzlich werden durch das VARC-2 Konsortium Kombinierte Endpunkte definiert. Der Device Success beinhaltet die korrekte Position (in anatomischer Lage) und Funktion der Prothese sowie das Überleben der Prozedur. Die Klappenfunktion wird anhand postprozeduraler Echokardiografie Parameter bestimmt. Dabei ist eine allenfalls leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz akzeptabel. Hinsichtlich der Prothesengröße darf sich kein Mismatch zwischen Patientenanulus und Prothese zeigen. Zusätzlich müssen entweder der Hauptgradient mit < 20 mmHg oder die Spitzengeschwindigkeit < 3 m/s über der Klappenprothese gemessen werden, um eine korrekte Funktion beschreiben zu können (129).

Unter Early safety nach 30 Tagen werden die Mortalität jedweder Genese, Schlaganfälle, lebensbedrohliche Blutungen, eine akute Niereninsuffizienz $> \text{Grad } 2$, Koronararterienobstruktionen die eine Intervention erforderlich machen, vaskuläre Komplikationen sowie Fehlfunktionen der Klappe die eine weitere Intervention wie BAV, Re-TAVI oder eine offen chirurgische Operation indizieren zusammengefasst (129).

Schwere kardiovaskuläre sowie zerebrale Komplikationen werden unter dem Akronym MACCE (engl. Major adverse cardiovascular and cerebral events) zusammengefasst (130). Mit einbezogen werden ebenso die gesamt Mortalität sowie nicht tödliche Blutungen und Schlaganfälle (131).

4.9 Statistik

Zunächst wurden die Daten für die hier vorliegende Arbeit in das Programm *Microsoft Excel* eingetragen und anschließend mithilfe des Statistikprogramms *IBM SPSS Statistics Version 24 (IBM Corporation, New York, USA)* und *GraphPad PRISM Version 8 (GraphPad, Software, LLC., San Diego, USA)* sowohl deskriptiv als auch graphisch ausgewertet.

Alle Daten wurden entweder als absolute Zahlen, als Prozentsätze im Falle von nominalen Variablen oder als Mittelwert mit Standardabweichung bei metrischen Variablen angegeben. Als statistische Tests wurden der Chi-Quadrat (Unterschiede zwischen den Patientengruppen) sowie der Student-T-Test angewandt. Verbundene Stichproben wurden mittels paired Wilcoxon rank-sum Test ausgewertet. Die Einflussfaktoren auf die Endpunkte unserer Studie wurden mit Hilfe der multivariaten logistischen oder binären Regressionsanalyse herausgearbeitet. Um beide Klappentypen zu vergleichen, wurde eine ordinale multinominale Regressionsanalyse durchgeführt. Als statistisch signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ gewertet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Mai 2014 bis Juni 2016 wurden an der Universitätsmedizin Mainz insgesamt 359 Patienten mit AS mit einer TAVI – Prothese der neuen Generation behandelt. 215 Patienten erhielten die SAPIEN 3 von Edwards und 144 die Evolut R von Medtronic. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 82 ± 7 Jahre und mit insgesamt 46,5% waren männliche Individuen etwas schwächer vertreten. Im Mittel betrug der EuroSCORE II $8 \pm 8\%$ und der STS Score $7,3 \pm 9\%$. Es bestand hinsichtlich der in Tabelle 4 aufgeführten Parameter, vom Geschlecht abgesehen eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Zu beachten gilt, dass Patienten die eine SAPIEN 3 Prothese erhielten, signifikant häufiger männlichen Geschlechts waren.

	gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p-Wert
Alter	81,9 ± 6,6	81,7 ± 6,6	82,2 ± 6,7	0,469
Anteil der Männer (%)	167 (46,5)	118 (54,9)	49 (34)	< 0,001
BMI	27,1 ± 5,4	27,2 ± 5,2	27 ± 5,8	0,773
EuroSCORE II	8 ± 8,81	8,2 ± 8,2	7,8 ± 8,1	0,708
STS Score	7,3 ± 8,9	7,3 ± 6,8	7,4 ± 5,0	0,774

Tabelle 4: Alter, Geschlechterverteilung und Risikobewertung (BMI = Body-Mass-Index, EuroSCORE II = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Score = Society of Thoracic Surgeons).

Hinsichtlich der Vorerkrankungen wie KHK, vorausgegangener ACVB OP, Vorhofflimmern, erfolgter Schrittmacher Versorgung, pAVK und COPD zeigten sich vergleichbare Werte (Tabelle 5).

Im S3 Kollektiv war die Prävalenz von myokardialen Infarkten (21% vs. 13%, $p = 0,05$) und arterieller Hypertonie (92% vs. 82%, $p = 0,006$) signifikant gegenüber dem ER Kollektiv erhöht. Auch bei Schlaganfällen/ TIAs gab es einen tendenziellen Unterschied (19,5% vs. 12,5%, $p = 0,08$). Patienten, die mit der ER behandelt wurden, litten häufiger an Diabetes mellitus (28% vs. 38%, $p = 0,041$) und pulmonaler Hypertonie (19% vs. 28%, $p = 0,041$).

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
NYHA ≥ III	259 (72,1)	149 (69,3)	110 (76,4)	0,142
KHK	224 (62,4)	137 (63,7)	87 (60,4)	0,526
Z.n. MI	62 (17,3)	44 (20,5)	18 (12,5)	0,05
Z.n. PCI	140 (39)	89 (41,4)	51 (35,4)	0,255
Z.n. ACVB	45 (12,5)	28 (13,0)	17 (11,8)	0,733
PAVK ≥ II	33 (9,2)	17 (7,9)	16 (11,2)	0,303
Z.n. Stroke/TIA	60 (16,7)	42 (19,5)	18 (12,5)	0,08
VHF	87 (24,2)	55 (25,9)	32 (22,4)	0,66
Perm. Schrittmacher/ICD	41 (11,4)	25 (11,6)	16 (11,1)	0,88
Pulm. Hypertension	80 (22,3)	40 (18,6)	40 (27,8)	0,041
COPD ≥ GOLD II	37 (10,3)	23 (10,7)	14 (9,7)	0,766
Art. Hypertension	314 (87,5)	196 (91,6)	118 (81,9)	0,006
Diabetes	114 (31,7)	59 (27,6)	55 (38,2)	0,041
Kreatinin	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,2	1,4 ± 1,4	0,730
GFR < 30 ml/min	62 (17,3)	34 (15,8)	28 (19,4)	0,372

Tabelle 5: **Baseline Patienten Charakteristiken** (NYHA = New York Heart Association, KHK = Koronareherzerrkrankung, MI = Myokardinfarkt, PCI = Perkutane Koronarintervention, ACVB = Aorto-Coronarer-Venen-Bypass, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA = Transitorische Ischämische Attake, VHF = Vorhofflimmern, ICD = Implantierbarer Kardioverter Defibrillator, COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate.

Die präoperativ echokardiographisch ermittelten hämodynamischen Parameter, zeigten zudem eine signifikant geringere LVEF (50% vs. 55%, $p < 0,001$) in der SAPIEN 3 Gruppe, während das Evolut R Kollektiv eine geringere Aortenklappenöffnungsfläche ($0,7\text{cm}^2$ vs. $0,8\text{cm}^2$, $p = 0,017$) aufwies. Die transvalvulären Gradienten, peak Gradient (68 mmHg vs. 70 mmHg , $p = 0,367$) und mean Gradient waren mit 40 mmHg vs. 41 mmHg , ($p = 0,493$) nahezu identisch (Tabelle 6).

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
LVEF	$51,5 \pm 13,5$	$49,6 \pm 14,4$	$54,5 \pm 11,3$	$< 0,001$
KÖF [cm²]	$0,74 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,2$	$0,71 \pm 0,2$	$0,017$
Peak Gradient [mmHg]	$68,4 \pm 25,7$	$67,5 \pm 25,5$	$69,9 \pm 26$	$0,367$
Mean Gradient [mmHg]	$40,4 \pm 16,8$	$39,9 \pm 16,4$	$41,2 \pm 17,2$	$0,493$

Tabelle 6: **Echokardiographiedaten** (LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KÖF = Klappenöffnungsfläche)

5.2 Prozedurdaten Peri- und Postoperativ

Die Patientengruppe, die mittels S3 Klappe versorgt wurde, zeigte eine ausgeglichene Verteilung der Klappengröße, während Patienten der ER Gruppe hauptsächlich durch eine 29mm Klappe versorgt wurden (76,4 % der ER Implantationen) (Abbildung 27). Wie Tabelle 7 zeigt, wies die Prothesengröße einen signifikanten Unterschied auf. Eine Vordilatation, mittels Valvuloplastie-Ballon wurde in beiden Gruppen vergleichbar oft durchgeführt ($84,2\%$ vs. $85,4\%$, $p = 0,751$), eine Nachdilatation musste häufiger in der ER Gruppe ($0,5\%$ vs. $18,8\%$, $p < 0,001$) durchgeführt werden. Hinsichtlich benötigter Röntgenzeit, sowie im Kontrastmittelverbrauch zeigte sich kein Unterschied der beiden Prothesentypen.

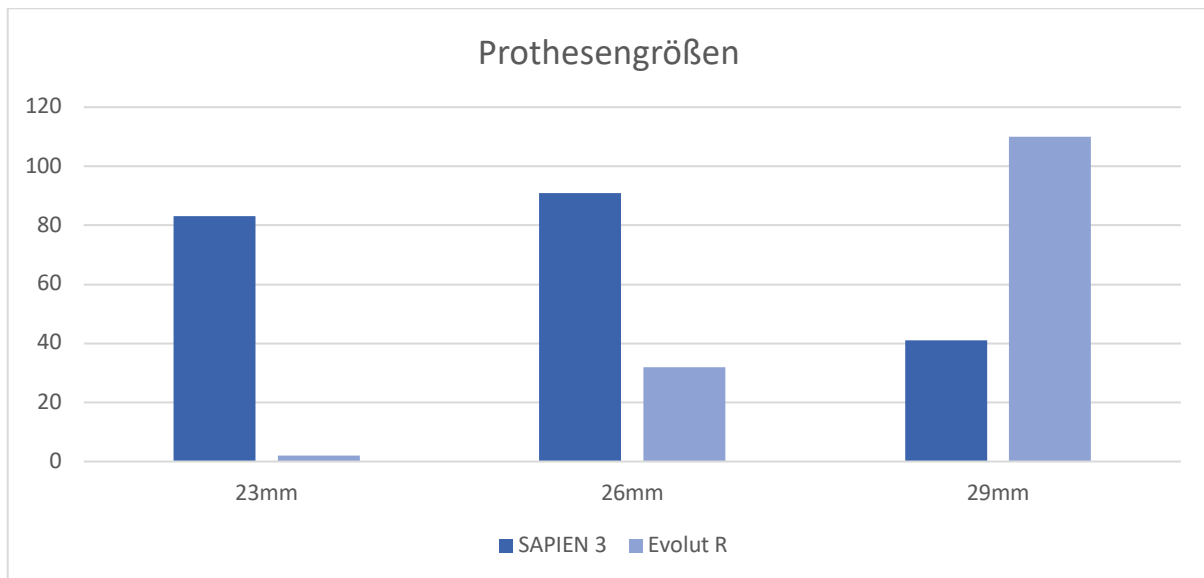


Abbildung 27: Verteilung der Prothesengröße

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
Prothesengröße				< 0,001
23mm – n (%)	85 (23,7)	83 (38,6)	2 (1,4)	
26mm – n (%)	123 (34,3)	91 (42,3)	32 (22,2)	
29mm – n (%)	151 (42,1)	41 (19,1)	110 (76,4)	
Ballonvalvuloplastie Prä	304 (84,7)	181 (84,2)	123 (85,4)	0,751
Ballonvalvuloplastie Post	28 (7,8)	1 (0,5)	27 (18,8)	< 0,001
Röntgenzeit [min]	24,9 ± 10,8	25,4 ± 11,4	24,5 ± 10,2	0,776
Kontrastmittelvolumen [ml]	164,8 ± 58,7	172,1 ± 61,1	157,5 ± 56,4	0,454

Tabelle 7: Prozedurdaten

Die Ergebnisse der kombinierten Endpunkte sowie der 30 Tage Mortalität sind in Tabelle 8 dargestellt. Die 30 Tages Mortalität ist mit 2,8% in der SAPIEN Gruppe vs. 2,1% in der Evolut R Gruppe ($p = 0,674$) sehr gut vergleichbar. Der Erfolg der Prozedur gemessen am, durch die VARC-2 Kriterien definierten Device Success wurde in beiden Gruppen in über 90% erreicht (93% vs. 92,4%, $p = 0,812$). Der VARC Early Safety Endpunkt vereint unter anderem die Mortalität nach 30 Tagen sowie verschiedene schwerwiegende in Tabelle 10 aufgeführte Komplikationen. Die von uns untersuchten Klappensysteme lieferten in Bezug auf die Sicherheit ähnliche Ergebnisse (11,2% vs. 7,6%, $p = 0,27$). Auch hinsichtlich dem kombinierten Endpunkt MACCE (siehe 4.8) zeigt sich zwischen den Systemen kein signifikanter Unterschied (6,5% vs. 3,5%, $p = 0,207$).

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
30 Tages Mortalität (%)	9 (2,5)	6 (2,8)	3 (2,1)	$p = 0,674$
VARC-2 Device Success - n (%)	333 (92,8)	200 (93,0)	133 (92,4)	$p = 0,812$
VARC-2- Early Safety nach 30 Tagen – n (%)	35 (9,7)	24 (11,2)	11 (7,6)	$p = 0,27$
MACCE 30 Tage (%)	19 (5,3)	14 (6,5)	5 (3,5)	$p = 0,207$

Tabelle 8: **kombinierte Endpunkte** (VARC = Valve Academic Research Consortium Updated Standardized Endpoint Definitions, Erklärung der kombinierten Endpunkte: Device Success = Überleben der Prozedur, korrekte Position und Funktion der Klappe, Early Safety nach 30 Tagen = Gesamtmortalität, Stroke, lebensbedrohliche Blutung, akute Nierenschädigung > Grad 2, Obstruktion der Koronarien während der Intervention, vaskuläre major Komplikation, Fehlfunktion der Klappe die eine erneute Intervention indiziert)

Um eine eventuelle Risikokonstellation, für ein Nicht-Erreichen der Endpunkte zu identifizieren untersuchten wir ob eingetretene Komplikationen während oder nach der Prozedur, das NYHA Stadium vor der Operation, der EuroSCORE II, das Alter, das Geschlecht oder die Schrittmacherpflichtigkeit anschließend an die Intervention Einfluss nahmen. Es ergab sich für die meisten von uns untersuchten Einflussfaktoren auf die oben genannten Endpunkte Tendenzen die sich als statistisch nicht signifikant erwiesen. Wie zu erwarten nahm der EuroSCORE II statistisch signifikanten Einfluss auf die 30 Tage Mortalität ($p = 0,009$; OR = 186) und auf den kombinierten Endpunkt MACCE nach 30 Tagen ($p = 0,046$; OR = 31). Des Weiteren wurde die 30 Tage Mortalität ($p = 0,005$; OR = 6,5), der VARC-2-Early Safety ($p < 0,001$; OR = 35) und der MACCE ($p < 0,001$; OR = 48) durch das Vorhandensein von einer Schlaganfallsymptomatik statistisch signifikant beeinflusst. Trat bei Patienten postoperativ eine Blutung auf, wurden ebenfalls die oben genannten Endpunkte, ausgenommen der VARC-2-Device-Success beeinflusst. Der VARC-2-Early-Safety wurde des Weiteren durch das Vorhandensein eines akuten postinterventionellen Nierenversagens ($p < 0,001$; OR = 13,7) beeinflusst (Tabelle 9).

	30 Tages Mortalität	VARC-2 Device Success	VARC-2-Early Safety	MACCE 30 Tage
Klappentyp	p = 0,613 OR = 0,65	p = 0,771 OR = 1,2	p = 0,417 OR = 0,6	p = 0,469 OR = 0,59
NYHA präOP	p = 0,612 OR = 1,42	p = 0,736 OR = 1,2	p = 0,597 OR = 1,3	p = 0,684 OR = 1,2
EuroSCORE II	p = 0,009 OR = 186	p = 0,73 OR = 2,5	p = 0,077 OR = 15,5	p = 0,046 OR = 31
Alter	p = 0,398 OR = 1,1	p = 0,748 OR = 0,98	p = 0,249 OR = 1,06	p = 0,417 OR = 1,05
Geschlecht	p = 0,775 OR = 0,8	p = 0,609 OR = 1,5	p = 0,614 OR = 0,741	p = 0,884 OR = 0,9
Komplikation	p = 0,105 OR = 0,13	p = 0,182 OR = 0,35	p = 0,249 OR = 2	p = 0,719 OR = 1,3
PM/ICD neu	p = 0,233 OR = 0,28	p = 0,123 OR = 5,7	p = 0,235 OR = 0,42	p = 0,144 OR = 0,19
Apoplex bis zur Entlassung	p = 0,005 OR = 6,5	p = n.s. OR = n.s.	p < 0,001 OR = 35	p < 0,001 OR = 48
Blutung postOP	p = 0,002 OR = 2,5	p = 0,719 OR = 1,3	p = 0,003 OR = 2,1	p < 0,001 OR = 2,4
AI postOP	p = 0,748 OR = 1,3	p = 0,114 OR = 0,32	p = 0,611 OR = 1,3	p = 0,24 OR = 2,2
ANV	p = 0,408 OR = 1,6	p = 0,091 OR = 0,31	p < 0,001 OR = 13,7	p = 0,196 OR = 2,5

Tabelle 9: **Einflussfaktoren** auf die kombinierten Endpunkte (n.s. = nicht spezifiziert, NYHA = New York Heart Association, EuroSCORE II = II = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Score = Society of Thoracic Surgeons, PM = Pacemaker, ICD = Implantierbarer Kardioverter Defibrillator, AI = Aortenklappeninsuffizienz, ANV = Akutes Nierenversagen)

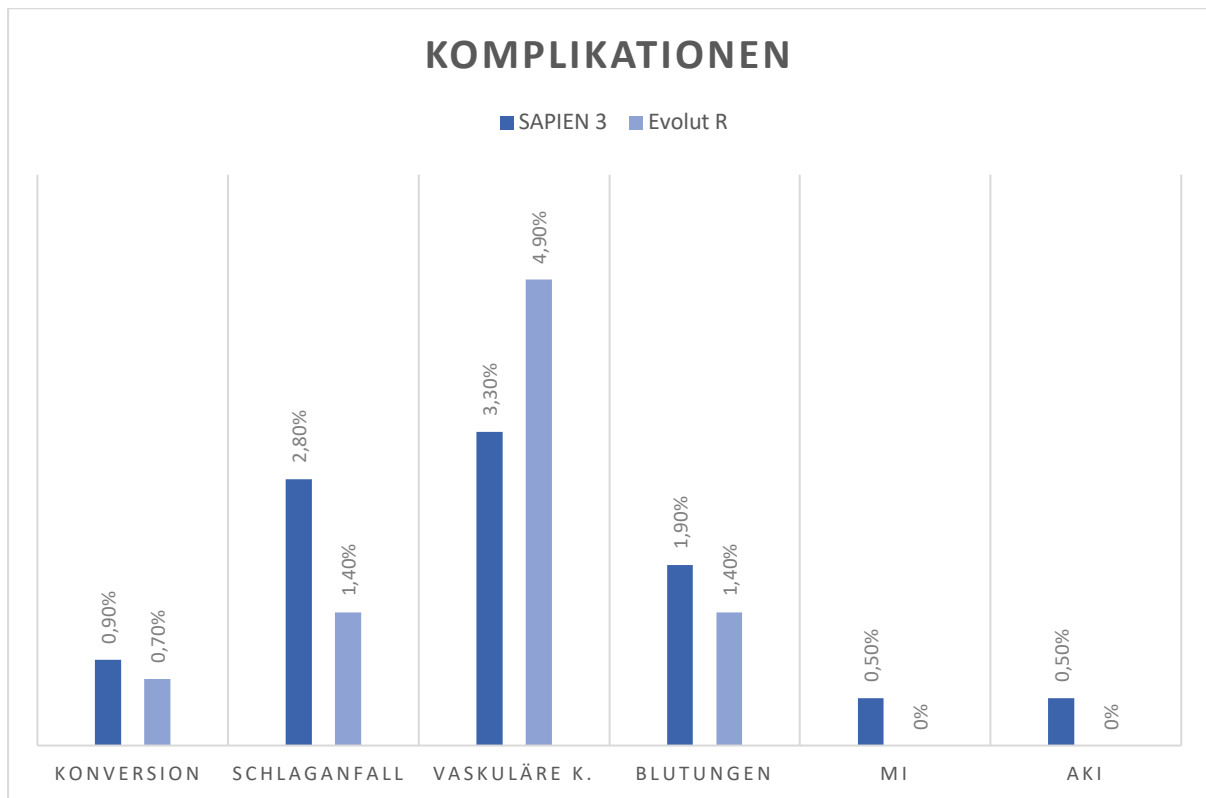


Abbildung 28: Das Auftreten von Komplikationen in Prozent (Vaskuläre K. = Vaskuläre Komplikationen, MI = Myokardischämie, AKI = Akute Nierenschädigung)

Zwei Prozeduren der S3 Gruppe und eine der ER Gruppe erforderten eine Konversion zur offen chirurgischen Operation (0,9% vs. 0,7%, $p = 0,81$). Insgesamt acht Patienten erlitten einen Schlaganfall, wobei sechs davon im S3 Kollektiv auftraten (2,8% vs. 1,4%, $p = 0,733$). Sieben Patienten benötigten nach schwerwiegenden Gefäßkomplikationen (3,3% vs. 4,9%, $p = 0,441$) eine weitere Operation oder Intervention. Lebensbedrohliche Blutungen traten in insgesamt sechs Fällen auf (1,9% vs. 1,4%, $p = 0,733$). Innerhalb der ersten 72 Stunden postoperativ erlitt ein Patient der S3 Kohorte einen Myokardinfarkt (0,5% vs. 0%, $p = 0,412$).

Ein akutes Nierenversagen trat bei fünf Patienten der S3 Gruppe auf, erreichte allerdings keine statistische Signifikanz (2,3% vs. 0%, $p = 0,065$). Bei Patienten der ER Gruppe traten im Gegensatz zur S3 Gruppe häufiger Rhythmusstörungen auf, die eine permanente Schrittmacher Implantation notwendig machte (44,5% vs. 27,4%, $p = 0,002$) (Tabelle 10).

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
Konversion zu offen chirurgischer Operation	3 (0,8)	2 (0,9)	1 (0,7)	0,810
Schlaganfall – n (%)	8 (2,2)	6 (2,8)	2 (1,4)	0,733
Gefäßkomplikation – n (%)	14 (3,9)	7 (3,3)	7 (4,9)	0,441
Lebensbedrohliche Butung – n (%)	6 (1,7)	4 (1,9)	2 (1,4)	0,733
Myokardinfarkt - n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0	0,412
Akutes Nierenversagen >2 – n (%)	5 (1,4)	5 (2,3)	0	0,065
Schrittmacher Implantation – n (%)	109/318 (34,3)	52/190 (27,4)	57/128 (44,5)	0,002

Tabelle 10: Komplikationen in absoluten Zahlen sowie Prozent

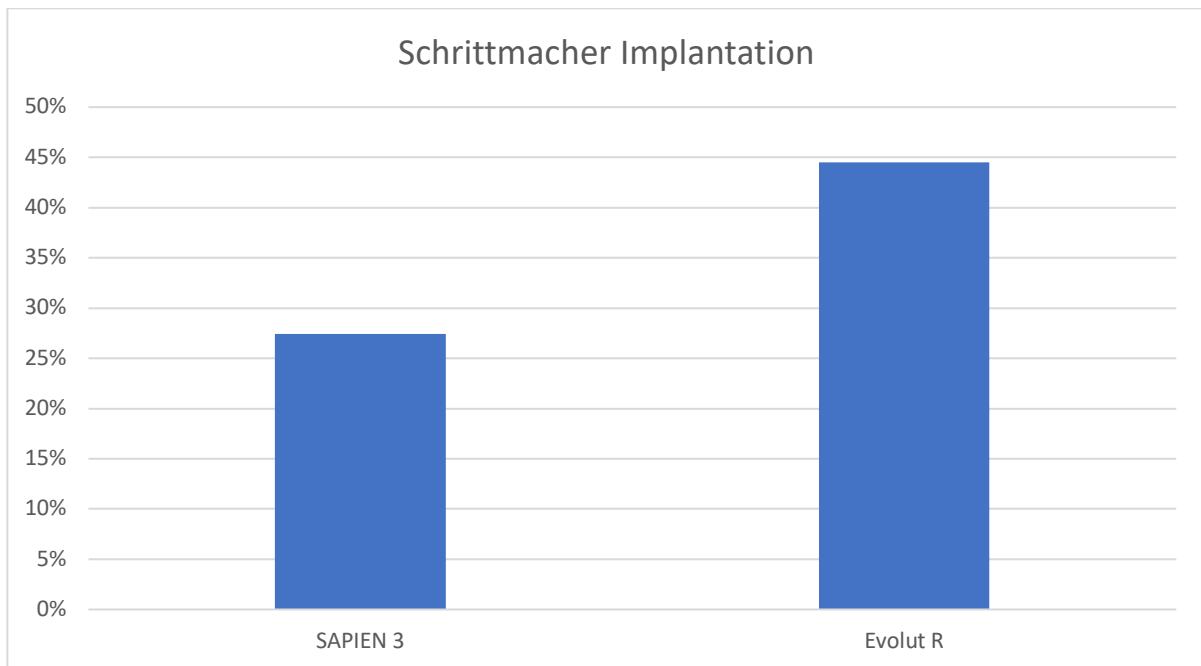


Abbildung 29: Vergleich der beiden Klappenprothesen hinsichtlich Schrittmacherimplantationen

Patienten der S3 Gruppe wiesen im postinterventionellen TTE signifikant höhere Werte beim Mean Gradient (12 mmHg vs. 8,2 mmHg, $p < 0,001$). Ebenso gab es in der S3 Gruppe eine Tendenz zu geringeren paravalvulären Insuffizienzen (1% vs. 3,6%, $p = 0,088$) (Tabelle 11).

	Gesamt (n=359)	SAPIEN 3 (n=215)	Evolut R (n=144)	p - Wert
Mean Gradient [mmHg]	10,5 ± 5,0	12,0 ± 4,4	8,2 ± 5,1	< 0,001
Paravalvuläre Insuffizienz > 2 – n (%)	7/348 (1,9)	2 /209 (1,0)	5/139 (3,6)	0,088

Tabelle 11: Echokardiographische Daten, des Gesamtkollektiv sowie der beiden Klappenprothesen im Vergleich

Mittels NYHA Klassifikation wurde die Dyspnoe-Symptomatik der Patienten objektiviert. Im Mittel verbesserten sich die Symptome der Patienten signifikant um ein Stadium von präoperativ $2,72 \pm 0,78$ auf $1,67 \pm 0,69$, $p < 0,001$ nach 30 Tagen. Es ergab sich wie Tabelle 12 zu entnehmen kein Unterschied hinsichtlich der beiden Klappentypen.

	Gesamt (n=264)	SAPIEN 3 (n=159)	Evolut R (n=105)
NYHA prä	$2,72 \pm 0,78$	$2,69 \pm 0,8$	$2,78 \pm 0,75$
NYHA 30d	$1,67 \pm 1,67$	$1,64 \pm 0,67$	$1,72 \pm 0,71$
p - Wert	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Tabelle 12: NYHA Improvement des Gesamtkollektiv sowie der beiden Klappenprothesen im Vergleich

Gegliedert nach den Stadien bedeutet dies, von 30 Patienten die vor TAVI ein NYHA Stadium IV aufwiesen, verblieben noch 6 (11,35% vs. 2,27%). Präoperativ waren 154 (58,33%) Patienten dem Stadium III zuzuordnen. Im Anschluss an die Intervention verblieben lediglich 15 (5,7%) Patienten, die eine Symptomatik des Stadium III aufwiesen. Bei dem Großteil der Patienten verblieb nach dem Klappenersatz eine lediglich leichte Symptomatik. Dieses Patientenkollektiv konnte deshalb in NYHA Stadium I ($114 \triangleq 43,18\%$) oder NYHA II ($130 \triangleq 49,24\%$) eingestuft werden (Tabelle 13). Die größte Verbesserung ergab sich, wenn Patienten präoperativ das NYHA Stadium IV aufwiesen, sie verbesserten sich durchschnittlich um zwei Stadien. Patienten des NYHA Stadium III, konnten in der Regel anschließend an die Prozedur in das Stadium II eingruppiert werden. Auch im NYHA Stadium II war noch eine leichte Verbesserung der Symptome um durchschnittlich 0,5 Punkte zu erkennen. Während Patienten die präoperativ keine Symptome, dem NYHA Stadium I entsprechend aufwiesen sich tendenziell leicht verschlechterten um 0,13 Punkte, beziehungsweise symptomlos blieben (Abbildung 30).

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NYHA Prä (%)	24 (9,1)	57 (21,6)	154 (58,33)	30 (11,35)
NYHA Post (%)	114 (43,18)	130 (49,24)	15 (5,7)	6 (2,27)

Tabelle 13: NYHA Stadien Prä- und Postoperativ im Vergleich

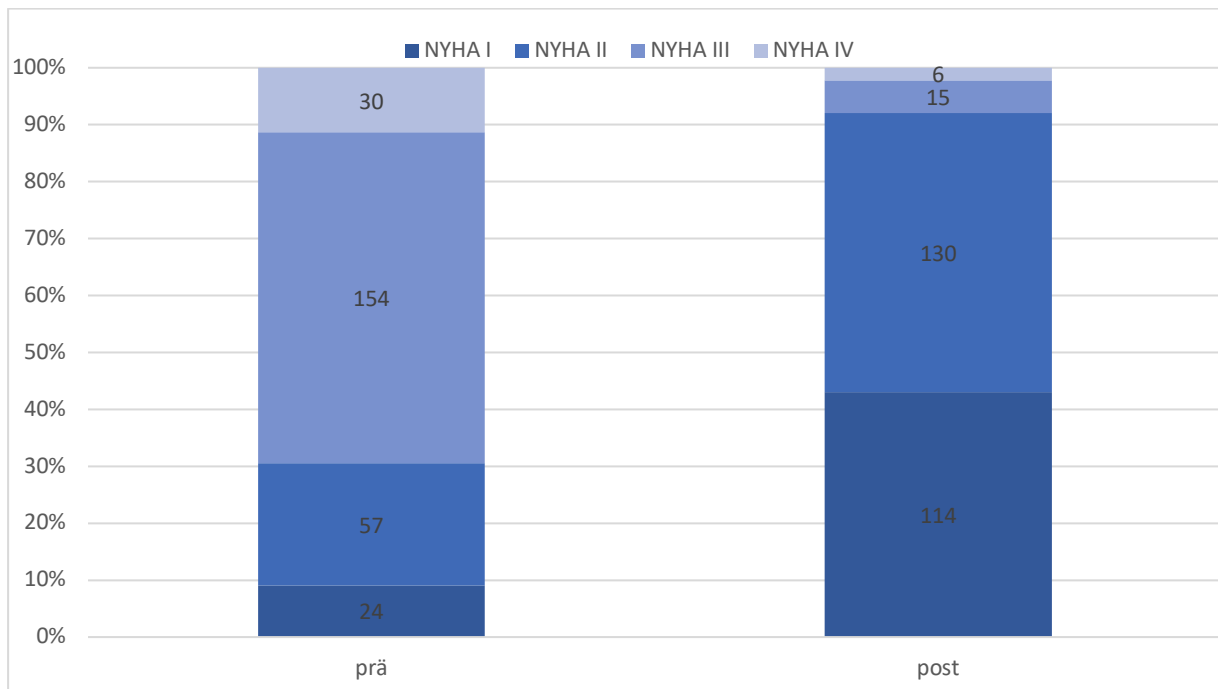


Abbildung 30: NYHA Improvement nach Stadien Prä- und Postoperativ im Vergleich

Als unabhängige Einflussfaktoren auf die Symptomatik konnte das NYHA – Stadium vor der Intervention als positiver Prädiktor ($p < 0,001$; OR = 9,3) und eine postoperative Aortenklappeninsuffizienz ($p = 0,016$; OR = 0,48) als negativer Prädiktor identifiziert werden (Tabelle 14).

	P-Wert	Odds Ratio
Klappentyp	p = 0,445	OR = 0,78
Komplikation	p = 0,174	OR = 0,67
NYHA präOP	p < 0,001	OR = 9,30
EuroSCORE II	p = 0,383	OR = 2,40
Alter	p = 0,095	OR = 1,04
Geschlecht	p = 0,077	OR = 1,70
PM/ICD neu	p = 0,172	OR = 0,66
mean Gradient postoperativ	p = 0,492	OR = 0,97
AI postoperativ	p = 0,016	OR = 0,48

Tabelle 14: Einflussfaktoren auf das NYHA Stadium nach 30 Tagen (PM = Pacemaker, ICD = Implantierbarer Kardioverter Defibrillator, AI = Aortenklappeninsuffizienz)

6 Diskussion

6.1 Patientencharakteristika

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die zwei TAVI-Prothesen der neuen Generation SAPIEN 3 von Edwards und Evolut R von Medtronic hinsichtlich der peri- und postprozeduralen Ergebnisse sowie der Komplikationsraten nach 30 Tagen verglichen.

Ähnliche Arbeiten wurden bereits durch Ben-Shoshan et al, Rogers et al, Eitan et al, Finkelstein et al und Enriquez-Rodriquez et al durchgeführt. Im Schnitt untersuchten die genannten Studien kleinere Kollektive von ca. 200 Patienten einzig Finkelstein et al untersuchten über 700 Patienten (109-111, 132, 133).

Unsere Studie weist eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich der Patientencharakteristika, Alter, Geschlecht, BMI und Vorerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, KHK und COPD auf. Die untersuchte Kohorte spiegelt ein Hochrisiko-Kollektiv mit einem durchschnittlichen EuroSCORE II von 8,0% und einem STS Score von 7,3% wider. Im Schnitt war das berechnete Risiko für unsere Patienten somit etwas höher als in den zitierten Arbeiten (Tabelle 15).

	Ben-Shoshan		Rogers		Eitan		Finkelstein		E. R.		Mainz	
	ER	S3	ER	S3	ER	S3	ER	S3	ER	S3	ER	S3
STS Score	4,27	4,0	8,1	6,5	4,6	3,9	3,5	3,1	5,8	6,2	7,4	7,3
EURO Score II	5,4	5,2	NS	NS	5,7	4,4	NS	NS	NS	NS	7,8	8,2
mittleres Alter	82,7	82	82	81	82,4	80,9	83	81	84	82	82,2	81,7
Männer (%)	33	57	39,2	53,6	91,1	94,5	35	77	42	52	34	54,9
NYHA ≥ III (%)	94	92	75,4	64,3	95	83	NS	NS	64	53	76,4	69,3

Tabelle 15: Daten der aktuell vergleichbaren Untersuchungen im (NS = nicht spezifiziert, E.R. = Enríquez-Rodríguez, EuroSCORE II = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, STS Score = Society of Thoracic Surgeons, ER = Evolut R, S3 = SAPIEN 3) (3, 109-111, 132-134)

In beiden Gruppen war bei über einem Drittel der Patienten eine ausgeprägte Symptomatik ersichtlich. Die Dyspnoe ist weitestgehend durch das NYHA Stadium quantifizierbar. Über 76% der Patienten der ER Gruppe und ca. 70% der S3 Gruppe entsprachen hier NYHA Stadium III oder mehr. Das Kollektiv von Rogers et al. entsprach unserer präinterventionellen Einschätzung hinsichtlich der Symptomatik am besten (109). In den Untersuchungen von Ben-Shoshan et al. (NYHA III/IV ER = 94%/S3 = 92%) oder Eitan et al. (NYHA III/IV ER = 95%/S3 = 83%) zeigten deutlich mehr Patienten eine schwerere Symptomatik (NYHA Stadium III oder IV) (110, 111). Das NYHA – Stadium nach Implantation der neuen Aortenklappenprothese wurde in

keiner der genannten Studien publiziert. Grube et al. publizierte ähnlich wie in unserer Untersuchung, dass mehr als dreiviertel der Patienten im Anschluss an die Intervention einem NYHA Stadium II oder besser entsprachen (135).

6.2 Prozedurassoziierte Komplikationen

In der hier vorliegenden Dissertationsschrift wurden die Komplikationen gemäß der VARC-2 Kriterien perioperativ sowie bis zu 72h postoperativ beleuchtet. Die standardisierten VARC-2 Kriterien objektivieren die Forschung und erleichtern so die Vergleichbarkeit von Studien.

Aktuelle Studien wie die PARTNER 3 (Placement of Aortic Transcatheter Valve) Studie sowie Daten des deutschen GARY Registers beschreiben die Rate an vaskulären Major Komplikationen mit 5% - 15% (19, 90, 136). Vaskuläre Komplikationen beinhalten Dissektionen, Perforationen, Rupturen, Fisteln, Aneurysmen und Hämatome oder werden, falls der Einsatz eines Verschlusssystems nicht möglich ist beschrieben. Sie werden in Minor und Major Komplikationen unterschieden. Major Komplikationen sind durch eine Lebensbedrohlichkeit definiert. Sie können aufgrund von Durchblutungsstörungen, Nekrosen oder Amputationen nach sich ziehen. Meist liegen den schwerwiegenden Gefäßkomplikationen ein Versagen der Verschlusssysteme zu Grunde (137). Sie sind abhängig vom Durchmesser und vom Verkalkungsgrad und konnten bereits durch kleiner werdende Profile der Einführschleusen minimiert werden (138). In unserer Untersuchung waren vaskuläre Major Komplikationen mit unter 4% in beiden Gruppen vergleichsweise gering. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Wobei die geringfügig höhere Rate an vaskulären Major Komplikationen in der ER Gruppe (3,3% vs. 4,9%) dadurch erklärt werden kann, dass Patienten die durch eine Evolut Prothese versorgt wurden häufiger den Risikofaktor der pAVK aufwiesen (7,9% vs. 11,1%) (3). In der aktuellen Literatur wird diese Beobachtung unterstützt (110, 132, 134).

Intraoperativ kam es in einem Fall der S3 Gruppe zu einer akuten Obstruktion der Koronarien was mit 0,3% die aktuelle Datenlage vergleichbarer Studien (0,3%-0,4%) widerspiegelt (139). Als Ursachen für die Obstruktion kommen neben der Prothese

auch die Kalkpartikel der nativen Klappe in Betracht, weshalb stark verkalkte Kommissuren einen Risikofaktor darstellen. Wie in unserer Untersuchung wird auch in der Literatur eine Koronarobstruktion häufiger in der Gruppe der ballonexpandierbaren Prothesen beschrieben. Dies könnte mit der Kraft, die bei Expansion des Ballons auf die schwer verkalkte Aortenklappe wirkt, zusammen hängen (140).

Eine Konversion zu einem offen chirurgischen Verfahren kann bei lebensbedrohlichen Komplikationen wie beispielsweise einer Perikardtamponade unvermeidlich sein. Embolisiert die Klappenprothese in den linken Ventrikel ist ebenfalls meist ein offenes Vorgehen unumgänglich, während eine aortale Embolisation meist interventionell behandelt werden kann (141). Gemäß aktuellen Untersuchungen ist die sogenannte emergent cardiac surgery (ECS) sehr selten (0,4% - 1,3%) (90). Eine Metaanalyse des Europäischen TAVI Register von Eggebrecht et al. berichtet eine Inzidenz von 0,7% für notfallmäßige chirurgische Interventionen, bei einer gleichzeitig hohen Mortalität von 34,6% in den ersten 72h postoperativ (90, 142).

In unserer Untersuchung spiegelten die insgesamt drei Fällen (0,8%), bei denen eine Konversion zu einer offen chirurgischen Operation unumgänglich war, die bereits beschriebene Seltenheit des ECS wider. In der S3 Gruppe musste eine in den linken Ventrikel embolisierte Klappe durch eine notfallmäßige chirurgische Intervention geborgen werden. Die Indikation der beiden weiteren Konversionen fußte jeweils auf Perikardtamponaden. Dies war die Folge einer Ventrikel Perforation in der ER Gruppe und einer Anulus Ruptur in der S3 Gruppe.

Der häufigste Grund einer Perforation des Ventrikels mit folgender Herzbeutelamponade ist die Verletzung des Myokards durch einen steifen Draht (91, 143). Bei 359 TAVI Prozeduren kam es in der hier vorliegenden Untersuchung zu einem periprozeduralen Todesfall. Dieser war die Folge einer Ventrikelperforation mit Herzbeutelamponade. Ein weiterer Fall konnte durch sofortige chirurgische Intervention therapiert werden. In der Literatur wird das Auftreten einer Perforation durch den steifen Draht bei fast jedem dritten Patienten beschrieben. Bei den gleichzeitig geringen Zahlen an Notoperationen, respektive Tamponaden ist davon auszugehen, dass nicht auf jede Perforation eine schwerwiegende Komplikation (Tamponade mit ECS, Drainage etc.) folgt. Durch vorgeformte steife Drähte

beziehungsweise der Platzierung über einen Pigtailkatheter soll die Gefahr einer Perforation minimiert werden (91, 143).

Auch die Ruptur des Anulus ist mit < 1% eine seltene Komplikation mit gleichzeitig hoher Mortalität (95, 143-145). Selbst nach erfolgreicher notfallmäßiger Konversion lässt sich dennoch eine erhöhte Sterblichkeit der Patienten mit Anulus Ruptur beobachten (143). Die in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren, wie forcierte Vor- oder Nachdilatation vor allem bei selbstexpandierenden Klappen oder dem Oversizing, können durch eine exakte präoperative Planung deutlich reduziert werden (146, 147). Allerdings kann bei einer sehr ausgeprägten Kalzifikation, eine Sprengung der nativen Klappe indiziert sein. Auch in unserer Untersuchung kam es in einem Fall der SAPIEN 3 Gruppe bei starker Kalzifikation zur Anulusruptur mit Kardiopulmonaler Reanimation (CPR) und ECS.

Im Einklang mit der bestehenden Literatur waren in unserer Studie Nachdilatationen häufiger in der Gruppe der selbstexpandierenden Evolut R Prothese zu beobachten (0,5% vs. 18,8%; $p < 0,001$) (3, 110, 148). Eine Nachdilatation der selbstexpandierenden Klappenprothesen dient der besseren Modellierung des Klappengerüsts in den kalkbelasteten nativen Anulus. Der perivalvuläre Raum soll so minimiert und die paravalvuläre AI reduziert werden (92, 93). Nach wie vor weist die TAVI im Vergleich zum offenen chirurgischen Aortenklappenersatz eine höhere Inzidenz für eine AI auf (18). Dies ist vor allem auf die fehlende Exzision des Kalks zurückzuführen. Das Verdrängen des Kalks führt zu einer unebenen Ankerebene der Prothese und ermöglicht paravalvuläre Jets. Einige Studien postulieren eine höhere ein Jahres Mortalität schon bei milder AI (149). Die überwiegende Literatur, beschreibt eine erhöhte innerklinische Mortalität, sowie die Mortalität der ersten 30 Tage für höhergradige Insuffizienzen (149, 150). In der vorliegenden Dissertationsschrift wurden die Komplikationen der ersten 30 Tage beleuchtet, aus diesem Grund beziehen sich die Vergleiche auf die hämodynamisch relevante $AI \geq 2$, welche eine eventuelle Symptomatik kurzfristig aggravieren kann (150). Eine hämodynamisch relevante AI trat häufiger, allerdings ohne statistische Signifikanz in der ER Gruppe auf (3,6% vs. 1%) mögliche Gründe werden im Folgenden eruiert.

Da Aortenklappen-Insuffizienzen nach TAVI in über 90% der Fälle einer paravalvulären Leckage zuzurechnen sind, gilt es sie vor Ausweitung der Indikation

auf Patienten mit mittlerem oder geringem Risiko zu minimieren (151, 152). Die Prothesen werden zu diesem Zweck stetig weiterentwickelt. Wie in Abbildung 31 zu erkennen wurde die neuste Generation der SAPIEN Klappenprothese mit einem Polyethylen Rand versehen. Dieser soll den perivalvulären Raum minimieren und so zur Abdichtung führen (3, 102). Die Evolut R Klappe kann durch Repositionsmanöver sehr exakt platziert werden, was ebenfalls unter anderem der Verminderung von paravalvulären Leckagen dienen kann (133).

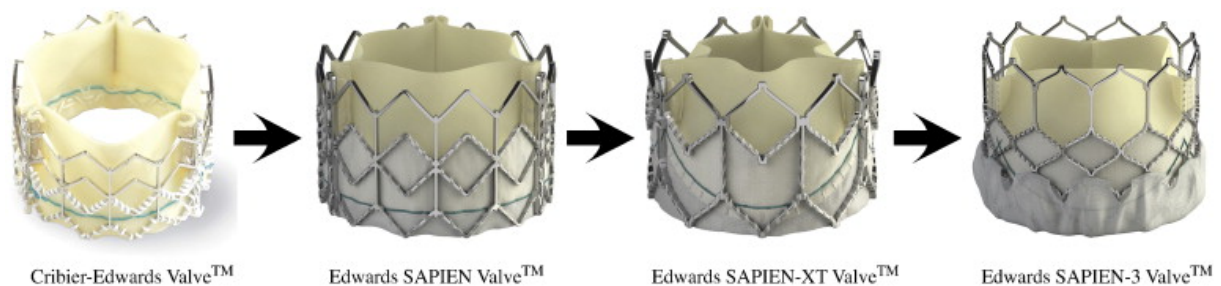


Abbildung 31: Weiterentwicklung der SAPIEN von Edwards TAVI Prothesen (153)

In unserer Untersuchung scheint, wie auch bei Finkelstein et al. und Enríquez-Rodríguez et al. das Design der SAPIEN 3 Prothese etwas besser zur Minimierung der paravalvulären Leckage beizutragen (132).

Bei vier Patienten, die eine Evolut R Prothese erhalten haben, traten mittelgradige paravalvuläre Insuffizienzen auf. Hierbei ist als Confounder zu erwähnen, dass bei hoher Kalklast des nativen Aortenannulus und linksventrikulären Ausflusstraktes eine Tendenz zur Evolut R Prothese besteht. Die hohe Kalklast im LVOT führt zu einer schlechteren Anpassung der Prothese und somit einer geringeren Dichtigkeit. Patienten, die mit einer SAPIEN 3 Prothese versorgt wurden, wiesen allenfalls eine leichtgradige Aortenklappeninsuffizienz auf. Insgesamt war die Inzidenz für intermediäre bis schwere paravalvuläre Insuffizienzen in unserer Untersuchung mit 1,9 % mit den Daten vergleichbarer Studien in Einklang zu bringen (S3 1.4% - 3.1%, ER 1.9% - 4.0%) (132, 135, 154, 155).

Verschiedene Untersuchungen postulieren die Inzidenz für Schrittmacherimplantationen mit 7.8% - 24% für die S3 bzw. 16,4% - 25% für die ER Gruppe (110, 134, 135, 154, 156-158). Die vergleichsweise hohe Rate an postoperativ

implantierten permanenten Schrittmachern (SAPIEN: 27,4% vs. Evolut: 44,5%, $p = 0,002$) kann mit der in unserem Hause geringen Schwelle zur Indikation erklärt werden (3). Nichtsdestotrotz zeigte sich in unserer Untersuchung im Einklang mit der bestehenden Literatur, dass ein permanenter Schrittmacher bei der ER Gruppe 1, 6 mal so häufig wie in der S3 Gruppe implantiert wurde (110, 135, 154-157). Als unabhängige Risikofaktoren für eine Schrittmacherimplantation gelten vorbestehende Überleitungsstörungen, starke Verkalkungen im LVOT, die Tiefe der Klappen-Implantation sowie die Durchführung einer Ballonvalvuloplastie (94). Sowohl die übermäßige Kalklast einerseits als auch die signifikant häufigere Nachdilatation andererseits könnten die höhere Inzidenz an Schrittmacherimplantationen in der Evolut – Gruppe erklären.

Hinsichtlich Komplikationen, die nicht unmittelbar Klappenassoziiert aber durch die VARC Kriterien definiert sind, finden sich hinsichtlich der postoperativen akuten Niereninsuffizienz unterschiedliche Angaben in der Literatur. Während teilweise kein Unterschied beobachtet wurde, ergab sich in unserer Studie ähnlich Rogers et al. oder Finkelstein et al. eine Tendenz zu häufigerem Auftreten des akuten Nierenversagens in der S3 Gruppe (3, 109, 132). Jedoch erlitt kein Patient eine terminale Niereninsuffizienz mit Indikation zur Hämodialyse. Die Tendenz zu häufigeren Niereninsuffizienzen der S3 Gruppe erwies sich in der hier vorliegenden Beobachtung als nicht signifikant (1,4% vs. 2,3%; $p = 0,065$). Alle fünf Patienten mit postoperativer Niereninsuffizienz ($AKIN \geq 2$) waren der SAPIEN 3 Gruppe zuzuordnen obwohl die Menge an injiziertem Kontrastmittel sowie applizierter Röntgenzeit in vergleichbarem Maße war (3). Ebenso lag die Dauer der Prozedur unter dem Durchschnitt. Keiner der Patienten litt an einem Diabetes Mellitus. In unserer Studie konnte kein Zusammenhang mit den bekannten Risikofaktoren für diese fünf Patienten identifiziert werden und somit muss von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden.

Eine weitere Komplikation ist ein periinterventionell auftretender Schlaganfall. In der Literatur finden sich bezüglich der Inzidenz Angaben zwischen 2% - 4 % (140). In der Vorliegenden Dissertationsschrift wurde die Symptomatik eines Strokes innerhalb des Krankenhausaufenthalts berücksichtigt. Unterschieden wurden hierbei eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) bei Symptomen die weniger als 24h

vorherrschten und einem fulminanten Stroke bei persistierender Symptomatik oder entsprechendem Nachweis mittels Bildgebung. Weiterhin wurden letztere nach der Genese Ischämisch oder hämorrhagisch differenziert. Aus beiden Gruppen erlitt jeweils ein Patient Symptome eines Schlaganfalls mit rückläufigen Symptomen binnen der ersten 24h. Bei insgesamt acht Patienten persistierte die Symptomatik oder ein fulminanter Stroke wurde in der Bildgebung nachgewiesen. Die Inzidenz der SAPIEN 3 – Gruppe betrug hierbei 2,8%, die Inzidenz in der Evolut-Gruppe 1,4%. Die Rate an Schlaganfällen sowie dass keine der Klappen einen signifikanten Vorteil hinsichtlich dem Auftreten einer Schlaganfallsymptomatik bietet, ist im Einklang mit vergleichbaren Studien wie unter anderem Finkelstein et al. oder Ben-Shoshan et al. (3, 110, 111, 132, 133, 157, 159, 160).

6.3 Endpunkte

Die Quoten einer erfolgreichen Implantation nach VARC-2 Kriterien waren mit 93% für die Edwards SAPIEN 3 Klappe und mit 92,4% für die Medtronic Evolut R Klappe nahezu identisch. Um den kombinierten Endpunkt des Device Success zu erreichen, müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Der Patient darf während der Prozedur nicht versterben
- Die Klappe muss korrekt positioniert sein
- Keine mittlere oder schwere AI
- Kein Patienten-/ Prothesen Mismatch
- Durchschnittlicher Gradient < 20 mmHg oder Spitzengeschwindigkeit < 3 m/s

Unsere Daten unterstützen somit die Ergebnisse vorangegangener Studien nach VARC-2 Kriterien die einen Device Success von über 90% erreichen konnten (3, 110, 154). Ebenso zeigt sich hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Device Success in den vorangegangenen Studien ein Konsens, hinsichtlich der Gleichwertigkeit der beiden Prothesentypen. Auch unsere Ergebnisse, zeigen keinen Unterschied zwischen den beiden Prothesentypen (135, 154, 158). In neueren Untersuchungen wird dieser Endpunkt in Bezug auf die Körperoberfläche berechnet. Da sich insbesondere bei kleinem Habitus der Patienten, die strikten Referenzgrößen als unpassend erwiesen hat (129). Die von uns Untersuchten Komplikationen zeigten keinen relevanten Einfluss auf den Device-Success. In der Literatur werden die durch

den kombinierten Endpunkt erfassten Daten der Echokardiografie als Einflussfaktoren beschrieben ohne den Bezug zu Komplikationen herzustellen (110, 135, 158, 161).

Unter dem kombinierten Endpunkt MACCE werden schwerwiegende Blutungskomplikationen, Schlaganfälle sowie die Gesamtmortalität zusammengefasst. Eftychiou et al. untersuchte Patienten mit intermediärem Risikoprofil (EuroSCORE II = $5,4 \pm 4,2$, STS Score = $5,1 \pm 3,6$). Trotz des höheren Risikoprofil unseres Patientenkollektivs lassen sich die Ergebnisse hinsichtlich des kombinierten Endpunkt MACCE im Einklang mit unseren Beobachtungen bringen. Es zeigt sich eine Tendenz zu besseren Werten der S3 Gruppe (161). Eitan et al., Ben-Shoshan et al. und weitere beschränken sich auf die Untersuchung der Einzelparameter beispielsweise: Stroke, All-cause death oder Blutungen, ohne die Kombination in Form des MACCE nach 30 Tagen anzugeben (110, 111, 133).

Der VARC-2-early Safety erfasst zusätzliche Komplikationen die einen Einfluss auf das Outcome der Patienten haben, wie beispielsweise eine akute Niereninsuffizienz > Grad 2, Koronararterienobstruktionen die eine Intervention erforderlich machen, vaskuläre Komplikationen sowie Fehlfunktionen der Klappe die eine weitere Intervention wie BAV, Re-TAVI oder eine offen chirurgische Operation indizieren. Eitan et al. publizierte, wie auch unsere Untersuchung kein Unterschied zwischen den beiden Klappensystemen hinsichtlich dem Auftreten des VARC-2-early Safety (Eitan et al.: SAPIEN = 9,2% & Evolut = 8,1% vs. Mainz: SAPIEN = 11,2% & Evolut: 7,6%) (111). Auch die Untersuchung von Thiele et al. kam zu ähnlichen Ergebnissen im Bereich zwischen 10% - 20% (ER: 11,9% vs. S3: 16%) (154). Wie zu erwarten stellten sich als einflussnehmend in unserer Studie das Auftreten eines Schlaganfalls sowie das Auftreten von postoperativen Blutungen dar, da diese Parameter unter VARC-2-Early Safety subsummiert werden.

Mit 2,5% sind unsere Ergebnisse der all-cause Mortality mit Studien die ein vergleichbares oder geringeres Risikoprofil der Patienten aufweisen kongruent (3, 110, 135, 154, 157, 158, 161). Als Einflussfaktoren auf die Mortalität konnten in unserer Studie sowohl der Risiko Score EuroSCORE II, als auch das Auftreten eines Schlaganfalls im Anschluss an die Intervention, genau wie postoperative Blutungen

identifiziert werden. Diejenigen Komorbiditäten die bereits vor der Intervention identifiziert werden können gehen zum einen in die Berechnung des EuroSCORE II ein, zum anderen tragen diese negativen Prädiktoren meist zur Entscheidung zur TAVI bei, weil sie die Alternative zum offen chirurgischen Aortenklappenersatz darstellt (161). Das Auftreten der genannten Komplikationen wird in der hier aufgeführten Literatur zwar erfasst, der Einfluss auf die Mortalität wird jedoch nicht beleuchtet (110, 154, 161). Durch die präoperativen Risikoscores STS und EuroSCORE II als Hochrisikopatienten eingestuft, hatten die Patienten unserer Untersuchung ein deutlich höheres errechnetes Risiko, als die tatsächlichen 2,5% nach oder während der Intervention zu versterben. Die im Vergleich prognostizierte vs. tatsächliche sehr geringe Mortalitätsrate in unserer Studie, weist zum einen die Grenzen des präoperativen Risikoscorings wie im Kapitel Risikostratifizierung beschrieben auf, zum anderen sinkt die Mortalitätsrate eines Zentrums mit der Erfahrung des Operateurs und seinem Team. Die Unimedizin Mainz implantiert seit 2008 kathetergestützt Herzklappen und kann aus diesem Grund auf eine große Expertise zurückgreifen.

Die erste Follow - Up Echokardiographie nach 30 Tagen, ergab bei Patienten der Evolut R Gruppe ein geringeren Mean – Gradient. Eine mögliche Erklärung könnte das supraannuläre Design der Evolut R Klappe sein sowie die in der S3 Gruppe signifikant häufiger verwendete kleinere Prothesengröße (3). Ähnliche Beobachtungen spiegeln sich in der aktuellen Literatur wider (110, 132). Ein höherer Gradient ist mit einer schnelleren Degeneration der Bioprothese assoziiert. Zum aktuellen Zeitpunkt fehlen die Langzeitdaten zur Klappendegeneration nach TAVI. Aufgrund Indikationsausweitung für Patienten mit intermediärem bzw. geringem Risiko werden gegenwärtig erstmals Patienten <75 Jahren mit einer TAVI behandelt und ermöglichen somit die Langzeit-Nachuntersuchung von >10 Jahren (138).

7 Limitationen

Die Interpretation unserer Ergebnisse muss unter den folgenden Problematiken, die eine Anfälligkeit für Bias bieten beleuchtet werden.

Zunächst ist unsere Studie als monozentrische Studie nicht auf die Allgemeinheit übertragbar. Des Weiteren wurden die Zahlen retrospektiv erhoben und nicht randomisiert. Die Entscheidung über den Prothesentyp oblag dem Operateur respektive dem Heart-Team aus diesem Grund entstand eine ungleiche Verteilung (215 SAPIEN 3 vs. 144 ER) und eine Selektions-Bias kann nicht ausgeschlossen werden.

Im Hinblick auf den kurzen Beobachtungszeitraum von 30 Tagen stellen die hier präsentierten Ergebnisse allenfalls einen Trend dar. Weitere Untersuchungen nach 6, 12 und 24 Monaten wurden durchgeführt und in separaten Arbeiten untersucht.

Ein weiteres Problem ergibt sich durch die stark untersucherabhängige Diagnostik des Ultraschalls. Es ist davon auszugehen, dass die Echokardiografien von unterschiedlichen Personen durchgeführt wurden. Die Ergebnisse verschiedener Untersucher können jedoch selbst beim gleichen Patienten differieren. Ferner wurden auch die Interventionen von unterschiedlichen Personen durchgeführt und können somit durch Vorlieben oder Fertigkeiten des Operateurs beeinflusst sein.

8 Zusammenfassung

Die symptomatische Aortenklappenstenose ist das häufigste behandlungsbedürftige Vitium in Europa und Nordamerika. Eine Heilung kann ausschließlich durch einen Aortenklappenersatz erzielt werden. Derzeit besteht die Möglichkeit eines interventionellen Verfahrens (TAVI) sowie die eines offen chirurgischen Vorgehens. Wobei die TAVI, für multimorbide inoperable Patienten entwickelt, eine Indikationsausweitung bis in den intermediären Risikobereich erreicht hat (22). Zukünftigen Studien obliegt die Untersuchung, ob eine Ausweitung in den low-Risk-Bereich, insbesondere mit Hinblick auf die Überlebensdauer der Bioprothese und damit eventuell verbundener Re-Intervention dennoch von Vorteil für die Patienten ist. Klinische Studien unter anderem die Partner – 3 Studie (SAPIEN 3 vs. sAVR) zeigen

im kurzen Zeitraum von bis zu zwei Jahren eine Überlegenheit der TAVI auch im Niedrigrisikobereich.

Die in unserer Studie untersuchten TAVI Klappenprothesen gehören der zweiten bzw. dritten Generation an. Das Ziel dieser Entwicklung war zum einen die paravalvulären Leckagen zu minimieren sowie neue Größen zur Verfügung zu stellen. Bis zum Zeitpunkt der Untersuchung wurden die beiden Klappensysteme hinsichtlich ihrer Komplikationsrate peri- und postoperativ im direkten Vergleich noch nicht untersucht.

Insgesamt wurden im Untersuchungszeitraum am Universitätsklinikum Mainz 359 Patienten mit einer TAVI behandelt (144 Evolut R, 215 SAPIEN 3). In der hier vorliegenden Arbeit wurden beide Systeme hinsichtlich peri - sowie bis zu 30 Tage postoperativer Komplikationen beleuchtet. Die Komplikationen wurden entsprechend dem VARC 2 Konsortium definiert und untersucht.

Was zunächst auffällt ist, dass in der Evolut R Gruppe vor allem die 29mm Prothese (76,4%) verwendet wurde, während in der SAPIEN Gruppe die Größenauswahl ausgeglichen war. Ebenfalls wurde bei Patienten, die eine selbstexpandierende Evolut R Prothese erhielten wesentlich häufiger die Indikation zur Nachdilatation gestellt (0,5% vs. 18,8%, $p < 0,001$). Der durch die VARC-2 Kriterien definierte sekundäre Endpunkt wurden von beiden Klappensystemen gleichermaßen erfüllt (93% vs 92,4%, $p = 0,812$). Die 30-Tage Mortalität lag für die SAPIEN 3 Gruppe bei 2,8% und für die Evolut R Gruppe bei 2,1%. Für den Early Safety Endpoint boten die untersuchten Prothesen ebenfalls ein vergleichbares Ergebnis (11,2% vs. 7,6%, $p = 0,270$). Ein akutes Nierenversagen war, wenn auch ohne statistische Signifikanz, häufiger in der SAPIEN 3 Gruppe zu beobachten (2,3% vs. 0%, $p = 0,065$). Rhythmusereignisse die eine permanente Schrittmacherimplantation indizierten, traten vermehrt in der ER Gruppe auf (27,4% vs 44,5%, $p = 0,002$) wahrscheinlich bedingt durch die häufigeren Nachdilatationen. Erklärbar wird dies auch durch die Tendenz zur ER – Klappe bei hoher Kalklast. Eine forcierte Nachdilatation kann dazu führen, dass der Kalk verdrängt, das Reizleitungssystem irritiert und somit Reizleitungsstörungen resultieren. Die SAPIEN 3 Gruppe imponierte zudem mit höheren Mean Gradienten (12 mmHg vs. 8,2 mmHg, $p < 0,001$). Zum einen kann dies durch den geringeren Klappendiameter beziehungsweise durch das Design der SAPIEN 3 Prothese erklärt werden (23mm: 38,6% vs. 1,4%; 26mm: 42,3% vs. 22,2%; 29: 19,1% vs. 76,4%), zum anderen kann ein höherer Mean Gradient mit einer schnelleren Degeneration der

Klappe assoziiert sein. Im Hinblick auf Langzeitergebnisse bleibt zu untersuchen, ob es bei SAPIEN 3 Prothesen schneller zur Degeneration kommt, welche eine Re-Intervention indizieren würde.

Die geringeren paravalvulären Leckagen der SAPIEN Gruppe (PVL ≥ 2 : 1% vs. 3,6%, $p = 0,088$) können einerseits ebenfalls durch das Design der SAPIEN 3 Prothese mit äußerer Abdichtung bedingt sein, andererseits durch das schlechtere Anschmiegen der Evolut R Prothese in den nativen Anulus bei höherer Kalklast. Laut aktuellen Studien wie der Partner 3 Studie, steht der transfemorale Aortenklappenersatz dem konventionell chirurgischen Aortenklappenersatz, im Hinblick auf schwere hämodynamisch relevante postoperative Insuffizienzen, in nichts nach (162).

Es lässt sich festhalten, dass sich das NYHA Stadium beider Gruppen im Mittel von präoperativ $2,72 \pm 0,78$ auf postoperativ $1,67 \pm 0,69$ verbesserte. Keine der beiden Klappenprothesen bot hinsichtlich der Verbesserung des NYHA Stadiums einen klaren Vorteil. Des Weiteren ließ sich die größte Verbesserung des NYHA Stadiums, bei Patienten mit dem Ausgangsstadium IV erreichen. Als unabhängige Einflussfaktoren auf das postoperative NYHA Stadium konnten das präoperative NYHA – Stadium sowie der postoperative paravalvuläre Insuffizienz identifiziert werden.

In multivariaten Analysen wurde der EuroSCORE II als unabhängiger Prädiktor auf die 30 Tages Mortalität sowie MACCE nach 30 Tagen gezeigt. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Einfluss durch das Vorhandensein eines Schlaganfalls oder das Auftreten einer Blutung (jeder Art) im Anschluss an die Intervention auf die 30 Tages Mortalität, den VARC-2-Early Safety und MACCE nach 30 Tagen. Trat bei einem Patienten ein akutes Nierenversagen auf, wurde fast 14 mal häufiger der kombinierte Endpunkt VARC-2-Early-Safety beobachtet. Diese Ergebnisse spiegeln die aktuelle Literatur wider.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass aufgrund der hier vorliegenden Daten keiner der beiden Klappen, aufgrund ihrer Komplikationsrate ein Vorzug gewährt werden muss. Vielmehr kann individuell für jeden Patienten, nach seinen anatomischen Gegebenheiten, die für ihn beste Prothese ausgewählt werden.

Beide Klappensysteme befinden sich weiterhin in der klinischen Anwendung, aktuelle Untersuchungen laufen um Langzeitergebnisse über 10 Jahre zu prüfen. Die Langzeit Datenerhebung muss mit der Indikationsausweitung in den intermediären - bzw. niedrigen Risikobereich einhergehen, um ein Überleben der Patienten über 10 Jahre

oder länger zu gewährleisten. Die Indikationsausweitung wird in aktuelle Empfehlungen Einzug finden. Das Konsensuspapier der deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur TAVI 2020 empfiehlt Patienten ab 70 Jahren in die TAVI – Evaluation aufzunehmen (138).

9 Literaturverzeichnis

1. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2017;30(4):372-92.
2. Kröner DmA, Bennink PDMG. [Available from: <https://www.cardio-guide.com/wp-content/uploads/2016/03/Ross-OP.jpg>.
3. Tamm AR, Geyer M, Kreidel F, Dausmann L, Jablonski C, Hahad O, et al. Long-Term Outcome with New Generation Prostheses in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(14):3102.
4. Jang SY, Ju EY, Seo SR, Choi JY, Park SJ, Kim DK, et al. Changes in the etiology of valvular heart disease in the rapidly aging Korean population. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):355-9.
5. Patel A, Kirtane AJ. Aortic Valve Stenosis. *JAMA cardiology*. 2016;1(5):623.
6. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):142-7.
7. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. 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). *European journal of cardio-thoracic surgery* : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2012;42(4):S1-44.
8. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(5):1220-5.
9. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29(3):630-4.
10. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103(11):1522-8.
11. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1996;16(4):523-32.
12. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovascular imaging*. 2009;2(8):928-30.
13. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, Bloomfield P, Reid J, Northridge DB, et al. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *The New England journal of medicine*. 2005;352(23):2389-97.

14. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *New England journal of medicine*. 2008;359(13):1343-56.
15. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *The New England journal of medicine*. 2010;363(17):1597-607.
16. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017;38(36):2739-91.
17. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9986):2477-84.
18. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(9):799-809.
19. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(19):1790-8.
20. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(14):1321-31.
21. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O'Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1706-15.
22. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *The New England journal of medicine*. 2019;380(18):1695-705.
23. Binder RK, Rodes-Cabau J, Wood DA, Mok M, Leipsic J, De Larocheiliere R, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3: a new balloon-expandable transcatheter heart valve. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(3):293-300.
24. Schymik G, Wendler O, Hengstenberg C, Ohlmann P, Gilard M, Digne F, et al. Outcomes of transfemoral balloon expandable transcatheter aortic valve implantation: Comparison of two subsequent valve generations. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2020;96(4):930-9.
25. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):183-92.
26. medtronic. MEDTRONIC GIBT CE-KENNZEICHNUNG UND MARKTEINFÜHRUNG DES NEUEN REPOSITIONIERBAREN TAVI-SYSTEMS ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT SCHWERER AORTENKLAPPENSTENOSE BEI GROSSER HERZANATOMIE BEKANNT 2016 [Available from: <https://www.medtronic.com/de-de/ueber/news/pressemitteilungen-medtronic-gmbh/pressemitteilung-corevalve-evolut-r-markteinfuehrung.html>].

27. MacDonald I, Pasupati S. Transcatheter aortic valve implantation: know the differences between the currently available technologies. *European heart journal*. 2010;31(14):1663-5.
28. medtronic. CoreValve CE Kennzeichnung. 2016.
29. Thibault M. U.S. Patients with Large Aortic Valves Get Approved TAVR Option 2016 [Available from: <https://www.mddionline.com/us-patients-large-aortic-valves-get-approved-tavr-option>].
30. Noorani A, Bapat V. Differences in Outcomes and Indications between Sapien and CoreValve Transcatheter Aortic Valve Implantation Prostheses. *Interventional cardiology (London, England)*. 2014;9(2):121-5.
31. Corporation EL. 2019 [Available from: <https://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/De/sapien3/transformativevalve.png>].
32. Overbeck P. Neuer Goldstandard: TAVI festigt Stellenwert auch bei Niedrig-Risiko-Patienten 2019 [Available from: <https://www.kardiologie.org/dgk-jahrestagung-2019/neuer-goldstandard--tavi-festigt-stellenwert-auch-bei-niedrig-ri/16676208>].
33. Möllmann H. Aortenklappenstenose: Durchbruch in der interventionellen Therapie auch bei Low-Risk-Patienten 2019 [Available from: <https://www.kardiologie.org/acc-kongress-2019/aortenklappenstenose---durchbruch-in-der-interventionellen-thera/16554916>].
34. Longo DL, Dietel, M. and Harrison. *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin; 2013. S. 2069-91 p.
35. Rosendorff C. *Essential cardiology : principles and practice*. 3. Aufl. Springer, New York 2013. 505-20 p.
36. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(23):2440-92.
37. Sunagawa K. The pressure-volume relationship of the heart: past, present and future. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2010;2010:3554-5.
38. EDWARDS. [Available from: <https://hoerensieaufdasherz.de/diagnose>].
39. Spaccarotella C, Mongiardo A, Indolfi C. Pathophysiology of aortic stenosis and approach to treatment with percutaneous valve implantation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(1):11-9.
40. Bates ER. Treatment options in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124(3):355-9.
41. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(19):1854-63.

42. Thomas Christen RL, Pedro Trigo Trindadea, . Die Aortenklappenstenose beim Erwachsenen Teil 1. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnose 2006 [Available from: https://medicalforum.ch/de/resource/jf/journal/file/view/article/smf/de/smf.2006.05906/43c32100102bd557adf77e7bcf8c2a3130e95ae0/2006_26_425.pdf/].
43. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* (London, England). 2009;373(9667):956-66.
44. Wilkenshoff/Kruck. Handbuch der Echokardiografie 2011. 73-82 p.
45. Sherwood MW, Kiefer TL. Challenges in Aortic Valve Stenosis: Low-Flow States Diagnosis, Management, and a Review of the Current Literature. *Current Cardiology Reports*. 2017;19(12):130.
46. Herrmann S, Niemann M, Störk S, Hu K, Voelker W, Ertl G, et al. Low-Flow/Low-Gradient“-Aortenklappenstenose
Klinisches und diagnostisches Spektrum. *Herz
Cardiovascular Diseases*
Ausgabe 3/2013 2013.
47. Frick P-DDM. Paradoxe „Low flow/low gradient“- Aortenklappenstenose 2015 [Available from: <https://ch.universimed.com/fachthemen/5554>].
48. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(8):803-69.
49. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *The American journal of medicine*. 2017;130(3):253-63.
50. Luchner A, Birner C, Laufs U. BNP und NT-proBNP: Zwei kardiale Marker werden Nerwachseni. *Dtsch Arztebl International*. 2016;113(41):[10].
51. Sandhu K, Krishnamoorthy S, Afif A, Nolan J, Gunning MG. Balloon aortic valvuloplasty in contemporary practice. *Journal of interventional cardiology*. 2017;30(3):212-6.
52. Nadeau-Routhier C, Marsit O, Beaudoin J. Current Management of Patients with Severe Aortic Regurgitation. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2017;19(2):9.
53. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(22):2413-26.
54. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19):1847-57.
55. Borger MA, Ivanov J, Armstrong S, Christie-Hrybinsky D, Feindel CM, David TE. Twenty-year results of the Hancock II bioprosthesis. *The Journal of heart valve disease*. 2006;15(1):49-55; discussion -6.
56. Jamieson WR, Burr LH, Miyagishima RT, Germann E, Macnab JS, Stanford E, et al. Carpentier-Edwards supra-annular aortic porcine bioprosthesis: clinical performance over 20 years. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(4):994-1000.

57. Solari S, Mastrobuoni S, De Kerchove L, Navarra E, Astarci P, Noirhomme P, et al. Over 20 years experience with aortic homograft in aortic valve replacement during acute infective endocarditis†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(6):1158-64.
58. Sarikouch S, Tudorache I, Cebotari S, Horke A, Haverich A, Hilfiker A. Aortenklappenersatz: Therapieoption für junge Patienten. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112(35-36):A-1426.
59. Sievers PDmH-H. Aortenklappenersatz bei 1854 jungen Erwachsenen nach dem Autograft-Prinzip: Ergebnisse des Europäischen Ross-Registers 2013 [Available from: <https://dgk.org/pressemitteilungen/2013-jahrestagung/2013-ft-wissenschaftliche-pm/aortenklappenersatz-bei-1854-jungen-erwachsenen-nach-dem-autograft-prinzip-ergebnisse-des-europaischen-ross-registers/>].
60. Erkrankung der Herzklappen [Available from: https://www.medizin.uni-halle.de/fileadmin/Bereichsordner/Kliniken/HerzThoraxchirurgie/Standard/Klappenchirurgie_neu.jpg].
61. Sharma S, Cobanoglu A, Dobbs J, Rice M. Clinical results of cryopreserved valved conduits in the pulmonary ventricle-to-pulmonary artery position. *American journal of surgery*. 1993;165:587-91.
62. Herold G. *Innere Medizin 2020: De Gruyter*; 2020 05 May. 2020.
63. Daniel WG, Baumgartner H, Gohlke-Bärwolf C, Hanrath P, Horstkotte D, Koch KC, et al. Klappenvitien im Erwachsenenalter. *Clinical Research in Cardiology*. 2006;95(11):620-41.
64. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-44.
65. Werner N, Sinning JM. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2014;78(4):811-8.
66. Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2016;17(6):589-90.
67. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European heart journal*. 2012;33(19):2451-96.
68. Koifman E, Didier R, Garcia-Garcia H, Weissman G, Ertel AW, Kiramijyan S, et al. Management and Outcome of Residual Aortic Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *The American journal of cardiology*. 2017;120(4):632-9.
69. Sorajja P, Bae R, Lesser JA, Pedersen WA. Percutaneous repair of paravalvular prosthetic regurgitation: patient selection, techniques and outcomes. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(9):665-73.

70. Pinheiro CP, Rezek D, Costa EP, Carvalho ES, Moscoso FA, Taborga PR, et al. Paravalvular Regurgitation: Clinical Outcomes in Surgical and Percutaneous Treatments. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):55-62.
71. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *Br J Radiol.* 2014;87(1033):20130595-.
72. Hollman A. An early percutaneous catheter- mounted valve 2011 [Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.884.6975&rep=rep1&type=pdf>.
73. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *European heart journal.* 1992;13(5):704-8.
74. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. *Circulation.* 2002;106(24):3006-8.
75. Wenaweser P, Stortecky S, Heg D, Tueller D, Nietlispach F, Falk V, et al. Short-term clinical outcomes among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation in Switzerland: the Swiss TAVI registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2014;10(8):982-9.
76. Silaschi M, Treede H. Transcatheter Aortic Valve Implantation - History, Current Guidelines and Implications for the Future. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten.* 2017;40(5):205-8.
77. Schymik G, Würth A, Bramlage P, Herbig T, Heimeshoff M, Pilz L, et al. Long-Term Results of Transapical Versus Transfemoral TAVI in a Real World Population of 1000 Patients With Severe Symptomatic Aortic Stenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2015;8(1):e000761.
78. Murakami T, Nishimura S, Hosono M, Nakamura Y, Sohgo E, Sakai Y, et al. Transapical Endovascular Repair of Thoracic Aortic Pathology. *Annals of vascular surgery.* 2017;43:56-64.
79. Nakatsuka D, Tabata M. Transapical approach for transcatheter aortic valve implantation. *Annals of Cardiothoracic Surgery.* 2017;6(5):553-4.
80. Baquero GA, Azarrafiy R, de Marchena EJ, Carrillo RG. Hybrid off-pump coronary artery bypass grafting surgery and transaortic transcatheter aortic valve replacement: Literature review of a feasible bailout for patients with complex coronary anatomy and poor femoral access. *Journal of cardiac surgery.* 2019.
81. Dahle TG, Kaneko T, McCabe JM. Outcomes Following Subclavian and Axillary Artery Access for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Society of the Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry Report. *JACC Cardiovascular interventions.* 2019;12(7):662-9.
82. Raptis DA, Beal MA, Kraft DC, Maniar HS, Bierhals AJ. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Alternative Access beyond the Femoral Arterial Approach. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2019;39(1):30-43.

83. Greenbaum AB, Babaliaros VC, Chen MY, Stine AM, Rogers T, O'Neill WW, et al. Transcaval Access and Closure for Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Prospective Investigation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(5):511-21.
84. Haight K. 2017 [Available from: <https://www.americannursetoday.com/wp-content/uploads/2017/08/approaches-to-transcatheter-aortic-valve-replacement-tavr.jpg>].
85. Stahli BE, Tasnady H, Luscher TF, Gebhard C, Mikulicic F, Erhart L, et al. Early and late mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: comparison of the novel EuroScore II with established risk scores. *Cardiology*. 2013;126(1):15-23.
86. Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, Pilgrim T, Tzikas A, Otten A, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study. *American heart journal*. 2010;159(2):323-9.
87. Kofler M, Reinstadler SJ, Stastny L, Dumfarth J, Reindl M, Wachter K, et al. EuroSCORE II and the STS score are more accurate in transapical than in transfemoral transcatheter aortic valve implantation†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2017;26(3):413-9.
88. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *European heart journal*. 2015;36(7):449-56.
89. Ando T, Briasoulis A, Telila T, Afonso L, Grines CL, Takagi H. Does mild paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation affect survival? A meta-analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;91(1):135-47.
90. Hamm CW, Mollmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *European heart journal*. 2014;35(24):1588-98.
91. Mollmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart (British Cardiac Society)*. 2015;101(11):900-8.
92. Der Aorten-Insuffizienz Index zur Quantifizierung der Wirksamkeit einer Ballon-Nachdilatation auf die Reduktion der paravalvulären Aorteninsuffizienz bei Patienten nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz [press release]. *Wissenschaftliche Pressemitteilung: DKG2014*.
93. Sinning JM, Hammerstingl C, Vasa-Nicotera M, Adenauer V, Lema Cachiguango SJ, Scheer AC, et al. Aortic regurgitation index defines severity of periprosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(13):1134-41.
94. van Rosendaal PJ, Delgado V, Bax JJ. Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. *European heart journal*. 2018;39(21):2003-13.

95. Genereux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(25):2317-26.
96. Siontis GC, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(2):129-40.
97. Toggweiler S, Leipsic J, Binder RK, Freeman M, Barbanti M, Heijmen RH, et al. Management of vascular access in transcatheter aortic valve replacement: part 2: Vascular complications. *JACC Cardiovascular interventions*. 2013;6(8):767-76.
98. Piccolo R, Pilgrim T, Franzone A, Valgimigli M, Haynes A, Asami M, et al. Frequency, Timing, and Impact of Access-Site and Non-Access-Site Bleeding on Mortality Among Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(14):1436-46.
99. Kahlert P, Al-Rashid F, Weber M, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, et al. Vascular access site complications after percutaneous transfemoral aortic valve implantation. *Herz*. 2009;34(5):398-408.
100. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *European heart journal*. 2012;33(19):2403-18.
101. <https://www.medtronic.com/de-de/ueber/news/pressemitteilungen-medtronic-gmbh/pressemitteilung-corevalve-evolut-r-markteinfuehrung.html>.
102. Binder RK, Rodés-Cabau J, Wood DA, Webb JG. Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2012;8 Suppl Q:Q83-7.
103. Armijo G, Nombela-Franco L, Tirado-Conte G. Cerebrovascular Events After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:104-.
104. Nombela-Franco L, Webb JG, de Jaegere PP, Toggweiler S, Nuis RJ, Dager AE, et al. Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Circulation*. 2012;126(25):3041-53.
105. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, et al. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2010;121(7):870-8.
106. Testa L, Latib A, Casenghi M, Gorla R, Colombo A, Bedogni F. Cerebral Protection During Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(10).
107. Kroon HG, Van Mieghem NM. Need for Embolic Protection During Transcatheter Aortic Valve Implantation: An Interventionalist's Perspective on Histopathology Findings. *Interventional cardiology (London, England)*. 2017;12(1):36-9.

108. Schlimpert V. TAVI-Protektionssysteme in der Praxisroutine? Experten sind sich uneins 2018 [Available from: <https://www.kardiologie.org/europcr-2018/tavi-protektionssysteme-in-der-praxisroutine--experten-sind-sich/15797034>].
109. Rogers T, Steinvil A, Buchanan K, Alraies MC, Koifman E, Gai J, et al. Contemporary transcatheter aortic valve replacement with third-generation balloon-expandable versus self-expanding devices. *J Interv Cardiol.* 2017;30(4):356-61.
110. Ben-Shoshan J, Konigstein M, Zahler D, Margolis G, Chorin E, Steinvil A, et al. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 2017;119(2):302-7.
111. Eitan A, Witt J, Stripling J, Haselbach T, Rieß FC, Schofer J. Performance of the Evolut-R 34 mm versus Sapien-3 29 mm in Transcatheter aortic valve replacement patients with larger annuli: Early outcome results of Evolut-R 34 mm as compared with Sapien-3 29 mm in patients with Annuli ≥ 26 mm. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;92(7):1374-9.
112. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine.* 1997;103(5):368-75.
113. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2002;105(19):2259-64.
114. Sreeram GM, Grocott HP, White WD, Newman MF, Stafford-Smith M. Transcranial Doppler emboli count predicts rise in creatinine after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(5):548-51.
115. Chieffo A, Van Mieghem NM, Tchetché D, Dumonteil N, Giustino G, Van der Boon RM, et al. Impact of Mixed Aortic Valve Stenosis on VARC-2 Outcomes and Postprocedural Aortic Regurgitation in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the International Multicentric Study PRAGMATIC (Pooled Rotterdam-Milan-Toulouse in Collaboration). *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions.* 2015;86(5):875-85.
116. Stiefelhagen P. TAVI-Klappensystem individuell auswählen. *CardioVasc.* 2015;15(6):28-.
117. Mereles D. Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start [Available from: <http://www.echobasics.de/cont.jpg>].
118. Blanke P, Weir-McCall JR, Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Jilaihawi H, et al. Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *JACC Cardiovascular imaging.* 2019;12(1):1-24.
119. Surgeons TSoT. [Available from: <http://www.sts.org>]
120. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;41(4):734-45.
121. [Available from: <http://www.euroscore.org/calcge.html>].
122. Immè S, Todaro D, La Manna A. Transcatheter Aortic Valve Implantation: Medtronic CoreValve Evolut R. In: Tamburino C, Barbanti M, Capodanno D, editors.

- Percutaneous Treatment of Left Side Cardiac Valves: A Practical Guide for the Interventional Cardiologist. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 385-404.
123. D'Ancona G, Dißmann M, Heinze H, Zohlh fer-Momm D, Ince H, Kische S. Transcatheter aortic valve replacement with the 34 mm Medtronic Evolut valve: Early results of single institution experience. *Netherlands Heart Journal*. 2018;26.
124. Ohno Y, Tamburino C, Barbanti M. Transcatheter Aortic Valve Implantation Experience with SAPIEN 3. *Minerva cardioangiologica*. 2015;63.
125. Wilczek K, Bujak K, Reguła R, Chod r P, Osadnik T. Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve implantation. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2015;12(2):89-94.
126. Santos N, de Agustin JA, Almeria C, Goncalves A, Marcos-Alberca P, Fernandez-Golfin C, et al. Prosthesis/annulus discongruence assessed by three-dimensional transoesophageal echocardiography: a predictor of significant paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2012;13(11):931-7.
127. Detaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, lung B, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(9):821-7.
128. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(3):253-69.
129. Kappetein AP, Head SJ, G n reux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document*. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;145(1):6-23.
130. Schäfer A, Conradi L, Schäfer U, Blankenberg S, Reichenspurner H. TAVI f r alle. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gef  schirurgie*. 2019;33(3):155-64.
131. Yelge  NS, Emre A. Prognostic value of lipid levels in short-term outcome after TAVI. *Herz*. 2020;45(4):382-8.
132. Finkelstein A, Steinvil A, Rozenbaum Z, Halkin A, Banai S, Barbash I, et al. Efficacy and safety of new-generation transcatheter aortic valves: insights from the Israeli transcatheter aortic valve replacement registry. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(4):430-7.
133. Enríquez-Rodríguez E, Amat-Santos IJ, Jiménez-Quevedo P, Martín-Morquecho I, Tirado-Conte G, Pérez-Vizcayno MJ, et al. Comparison of the Hemodynamic Performance of the Balloon-expandable SAPIEN 3 Versus Self-expandable Evolut R Transcatheter Valve: A Case-matched Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(9):735-42.
134. He C, Xiao L, Liu J. Safety and efficacy of self-expandable Evolut R vs. balloon-expandable Sapien 3 valves for transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3893-904.
135. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter

Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(7):845-53.

136. Frerker C, Baldus S, Nitschmann S. [Transcatheter aortic valve replacement : PARTNER 3 trial and Evolut Low Risk Trial]. *Internist (Berl).* 2019;60(11):1221-4.

137. Qualitätskriterien zur Durchführung der transvaskulären Aortenklappenimplantation (TAVI), (2015).

138. Kuck K-H, Bleiziffer S, Eggebrecht H, Ensminger S, Frerker C, Möllmann H, et al. Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) zur kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) 2020. *Der Kardiologe.* 2020;14(3):182-204.

139. Ribeiro HB, Webb JG, Makkar RR, Cohen MG, Kapadia SR, Kodali S, et al. Predictive factors, management, and clinical outcomes of coronary obstruction following transcatheter aortic valve implantation: insights from a large multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2013;62(17):1552-62.

140. internal-pdf://3829176425/2020_konsensuspapier_dgk_dgthg_tavi_ow.pdf.

141. Geisbüsch S, Bleiziffer S, Mazzitelli D, Ruge H, Bauernschmitt R, Lange R. Incidence and Management of CoreValve Dislocation During Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation: Cardiovascular Interventions.* 2010;3(6):531-6.

142. Eggebrecht H, Mehta RH, Kahlert P, Schymik G, Lefèvre T, Lange R, et al. Emergent cardiac surgery during transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the Edwards SAPIEN Aortic Bioprosthesis European Outcome (SOURCE) registry. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2014;10(8):975-81.

143. Eggebrecht H, Vaquerizo B, Moris C, Bossone E, Lämmer J, Czerny M, et al. Incidence and outcomes of emergent cardiac surgery during transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI): insights from the European Registry on Emergent Cardiac Surgery during TAVI (EuRECS-TAVI). *European heart journal.* 2018;39(8):676-84.

144. Pasic M, Unbehaun A, Buz S, Drews T, Hetzer R. Annular rupture during transcatheter aortic valve replacement: classification, pathophysiology, diagnostics, treatment approaches, and prevention. *JACC Cardiovascular interventions.* 2015;8(1 Pt A):1-9.

145. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, et al. Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(20):2173-80.

146. Coughlan JJ, Kiernan T, Mylotte D, Arnous S. Annular Rupture During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Predictors, Management and Outcomes. *Interventional cardiology (London, England).* 2018;13(3):140-4.

147. Barbanti M, Yang TH, Rodès Cabau J, Tamburino C, Wood DA, Jilaihawi H, et al. Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2013;128(3):244-53.

148. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann FJ, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(15):1503-14.
149. Schoechlin S, Brennemann T, Allali A, Ruile P, Jander N, Allgeier M, et al. Hemodynamic classification of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation compared with angiographic or echocardiographic classification for prediction of 1-year mortality. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2018;91(6):E56-e63.
150. Abdel-Wahab M, Zahn R, Horack M, Gerckens U, Schuler G, Sievert H, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(11):899-906.
151. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(15):1585-95.
152. Belle EV, Juthier F, Susen S, Vincentelli A, lung B, Dallongeville J, et al. Postprocedural Aortic Regurgitation in Balloon-Expandable and Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve Replacement Procedures. *Circulation*. 2014;129(13):1415-27.
153. Fanning JP, Platts DG, Walters DL, Fraser JF. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): Valve design and evolution. *International journal of cardiology*. 2013;168(3):1822-31.
154. Thiele H, Kurz T, Feistritzer HJ, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J*. 2020;41(20):1890-9.
155. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):1972-81.
156. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2235-43.
157. Vlastra W, Chandrasekhar J, Muñoz-Garcia AJ, Tchétché D, de Brito FS, Jr., Barbanti M, et al. Comparison of balloon-expandable vs. self-expandable valves in patients undergoing transfemoral transcatheter aortic valve implantation: from the CENTER-collaboration. *Eur Heart J*. 2019;40(5):456-65.
158. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2017;10(3):268-75.
159. Stundl A, Lucht H, Shamekhi J, Weber M, Sedaghat A, Mellert F, et al. Early versus newer generation transcatheter heart valves for transcatheter aortic valve

implantation: Echocardiographic and hemodynamic evaluation of an all-comers study cohort using the dimensionless aortic regurgitation index (AR-index). *PLoS One*. 2019;14(5):e0217544-e.

160. Veulemans V, Piayda K, Afzal S, Polzin A, Quast C, Jung C, et al. Cost-comparison of third generation transcatheter aortic valve implantation (TAVI) devices in the German Health Care System. *International journal of cardiology*. 2019;278:40-5.

161. Eftychiou C, Eteocleous N, Zittis I, Simamonian K, Ioannou A, Loukaidou P, et al. Outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and predictors of thirty-day major adverse cardiovascular events (MACE) and one-year mortality. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2021;62(1):57-64.

162. Michael J. Mack M, Martin B. Leon M. Two-year clinical and echocardiographic outcomes from the PARTNER 3 low-risk randomized trial. Presented at: ACC 2020. March 29, 2020. 2020.

10 Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich beim Direktor der Klinik für Kardiologie I des Universitätsklinikums in Mainz für die Möglichkeit, diese Dissertation in seiner Klinik zu erstellen.

Mein besonderer Dank, für die hervorragende und unkomplizierte Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit, gilt meinem Betreuer Herr Dr. med. A. Tamm.

Herzlichen Dank auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ebenso danke ich meinen Freunden Felicia Thieme, sowie Dr. med. Alexander Klug, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meiner gesamten Familie besonders meinen Eltern Ludwig und Ingrid, sowie Dr.med. Uwe und Susanne Fink, für die uneingeschränkte Unterstützung während des gesamten Studiums und während der Arbeit an dieser Dissertation.

Besonders möchte ich meinem Freund Philipp danken für die Geduld, die Ermutigung und die Zusprüche sowohl im Studium, als auch beim Erstellen dieser Arbeit.

11 Lebenslauf

Qualifikationen

14.07.2021	Approbation als Ärztin
01.04.2015 – 03.05.2021	Studium der Humanmedizin Johannes Gutenberg-Universität Mainz
01.04.2015 – 31.05.2021	Aufstiegsstipendium der Stiftung für Begabtenförderung und berufliche Bildung
2009 – 2012	Ausbildung zur Operationstechnischen Assistentin praktischer Teil: Westpfalzkrlinikum Standort I Kaiserslautern schulischer Teil: Klinikum Saarbrücken

Berufserfahrung

seit 01.09.2021	Assistenzärztin in Weiterbildung in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie am Sana Klinikum Offenbach
01.02.2014 – 31.01.2020	Operationstechnische Assistentin Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
13.09.2012 – 31.01.2014	Operationstechnische Assistentin Westpfalzkrlinikum Standort I Kaiserslautern Klinik für Thorax- Herz- und Gefäßchirurgie Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie