

Aus dem Zentrum für Kardiologie- Kardiologie 1,  
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**Peri- und postprozedurale Ergebnisse der SAPIEN 3 Ultra Prothese bei  
Patienten mit transfemoraler Aortenklappen-Implantation**

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

vorgelegt von

Meike Seidl, geboren in Germersheim

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher

Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Förstermann

1. Gutachter:

aus Datenschutzgründen entfernt

2. Gutachter:

aus Datenschutzgründen entfernt

Tag der Promotion:

Mainz den 15.11.2023

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Veröffentlichung</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
Peri- und postprozedurale Ergebnisse der SAPIEN 3 Ultra Prothese bei Patienten mit transfemoraler Aortenklappen- Implantation	8
<b>2. Literaturdiskussion</b>	<b>9</b>
2.1. Aortenklappenstenose	9
2.1.1. Definition und Klassifikation	9
2.1.2. Epidemiologie und Ätiologie	11
2.1.3. Pathophysiologie	13
2.1.4. Symptome, Klinik und Diagnostik	15
2.1.5. Therapiemöglichkeiten	21
2.2. Aortenklappeninsuffizienz	22
2.2.1. Definition und Klassifikation	22
2.2.2. Epidemiologie und Ätiologie	24
2.2.3. Pathophysiologie	24
2.2.4. Symptome und Klinik	25
2.2.5. Therapiemöglichkeiten	25
2.3. Transkatheter-gestützte Aortenklappenimplantation	26
2.3.1. Historie der TAVI	26
2.3.2. Indikation und Kontraindikation	27
2.3.3. Zugangswege	30
2.3.4. Komplikationen	31
2.4. Aktuelle Studienlage	32
<b>3 Methoden</b>	<b>32</b>
3.1. Datenerhebung	32
3.1.1. Patienten-Evaluation und präinterventionelle Beurteilung	32
3.1.2. Patientenkollektiv	33
3.1.3. Einschlusskriterien	33
3.1.4. Ausschlusskriterien	34
3.2. Screening Verfahren	34
3.2.1. Kardiologische Aufnahme Prozedur	35
3.2.2. Apparative Diagnostik	35
3.2.3. Bestimmung des Kalzifikationsgrades	38
3.2.4. Euroscore II und STS Score	39
3.3. Klappen und Implantationssysteme	39

3.3.1. Edwards SAPIEN 3	40
3.3.2. Edwards SAPIEN 3 Ultra	41
3.4. Matching/Sizing	41
3.5. Implantationsverfahren	41
3.5. Basissetting	43
3.5.1.1. Edwards SAPIEN 3	43
3.5.1.2. Edwards SAPIEN 3 Ultra	43
3.6. Postinterventionelle Beurteilung	43
3.6.1. Beurteilung der Postinterventionellen Aorteninsuffizienz	44
3.6.1.1. Aortic regurgitation Index	45
3.6.2. Valve Academic Research Consortium	45
3.7. Haupt- und Nebenfragenstellung	46
3.8. Statistische Auswertung	47
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>47</b>
4.1. Präinterventionelle Baseline Charakteristika	47
4.1.2. Kalklast	50
4.2. Peri-interventionelle und Postinterventionelle Daten	51
4.2.1. Implantationsdaten	51
4.2.2. VARC-2 Device Success	53
4.2.3. VARC-2 early safety endpoint und prozedurassoziierte Komplikationen	53
4.2.4. Postinterventionelle Hämodynamik	54
4.3. VARC-2 Clinical efficacy nach 30 Tagen	56
<b>5. Diskussion</b>	<b>57</b>
5.1. Patientenkollektiv – Baselinecharakteristika	57
5.2. Verfahrenscharakteristika	58
5.2.1. Prothesen	58
5.2.2. Implantationssysteme	59
5.2.3. Prädilatationen und Postdilatationen	60
5.2.4. Kontrastmittelmenge und Durchleuchtungszeit	60
5.3. VARC 2	61
5.3.1. Device Success	61
5.3.2. Early safety	62
5.3.3. Clinical efficacy	63
5.3.4. Postinterventionelle Hämodynamik	63
5.4. Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläre Regurgitation	64
<b>6. Limitationen</b>	<b>66</b>
<b>7. Zusammenfassung</b>	<b>67</b>

<b>8. Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>9. Danksagung</b>	<b>78</b>
<b>10. Lebenslauf</b>	<b>78</b>

#### Abkürzungsverzeichnis

AS – Aortenklappenstenose

LVOT – linksventrikulären Ausflusstraktes

TAVI – transcatheter aortic valve implantation (Kathetergestützte Aortenklappenimplantation)

PVR – paravalvulärer Regurgitation

AK – Aortenklappe

AVA – Aortic valve area (Aortenklappen Fläche)

LV – Linksventrikulär

AI – Aortenklappeninsuffizienz

KÖF- Klappenöffnungsfläche

SV – Schlagvolumen

BMI – Body Mass Index

BSA – englisch: Body surface Area (indizierter KÖF)

VTI – Englisch: velocity time integral

EuroSCORE – logist. European System f. Cardiac Operative Risk Evaluation

ESD – Endsystolische Dimension

EDP – englisch end-diastolic pressure

TF – transfemoral

V-max – Spitzengeschwindigkeit

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LF/LG – englisch low flow-low gradient

HG – High Gradient

LSB – Linksschenkelblock

VHF – Vorhofflimmern

PK – Pulmonalklappe

ESC – European society of Cardiology  
EACTS – European Association for Cardio-Thoracic Surgery  
DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
TAVR – Transcatheter aortic valve replacement  
cvRF – Cardiovasculäre Risikofaktoren  
TTE – Transthorakale Echokardiographie  
AV – englisch Aortic valve  
CW – englisch coronary s-wave  
PW – englisch pulsed-wave  
PAH – pulmonal arterielle Hypertonie  
PET – polyethylene terephthalate  
S3 – SAPIEN 3  
S3U – SAPIEN 3 Ultra  
KI – Konfidenz Intervall  
HR – Hazard Ratio  
KHK – Koronare Herzkrankheit  
AP – Angina Pectoris  
EKG – Elektrokardiogramm  
CSA – englisch Cross sectional area  
ICR – Intercostalraum  
aHt – arterielle Hypertonie  
TIA – Transitorisch ischämische Attacke  
TEE – Transösophageale Echokardiographie  
HZV – Herzzeitvolumen  
STS – Society of thoracic Surgeons  
PROM – englisch Predicted Risk of Mortality (vorhergesagtes Sterberisiko)  
VARC – englisch Valve Academic Research Consortium  
ACT – englisch activated clotting time  
CT – Computer Tomographie

ASS – Acetylsalicylsäure

PPI – permanente Pacemaker Implantation

pAVK – peripher arterielle Verschlusskrankheit

NYHA – New York Heart Association

PCI – perkutane Koronar Intervantion

SM – Schrittmacher

ICD – Implantierbarer kardioverter Defibrillator

Vmax – maximale Geschwindigkeit

VTI – englisch velocity Time integral (Geschwindigkeit innerhalb der Integralkurve)

EF- Ejektions Fraktions

Svi – Schlagvolumen Index

HLA-Gen – Humane Leukozytenantigene

TF – Transfemoral

ESP – Englisch endsystolic pressure (endsystolischer Druck)

EDP – Englisch enddiastolic pressure (enddiastolischer Druck)

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD – linksventrikulärer enddiastolischer Druck

LVEDS – linksventrikulärer endsystolischer Druck

AKE – Aortenklappenersatz

BAV – Ballonvalvuloplastie

FDA – Food and Drug Administration

aHT – arterielle Hypertonie

NYHA – New York Heart Association

PCI – Englisch percutan coronary intervention (Perkutane Koronare Intervention)

COPD – Englisch chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

GFR – glomuläre Filtrationsrate

KDIGO – Englisch Kidney disease – Improving Global Outcomes

## Veröffentlichung

TAMM, A. R., HELL, M. M., GEYER, M., KREIDEL, F., DA ROCHA E SILVA, J. G., SEIDL, M., RUF, T. F., KORNBURGER, A., BEIRAS-FERNANDEZ, A., MÜNDEL, T. & VON BARDELEBEN, R. S. 2021. Minimizing Paravalvular Regurgitation With the Novel SAPIEN 3 Ultra TAVR Prosthesis: A Real-World Comparison Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8.

## 10. Einleitung

### Peri- und postprozedurale Ergebnisse der SAPIEN 3 Ultra Prothese bei Patienten mit transfemoraler Aortenklappen- Implantation

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste progressive arteriosklerotische Veränderung des alten Menschen. Es leiden circa 25% der 65-Jährigen und ab dem 75. Lebensjahr bis zu 48 % unter einer Aortensklerose die bei 10-15% in den laufenden 10-15 Jahren in eine Aortenstenose übergeht. Bei den über 65-jährigen leiden 4-5% unter einer AS. Die Aortenklappenstenose ist mit einer Erhöhung des Risikos für Myokardinfarkt und kardiovaskulärem Tod um etwa 50 Prozent verbunden, selbst wenn noch keine hämodynamisch signifikante Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) vorliegt. (1)

Bei jüngeren Patienten ist die Aortenklappenstenose meist mit einer angeborenen bikuspiden Aortenklappe vergesellschaftet. (2)

Zusätzlich kann es durch Rheumatisches Fieber zur Aortenklappenstenose kommen, die in den westlichen Ländern keine wesentliche Rolle mehr spielt. (3)

Die kathetergestützte Aortenklappen Implantation (englisch transcatheter aortic valve implantation, TAVI) hat sich in den letzten Jahren zur Standardbehandlung bei Patienten ab 75 Jahren mit einer symptomatischen AS und erhöhtem Operationsrisiko entwickelt. (4) In mehreren Studien wies die TAVI im Vergleich zum konventionellen operativen Herzklappenersatz hinsichtlich der Mortalität, Apoplex und Rehospitalisation eine Überlegenheit auf. Nach den Ergebnissen der Partner-3- und Evolut Low-Risk Studien wurde die Anwendung der Edwards SAPIEN 3 sowie der Medtronic Evolut R- und Pro Prothesen bei Patienten mit geringem operativem Risiko zugelassen (5, 6). In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der ballonexpandierbaren SAPIEN 3 Ultra-Prothese (S3U) der neuesten Generation im Vergleich zur etablierten SAPIEN 3 Prothese (S3) in einer „real-world“ Kohorte mit



Schwerpunkt auf paravalvulärer Regurgitation (PVR) untersucht. Die PVR ist ein nachteiliger prognostischer Indikator für das kurz- und langfristige Überleben nach Transkatheter-Aortenklappenersatz. Die SAPIEN 3- Ultra Prothese wurde entwickelt, um die Flussrate zu verringern und somit die Abdichtung zu verbessern. (7-10)

## 2. Literaturdiskussion

### 2.1. Aortenklappenstenose

#### 2.1.1. Definition und Klassifikation

Die Aortenklappenstenose ist in Europa und Nordamerika die häufigste Herzklappenerkrankung, die eine Operation oder ein Interventionelles Vorgehen benötigt. (3, 11) Aufgrund des Demographischen Wandels nimmt die AS immer mehr zu. Die Aortenklappenstenose ist eine Verengung der Aortenklappe (AK) aufgrund verschiedener Ursachen. Es wird unterschieden zwischen einer degenerativen arteriosklerotischen Veränderung der Klappe, einer subvalvulären (Verengung des LVOT) und supra-valvulären (bspw. eine Membran in der Aortenwurzel) Verengung. Eine Aortenklappenstenose liegt vor, wenn die Geschwindigkeit über der Aortenklappe mindestens 200 m/s beträgt. Die klinischen Stadien der AS werden durch Symptome, Klappenanatomie, Klappenhämodynamik und linksventrikuläre Funktion definiert. Der Schweregrad der AS wird anhand von Messparametern, die mittels Echokardiographie erfasst werden, eingeteilt.

Durch Echokardiographische Messung der Klappenöffnungsfläche (KÖF), der Druckgradienten über der Klappe, dem maximalen transvalvulären Fluss und die Struktur unter Berücksichtigung der Kalklast/Verdickung, Bikuspidale/Trikuspidale Klappe und Beweglichkeit, kann die AS graduiert werden. In der Tabelle 1 wird die Einteilung graphisch dargestellt. Die schwere AS wird festgelegt bei einer KÖF < 1cm<sup>2</sup>, mittlerer Druckgradient  $\geq$  40 mmHg und bei einem maximalen transvalvulären Fluss  $\geq$  4 m/s.

Der transvalvuläre Fluss von 4 m/s und der mittlere Gradient von 35-40 mmHg korrelieren eher mit einer Öffnungsfläche von 0,8 cm<sup>2</sup> als mit 1,0 cm<sup>2</sup> durch die Anwendung der Gorlin-Gleichung. (12) Zahlreiche Outcome Studien haben gezeigt,

dass im Hinblick auf das Outcome die Klappenöffnungsfläche  $< 1 \text{ cm}^2$ , der beste Vorhersagewert ist zur Diagnose und Behandlung der AS. (13, 14) Es erscheint daher bei einer schweren AS in Bezug auf das Outcome die KÖF als sensitivsten Marker und die Gradient-Schwelle als spezifischen Marker zu verwenden.

Parameter	Schwere der Aortenstenose			
	Aortenklappen-sklerose	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Spitzengeschwindigkeit über die Klappe (V-max)	$\leq 2,5 \text{ m/s}$	2,6 – 2,9 m/s	3,0 – 4,0 m/s	$\geq 4,0 \text{ m/s}$
Mittlerer Druckgradient	-	$< 20 \text{ mmHg}$	20 – 40 mmHg	$\geq 40 \text{ mmHg}$
AVA (Aortic-Valve-Area)	-	$> 1,5 \text{ cm}^2$	1,0 – 1,5 $\text{cm}^2$	$< 1,0 \text{ cm}^2$
AVA-Index <sup>1</sup> ( $\text{cm}^2/\text{m}^2$ )	-	$> 0,85$	0,85 – 0,6	$< 0,6^*$
Geschwindigkeits-Verhältnis	-	$> 0,5$	0,5 – 0,25	$< 0,25$

Tabelle 1: Echokardiografische Kriterien zur Einteilung der AS-Schweregrad (15)

<sup>1</sup> Die Indexierung des Klappenbereichs ist besonders wichtig bei kleineren Patienten mit einer Körpergröße von  $< 135 \text{ cm}$  (65 Zoll), einer BSA (Body-Surface-Area) von  $< 1,5 \text{ m}^2$  oder einem BMI (Body-Mas.Index) von  $< 22 \text{ kg/m}^2$ .

\*Cutoff wird verwendet bei einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ . Bei einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ist ein Cutoff  $\leq 0,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  angemessener sein. (16)

Zusätzlich zu der Darbietung der klassischen AS kann man die symptomatische hochgradige AS noch in die low-flow-low-Gradient (LF/LG) AS mit und ohne eingeschränkte Linksventrikuläre (LV)-Funktion unterteilen. (vgl. Tabelle 2)

Symptomatische hochgradige AS			
Parameter	High-gradient (HG)	Low-flow/low-gradient (LF/LG) + reduzierte LVEF (<50%)	Low-gradient + normale EF (LG) (>50%)
Klappenöffnungsfläche (KÖF) (cm <sup>2</sup> )	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Mittlerer Druckgradient P <sub>mean</sub> (mmHg)	> 40	< 40	40
Flussgeschwindigkeit V <sub>max</sub> (m/s)	≥ 4	< 4	< 4
	Ggf. pulmonale Hypertonie	Stress-TTE (transthorakale Echokardiographie) zeigt: KÖF ≤ 1,0 cm <sup>2</sup> bei V <sub>max</sub> ≥ 4 m/s	SV-Index < 35 ml/m <sup>2</sup> kleiner LV mit geringem SV

Tabelle 2: Echokardiographische Kriterien der LF/LG mit normaler LVEF und LG mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) AS mit Gegenüberstellung HG-Stenose (15)

Diese Formen sind schwer zu detektieren da sie meist Gradienten unter 30 mmHg aufweisen, die KÖF jedoch kleiner als 1cm<sup>2</sup> gemessen ist. Die zwei AS Arten unterscheiden sich formal anhand der LV-Funktion. Diagnostisches Kriterium ist bei beiden der Schlagvolumen-Index unter 35ml/m<sup>2</sup>. Um eine Pseudostenose von einer wahren zu Unterscheiden erfordert es weitere Diagnostische Tests. Bspw. das low-Dose-Dobutamin Stressecho (bei einer manifesten AS kommt es zur Erhöhung der Gradienten und der Flussgeschwindigkeit bei weiterhin verkleinerten KÖF → <1cm<sup>2</sup>). (17)

### 2.1.2. Epidemiologie und Ätiologie

Am häufigsten entsteht die AS auf dem Boden einer Aortensklerose mit der Verkalkung einer normalen trikuspid angelegten oder einer angeborenen bikuspiden Klappe. (18) Die Häufigkeit von bikuspiden AKS, ist höher bei Patienten unter 60 Jahren und nimmt dann wieder ab. Von der Basis der Taschen schreitet die Kalzifikation zu den Rändern fort aber die Kommissuren bleiben offen (Abbildung 1).

Die „degenerative“ Ätiologie macht 80% der Fälle in den westlichen Ländern aus, gefolgt von einer rheumatischen Erkrankung, die durch Kommissuren Fusion und Fibrose gekennzeichnet ist, mit Rückzug und Versteifung der Klappen-Taschen.(3) Andere seltene Ursachen sind familiäre Hypercholesterinämie, Hyperurikämie, Hyperparathyreoidismus, Paget-Krankheit, Ochronose, Morbus Fabry, Lupus erythematodes und arzneimittelinduzierte Krankheiten. Bei jungen Erwachsenen überwiegt die angeborene Aortenstenose.

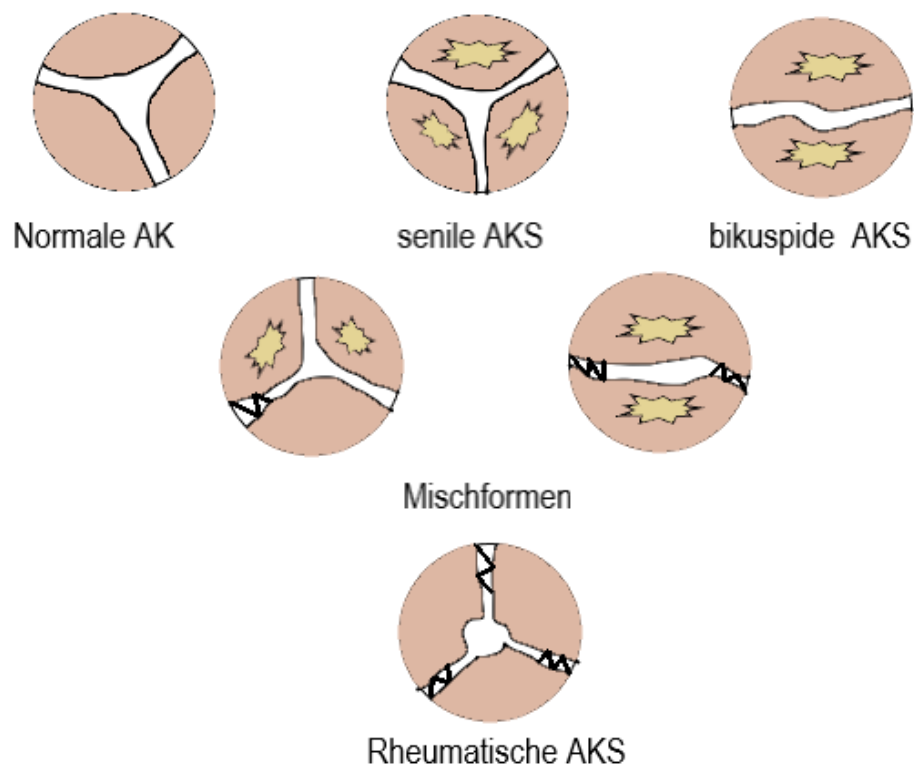


Abb. 1 : Schematische Darstellung unterschiedlicher AS Formen. Bei der senilen und Bikuspiden Form sind die Kalkablagerungen meist in den Taschensegeln bei noch erhaltenen Kommissuren. In der Rheumatischen AS kommt es überwiegend zur Kommissuren Verschmelzung.

## Valvuläre Aortenstenose

### 1. Kongenitale

Ist die häufigste Form im Alter zwischen dem 15 und 65 LJ. Sie werden in Uniskupide (domartig im Kindesalter schon Stenose, ca. 10%), Bikuspide mit schon kongenitaler Fusion beider Kommissuren (Je 1/3 erleiden eine AS, eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) oder haben eine normale

Aortenklappenfunktion, ca 60%) und die Trikuspiden Klappen mit teilweiser Kommissuren Verschmelzung sowie einen Hypoplastischen Anulus (ca. 30%) unterschieden.

## 2. Rheumatisch

Heute eher selten und isoliert vorkommend. Es kommt meist zu verkürzten, teil fusionierten und verdickten Klappen. Zusätzlich herrscht meist auch eine AI.

3. Die Primär degenerative (senile) Form ist eine immobil, von der Klappenbasis und des Annulus in die Richtung des Klappenrandes stenosierende AS. Es kommt meistens zu keinen Kommissuren Fusionen.

### Supravalvuläre

Bei dieser Form handelt es sich um eine kongenitale Ausflusobstruktion, die von der oberen Begrenzung des Sinus Valsavae ausgehend ist. Es ist häufig einhergehende mit einer Hypoplasie der Aorta ascendens, selten ist eine membranöse Einengung beschrieben.

### Subvalvuläre

Es handelt sich um ein Kongenital angelegtes fibröses Diaphragma („discrete subaortic stenosis“) oder einen fibromuskulären Tunnel unterhalb der Klappenebene im LVOT. (17)

### 2.1.3. Pathophysiologie

Frühere Annahme der degenerativen AS war die Theorie der Alterung und den somit verbundenen Verschleiß, jedoch stellen neuere Daten diese Theorie in Frage.

Verschiedene Studien bestätigen tatsächlich einen aktiven, komplexen und stark regulierten Pathobiologischen Prozess. Unter anderem geht man von chronischer Entzündung, Lipoproteinablagerungen, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems, osteoblastische Transformation von Klappeninterstitialzellen und aktiver Verkalkung aus. (19-23) Aufgrund der Parallelen zu arthrogenen Kardiovaskulären Risikofaktoren stellte man die Hypothese das die AS ein atherosklerotischer Prozess ist. (1, 20, 21, 23, 24)

Die physiologische Aortenklappen Fläche beträgt 3–4 cm<sup>2</sup>. (25) Ab einer Klappenöffnungsfläche (KÖF) von weniger als 1,5cm<sup>2</sup>, kommt es schon in Ruhe zu

einem Gradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Ab einer KÖF von weniger als  $1\text{cm}^2$  oder einer indizierten KÖF kleiner als  $0,6\text{cm}^2/\text{m}^2$  Körperoberfläche (englisch Body Surface Area, BSA) spricht man von einer schwerwiegenden AS. Die Stenose entwickelt sich fortschreitend, wobei es bei einer Bikuspiden Klappe aufgrund der Anatomie und der somit verbundenen weniger optimalen Verteilung der mechanischen Beanspruchung schneller zur Entwicklung einer Stenose kommt als bei einer Trikuspiden Klappe. Aufgrund der Stenose und der somit verbundenen Nachlasterrhöhung kommt es zu einer konzentrischen Hypertrophie. Die konzentrische Hypertrophie ist ein Physiologischer adaptiver Prozess, um der Druckerhöhung durch Normalisierung der Wandspannung entgegenzuwirken. Durch die Hypertrophie kommt es jedoch auch zur Verringerung der LV-Konformität, welche die Vorspannungsreserven verringert und es kann zu Myokardischämien mit Angina- Pectoris Beschwerden kommen, ohne dass eine Koronare-Herzkrankheit (KHK) vorliegt.

Die Beschwerden entstehen durch den erhöhten Sauerstoffbedarf aufgrund des größeren Myokards und des begrenzten Koronarflusses. (23, 26)

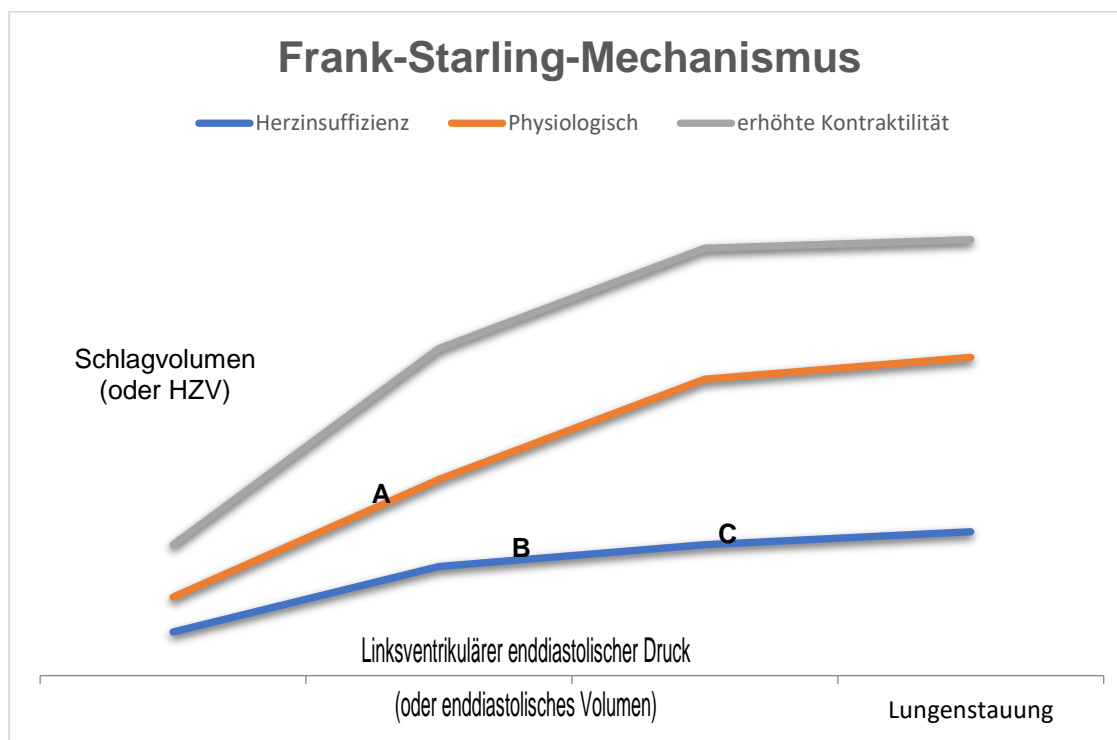


Abb. 2 Frank-Starling-Mechanismus

In der Abbildung 2 ist die Herzinsuffizienz-Kompensation im frühen Stadium durch den Frank-Starling-Mechanismus dargestellt. Es zeigt den Zusammenhang zwischen Schlagvolumen und linksventrikulären enddiastolischen Druck. Der Punkt A liegt auf der Kurve eines gesunden Patienten mit normaler Herzfunktion. Es ist zu sehen, dass mit zunehmenden enddiastolischen Volumen (Vorlast) es in gleichen Maßen zum Druckanstieg des enddiastolischen linksventrikulären Druckes kommt. Dadurch kommt es zur größeren Myokard Dehnung und somit zu einem erhöhten Schlagvolumen, welches den Frank-Starling-Mechanismus widerspiegelt. Der Anstieg des Schlagvolumen ist begrenzt. Das heißt mit zunehmender Vordehnung wird das Schlagvolumen verringert.

Die Punkte B und C liegen auf der Kurve, die einen Patienten mit eingeschränkter systolischer Funktion aufzeigen. Die Kurve liegt unter der, des gesunden Herzens, weil das Insuffiziente Herz nicht mehr in der Lage ist sich gleichermaßen zu kontrahieren. Hieraus resultiert ein verringerndes Schlagvolumen und eine erhöhte Vorlast (enddiastolisches Volumen). Zu Beginn führt die Vorlast-Erhöhung wie es in Punkt B auf der Kurve gezeigt wird, zu einer kompensatorischen Erhöhung des Schlagvolumens, mit geringerer Auswirkung im Vergleich zum gesunden. Da die Herzinsuffizienz mit der Zeit progredient ist, steigt das Schlagvolumen im Vergleich zum enddiastolischen Volumen nur geringfügig. Dies führt zu einer Abflachung der Kurve bis hin zu Negativierung. Die Folge ist bei Ausschöpfung der Kompensationsmechanismen, eine Dekompensation mit Erhöhung des Linksventrikulären enddiastolischen Druck/Volumen und somit folglich zu einer Lungenstauung, sowie einer weiteren Verringerung des Schlagvolumens. (27)

#### 2.1.4. Symptome, Klinik und Diagnostik

Die Aortenklappenstenose ist häufig eine Diagnose die bei der Routinemäßigen Auskultation durch ein systolisches Herzgeräusch mit Punktum maximum über dem zweiten Intercostalraum (ICR), mit Fortleitung in die Carotiden auffällt oder bei einer Echokardiographie, die aufgrund einer anderen Erkrankung durchgeführt wird. Die AS ist lange asymptomatisch und entwickelt sich fortschreitend. Erste Symptome bei der rheumatischen AS treten häufig zwischen dem 20. Und 40. Lebensjahr auf. Bei Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe kommt es meist zwischen dem 50. Und 60.

Lebensjahr und bei einer degenerativen Ätiologie gehäuft zwischen dem 70. Und 80. Lebensjahr zu ersten Symptomen. (28)

Risikofaktoren für eine Symptomentwicklung und schlechtere Prognose in asymptomatischen Patienten sind: Atherosklerotische Risikofaktoren, Alter, ausgeprägte Linksventrikuläre-Hypertrophie(29), pathologische Gewebedopplerparameter der systolischen und diastolischen LV-Funktion(30). Wenn während eines Belastungstest bei körperlich aktiven Patienten Symptome auftreten, insbesondere bei Patienten die < 70 Jahre alt sind, kommt es mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Symptomentwicklung in den nächsten 12 Monaten.

Eine schlechte Prognose besteht, wenn es unter dem Test zu abnormalen Blutdruckregulationen und noch schlechter, wenn es zu ST-Segment-Senkungen kommt. (31) Ein Zusätzlicher Risikofaktor ist ein erhöhter Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide, ein genauer Wert ist jedoch nicht definiert.(32)

Das beginnende Symptom ist häufig die Belastungsdyspnoe die durch die Hypertrophie des LV und/ oder der systolischen Dysfunktion und einen somit erhöhten enddiastolischen Druck entsteht. Angina Pectoris Beschwerden unter Belastung entstehen unter anderem aufgrund des erhöhten Sauerstoffbedarfs und der Abnahme des Koronarflusses der durch eine bestehende KHK zusätzlich verstärkt werden kann. Durch die erhöhten LV-Drücke kommt es zur Barorezeptoren Stimulation und somit zur arteriellen Hypotonie, reduzierten venösen Rückfluss und Bradykardie. Durch die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie kann es in späteren Stadien zur Rechtsherzinsuffizienz kommen.(23)

Durch bestimmte Faktoren kann es auf dem Boden einer Chronischen AS zu einer akuten Form kommen. Begünstigte Faktoren zur Dekompensation sind bspw. Vorhofflimmern (VHF), Fieber, Anämie, akute AI und Endokarditis.

Eine ausführliche Anamnese ist wichtig da aufgrund des Alters und der somit verbunden geringeren körperlichen Aktivität bspw. Belastungsdyspnoe oder Belastungs-Angina-Pectoris(AP)- Beschwerden gänzlich fehlen können. Allgemein sind die Symptome eher unspezifisch und lassen ohne Diagnostik nicht direkt auf die AS schließen.

Im Elektrokardiogramm (EKG) und im Röntgen zeigen sich morphologisch, je nach Dauer und Schweregrad, meist Zeichen einer Linksherzhypertrophie. Dies spielt in der Diagnostik eine untergeordnete Rolle. Im Röntgen-Thorax zeigt sich die



Herzsilhouette und die Lungengefäßzeichnung unauffällig. Erst im Rahmen der Dekompensation kommt es zur Vergrößerung und zur vermehrten Gefäßzeichnung durch eine pulmonalvenöse Stauung.

Zur Dilatation der Aorta ascendens kommt es besonders bei Menschen mit bikuspidaler Aortenklappe. Häufig ist die Verkalkung der Herzklappe auch schon im Röntgen ersichtlich.



Abb. 3 Aortal konfiguriertes Herz – Links betonte Vergrößerung. Beginnend dilatierte Aorta ascendens. Beginnende Dekompensation dargestellt durch vermehrte Gefäßzeichnung zentral pulmonal.

Im EKG wird bei 80% der Patient/Innen mit schwerer AS eine LV-Hypertrophie mit oder ohne Repolarisationsstörungen beobachtet. Zusätzliche unspezifische Zeichen können die Verschiebung der Herzachse nach links, ein Linksschenkelblock (LSB), Vergrößerung des linken Vorhofs sein. Im Verlauf kann Vorhofflimmern auftreten.

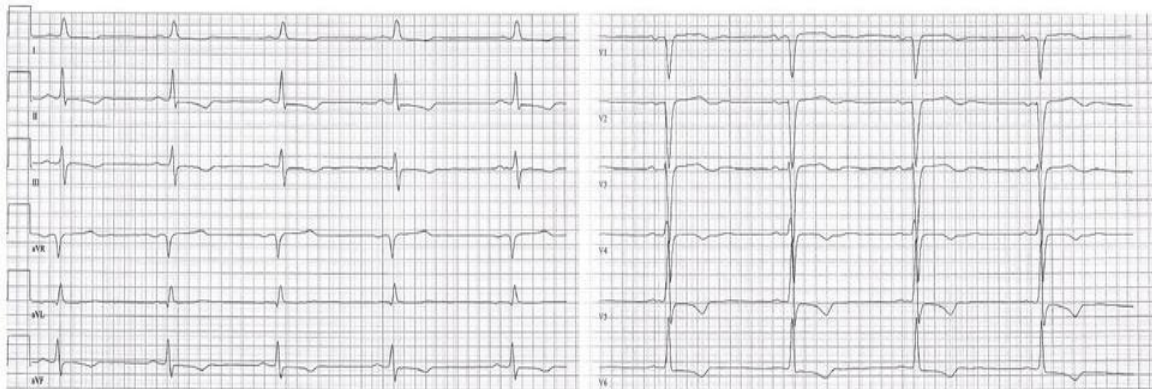


Abb. 4 Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie und T-Wellenabflachung in den inferolateralen bei ansonsten normalen Überleitungszeiten

Der Schlüssel der Diagnostik ist die Echokardiographie. Diese bietet zum einen eine morphologische Beurteilung (u.a. der Beweglichkeit der Taschen, Kalzifikationsgrad, bikuspid/trikuspid) als auch die Möglichkeit zur Quantifizierung der AS. Zudem können die Myokarddicke, die LV-Funktion sowie andere Klappenerkrankungen oder Aorten-Pathologien diagnostiziert werden. Der Schweregrad der Stenose wird Dopplerechokardiographisch, durch die Messung des mittleren und maximalen Gradienten sowie der über die Kontinuitätsgleichung berechnete Aortenklappenöffnungsfläche eingeteilt. Anhand der Kontinuitätsgleichung (Abb. 5) wird die Aorten-KÖF berechnet. Die Formel entsteht durch die Annahme, dass das Schlagvolumen (SV) welches durch den LVOT ausgestoßen wird, den stenotischen Bereich durchströmt. Somit gleicht das SV auf Klappenöffnungsniveau dem im LVOT.

$$SV_{LVOT} = SV_{Aortenklappe (AK)}$$

Da der Volumenstrom durch eine beliebige Querschnittsfläche (CSA (englisch Cross sectional area)) gleich der Querschnittsfläche mal der Strömungsgeschwindigkeit über die Ausstoßperiode (der VTI (englisch Velocity time integral) der systolischen Geschwindigkeitskurve) ist, kann diese Gleichung wie folgt umgeschrieben werden:

$$KÖF \times VTI_{AV} = CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}$$

Wenn man die Formel nach KÖF auflöst, erhält man die Kontinuitätsgleichung:

$$KÖF = \frac{CSA_{LVOT} \times VTI_{LVOT}}{VTI_{AV}}$$

Um die Klappenöffnungsfläche aus der Gleichung zu berechnen, benötigt man 3 Messungen: AS-Strahlgeschwindigkeit durch continuous-wave-Doppler (CWD), LVOT-Durchmesser zur Berechnung der CSA und die LVOT-Geschwindigkeit gemessen mit gepulstem Doppler. (25)

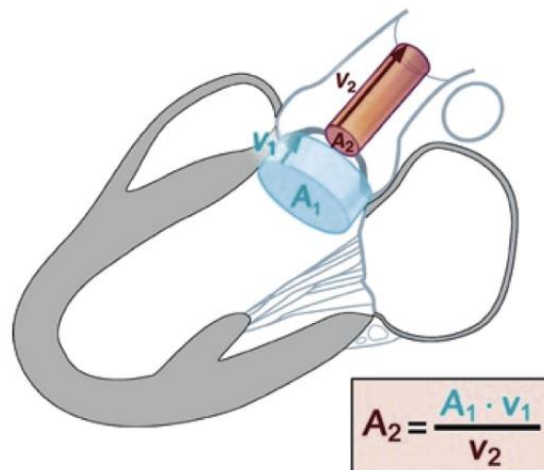


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Kontinuitätsgleichung (25)

Durch die erhobenen Werte in der Echokardiographie kann die Aortenklappenstenose, wie in der Tabelle 1 eingeteilt werden.

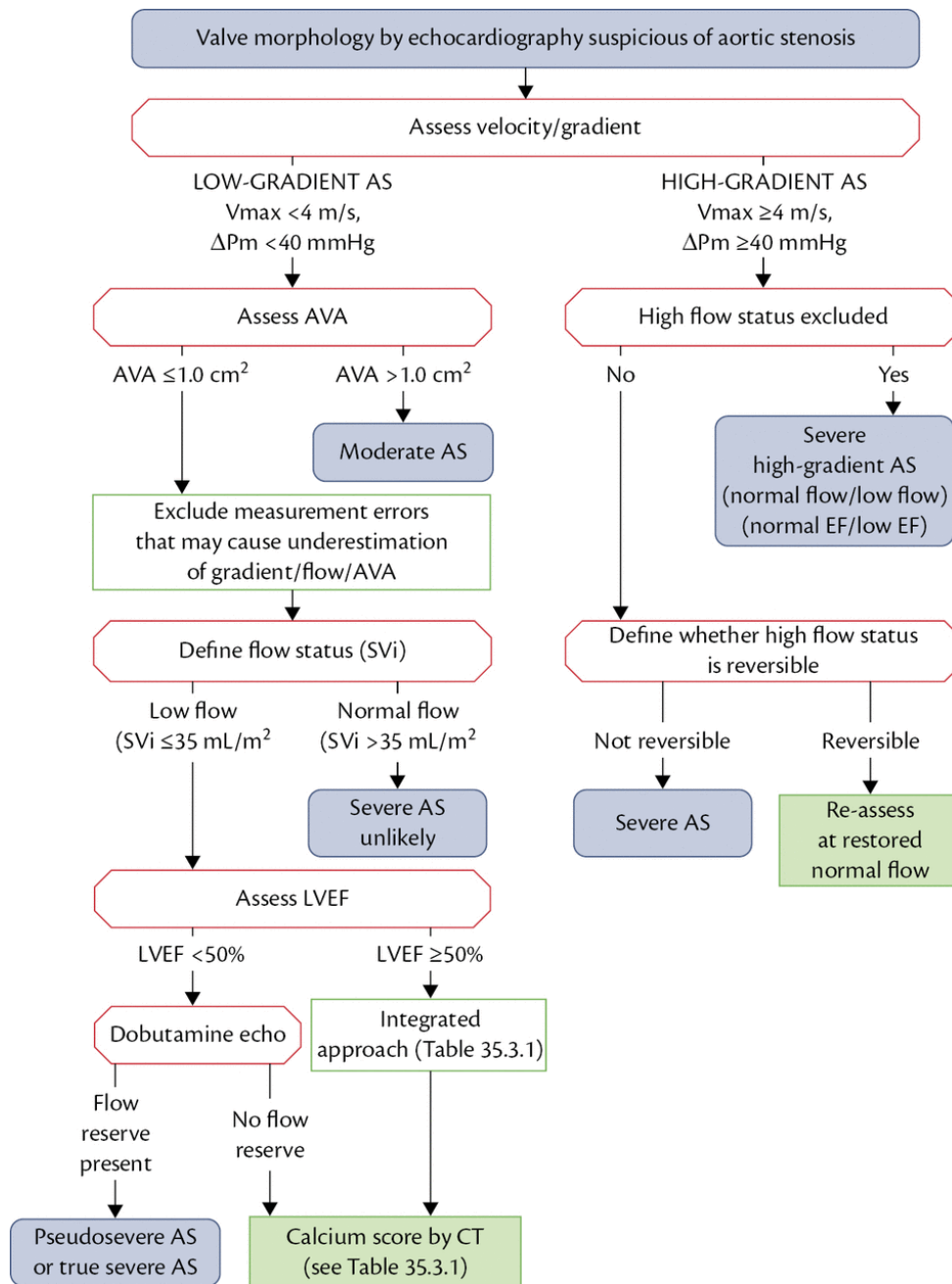


Abbildung 6: Schrittweise integrierter Ansatz zur Beurteilung des AS-Schweregrads. Ein hoher Fluss kann in Situationen wie Anämie, Hyperthyreose und arteriovenösen Shunts reversibel sein. Pseudosevere AS wird durch einen Anstieg auf einen AVA > 1,0 cm<sup>2</sup> mit Flussnormalisierung definiert. ΔPm, mittlerer transvalvulärer Druckgradient; AS, Aortenstenose; AVA, Aortenklappenbereich; CT, Computertomographie; EF, Auswurffraktion; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; Svi, Schlagvolumenindex; Vmax, transvalvuläre Spitzengeschwindigkeit (25)

### 2.1.5. Therapiemöglichkeiten

Die letzten Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften European Society of Cardiology/ European Association for Cardio-Thoracic Surgery (ESC/EACTS) zur Therapie bei Aortenklappenstenose sind im Jahr 2021 veröffentlicht worden.

Die Therapie unterscheidet sich je nach Symptomatik und Ätiologie in Konservativ, Ballonvalvuloplastie, TAVI oder dem offenen chirurgischen Aortenklappenersatz.

Die Konservative Therapie ist angedacht für die beginnende asymptomatische AS. Es ist wichtig, dass der Patient aufgeklärt ist, dass er sich bei zunehmender Symptomatik klinisch vorstellt und zusätzlich regelmäßige diagnostische Kontrollen durchführt. Die Therapie besteht aus der Vermeidung von starker körperlicher Belastung und der medikamentösen Therapie (abhängig von Begleiterscheinungen).(6)

Der konventionelle Chirurgische Aortenklappenersatz

Es besteht die Möglichkeit des mechanischen oder bioprothetischen Ersatzes. Die biologischen Herzklappen bestehen aus Rind oder Schwein. Die mechanischen Herzklappen werden untergliedert in Kugelkäfiprothesen (heute keinen Stellenwert mehr), Prothesen mit einem Flügel und zwei Flügeln.(33) Im Vergleich zur TAVI gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität oder Klappenassoziierter Komplikationsrate und haben eine gute Überlebensrate nach 15-20 Jahren. Jeder Patient nach Implantation einer mechanischen Herzklappe benötigt eine lebenslange Antikoagulation zur Prophylaxe von Klappenthrombosen und thromboembolischen Ereignissen, sowie Folgeuntersuchungen bei erhöhten Blutungsrisiko und Patientenalter  $\geq 65$  Jahren. (34, 35) Zur Vorbeugung von thromboembolischen Ereignissen wurden biologische Herzklappen mit weniger thrombogenen Eigenschaften entwickelt. Die Klappenflügel dieser Xenografts bestehen aus sterilisiertem porcinem oder bovinem Perikard und sind in Gitterstents oder Plastikrahmen eingenäht. (33, 35) Als Homograft werden post mortem Spenden von en-bloc resezierten AK und Aortenwurzeln bezeichnet. Aufgrund der geringen Verfügbarkeit und der HLA-Gen assoziierten Immunreaktion werden diese Transplantate selten angewandt. (36, 37) Nach dem Ross Prinzip kann eine autologe Transplantation der Pulmonalklappe (PK) an die Position der AK vorgenommen werden. Die PK wird anschließend durch einen Homograft ersetzt. Diese Methode

wird vor allem bei Herzerkrankungen des Kindesalters angewandt (38).

Bedauerlicherweise degeneriert das biologische Material, je nach Hersteller und verwendetem Material, in einem Zeitraum ab 4 bis >15 Jahre. (39) Ein neuer Ansatz ist die Ozaki-Prozedur benannt nach Shigeyuki Ozaki, einem japanischen Herzchirurgen. Bei dieser Prozedur wird Patienten eigenes Gewebe zur Rekonstruktion/Ersatz verwendet. Vorteile sollen hier die längere Haltbarkeit und die nicht notwendige Antikoagulation sein.

Die mittelfristigen Ergebnisse in der Studie von Shigeyuki Ozaki vom Jahr 2018 waren bei 850 Patienten mit verschiedenen Aortenklappenerkrankungen zufriedenstellend. (40)

### Ballonvalvuloplastie

Eine Ballonvalvuloplastie kann erwogen werden bei Verwachsungen im Kommissuren Bereich und zusätzlicher palliativer Situation, wenn die Medikamentöse Therapie nicht ausreicht. Das Vorgehen wird zusätzlich genutzt, wenn zum gegebenen Zeitpunkt keine TAVI oder chirurgischer AK-Ersatz möglich ist, um die Symptomatik zu verbessern und einen Klappenersatz zu ermöglichen. (17)

### TAVI

Die Indikation besteht bei einer symptomatischen AS ab dem 75 Lebensjahr sowie bei Patienten mit hohem operativem Risiko. Alle Entscheidungen müssen gemeinsam mit dem Heart-Team und dem Patient/In getroffen werden. Bevorzugter Zugang ist Transfemorale (TF) (4) Es wurde in größeren Studien gezeigt, dass die TAVI ein besseres Outcome bei Patienten mit hohem operativen Risiko hat und auch in Bezug auf die Sterblichkeit überlegen ist. Jedoch sollte die Entscheidung immer im Heart-Team unter Berücksichtigung mehrerer Faktoren getroffen werden (41) (Tab 4). In der aktuellen Partner 3 Studie und Evolut-Studie zeigte die TAVI, bei schwerer Aortenklappenstenose und niedrigem Operativen Risiko kein schlechteres Outcome im Vergleich zum chirurgischen Ersatz und kann demnach erwogen werden. (6)

## 2.2. Aortenklappeninsuffizienz

### 2.2.1. Definition und Klassifikation

Die Aortenklappeninsuffizienz (AI) ist eine Schlussunfähigkeit der Aortenklappe, die zur diastolischen Regurgitation des Blutes von der Aorta ascendens in den linken Ventrikel führt. Durch den vermehrten Rückfluss kommt es zu einer isolierten exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels und mit zunehmender

Volumenbelastung zur Abnahme der Compliance, woraus eine Herzinsuffizienz resultieren kann. (38, 39)

Die schwere der AI unterscheidet sich unter anderem daran, ob die AI akut oder chronisch kompensiert bzw. dekompenziert aufgetreten ist und sich somit die Herzkammern langsam anpassen konnten. In der folgenden Tabelle 3 ist die Symptomatik und Auswirkungen gegenübergestellt

	Chronische kompensierte AI	Chronische dekompenzierte AI	Akute AI
<b>Klinisches Bild</b>	Oft asymptomatisch, über die Zeit Zunahme der Symptome	allmähliches Einsetzen der Symptome, typischerweise bei Belastung	plötzliches Auftreten, Lungenödem und Hypotonie
<b>Ätiologie</b>	Klappen und/oder Aortenwurzeln Anomalien	Klappen und/oder Aortenwurzeln Anomalien	Aortendissektion, Endokarditis, Trauma
<b>LV-Volumen ESD (Endsystolische Dimension)</b>	Erhöht ESD < 55mm	Erhöht ESD > 55mm	Normal
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b>	Normal > 55%	Normal bis verringert	Normal bis verringert
<b>LV Enddiastolischer Druck (EDP)</b>	Normal	Normal bis Erhöht	erhöht
<b>Diastolisches Geräusch</b>	Hohes decrescendo, Holodiastolikum	Hohes decrescendo, Holodiastolikum	Tiefes, hartes frühes Diastolikum
<b>Linksventrikuläre Größe</b>	Vergrößert	Vergrößert	Normal
<b>Periphere Zeichen</b>	Vorhanden Bspw. De-Musset-Zeichen	Vorhanden Bspw. De-Musset-Zeichen	Nicht vorhanden

Tabelle. 3 Symptomatik und Veränderungen durch die chronische kompensierte/dekompenzierte und akute Aortenklappeninsuffizienz. (42)

Periphere Zeichen: 1. De-Musset-Zeichen – Der Kopf kippt bei jedem Herzschlag nach vorne. 2. Corrigan-Puls – Wasserhammer- oder Kollaps Puls. 3. Quincke Puls – systolische pulsieren des Fingernagelbetts bei sanftem Druck. 4. Duroziez-Zeichen – Geräusche über den Femoralarterien durch leichten Druck mit dem Stethoskop. Die Peripheren Zeichen spiegeln den erhöhten Pulsdruck in Folge der AI wider.

### 2.2.2. Epidemiologie und Ätiologie

Die AI ist die am wenigsten vertretene Klappenerkrankung. Die Prävalenz beträgt im Alter < 70 Jahre 1% und im Alter von >70 Jahren mehr als 2% (38) Wie unter der Definition und Klassifikation erwähnt unterscheidet man die Akute von der chronischen AI. Die häufigste Ätiologie der Akuten AI ist eine Klappendestruktion bedingt durch Infektion (Endokarditis), gefolgt von Aortenanomalien (meistens Aortendissektionen) oder seltener durch iatrogene Ursachen wie bspw. Traumatischer Verletzungen (Kraftfahrzeugunfall oder während transkutaner Aortenklappenersatz-Verfahren).

Der häufigste Grund einer chronischen AI ist die Wurzelektasie mit folgender sekundärer Zentraler AI aufgrund langer unbehandelter Hypertonie. Zudem kann die AI durch atherosklerotische Degeneration im Rahmen des Alterns, Hypertonie und Hyperlipidämie begünstigt werden. Zusätzlich sind bspw. Angeborene Klappenanomalien wie die bikuspidale AK Gründe, die zu einem nicht vollständigen Verschluss der AK führt und somit in einer chronischen AI enden kann. Die Beeinflussung der AI ist hauptsächlich durch die Regurgitation und weniger durch den diastolischen Druckgradienten zwischen Aorta und LV bestimmt.

Durch den Transkutanen Aortenklappenersatz kommt es häufiger zur iatrogenen AI als bei der konventionellen Operation (3-4% vs. 1-4%) (40). Patienten mit einer schweren symptomatischen chronischen oder akuten AI haben eine schlechte Prognose. Durch das Auftreten einer symptomatischen AI steigt die Jahres Mortalität auf 10-20%. (41) Der häufigste Grund für eine iatrogene AI ist die Paravalvuläre Regurgitation welche bspw. durch eine Fehlplatzierung der Prothese, zu klein implantierte Klappe oder die nicht vollständige Entfaltung der Prothese entstehen kann. Es kommt somit zu einem Rückfluss zwischen Aortenannulus und Prothese zurück in den LV.

### 2.2.3. Pathophysiologie



Pathophysiologisch kommt es durch die AI zu einer Zunahme des enddiastolischen Volumens, mit folgender erhöhten Wandspannung und erhöhter Nachlast. Im Verlauf erschöpft sich der LV mit Verringerung des SV, bei noch gleichbleibender LV-Kontraktilität. Aufgrund der fehlenden Anpassung kommt es durch den erhöhten Rückfluss zu einer Druckzunahme des Linken Vorhofs und hieraus erhöht sich der Lungenkapillardruck mit der Folge der Entstehung eines Lungenödems. Mit zunehmender AI kommt es zur erhöhten Volumenbelastung des LV, wodurch die Sarkomere maximal gedehnt werden und somit nicht mehr optimal kontrahieren können und es zur Verringerung des SV kommt. Bei einer schweren AI kann die Wandbelastung ein ähnliches Niveau erreichen wie bei der AS. (42)

#### 2.2.4. Symptome und Klinik

Die Aorteninsuffizienz stellt sich über lange Zeit asymptomatisch dar oder weist nur geringe Symptome auf. Bei Bestehen einer hochgradigen AI beginnt die Symptomatik mit zunehmender Leistungsminderung, evtl. Synkopen, Palpitationen und Angina-Pectoris-Beschwerden. Aufgrund der zunehmenden linksventrikulären Belastung führt die AI zur kardialen Dekompensation mit einer Rückstauung in die Lunge. Es kommt zur belastungsabhängigen Dyspnoe oder Ruhedyspnoe, sowie zur Entwicklung eines Lungenödems. Klinisch können sich in der körperlichen Untersuchung aufgrund der erhöhten Blutdruckamplitude ein Pulsus celer et altus (Wasserhammerpuls) und ein Kopfdröhnen mit ggf. pulssynchronem Kopfnicken (Mussel-Zeichen) zeigen. Auskultatorisch kann ein diastolisches Decrescendo-Geräusch im zweiten parasternalen Interkostalraum rechts detektiert werden. (43)

#### 2.2.5. Therapiemöglichkeiten

Bei symptomatischen Patienten sollte der operativ chirurgische Klappenersatz unabhängig von Links-Ventrikulären Ejektions-Fraktion durchgeführt werden, mit der Ausnahme von Patienten mit hohem operativem Risiko. Ist der Patient asymptomatisch mit schwerwiegender AI, welche die LVEF beeinträchtigt ( $\leq 50\%$ ) und zur LVEDD Vergrößerung führt ( $\geq 70\text{mm}$ ) oder zur Vergrößerung des LVESD ( $\geq 50\text{mm}$ ), sollte eine operative Versorgung durchgeführt werden da, dass Outcome für diese Patientengruppe schlecht ist. Sollten die genannten Parameter nicht erfüllt werden steht die engmaschige Verlaufskontrolle im Vordergrund, um eine Verschlechterung frühzeitig festzustellen und die Indikation für eine operative Versorgung zu stellen. Ob die Klappe chirurgisch repariert oder ersetzt wird, sollte in

speziellen Zentren mit einem vorhandenen Heart-Team entschieden und letztlich die Operation durchgeführt werden. Entscheidend für das Vorgehen sind die Erfahrungen des Teams, das Vorliegen eines Aortenwurzelsaneurysmas, die Lebenserwartung sowie die der gewünschte Antikoagulationsstatus.

Eine rein medikamentöse Therapie sollte für Patienten in Frage kommen, die nicht operiert werden können und lediglich eine Symptombesserung erreicht werden kann.  
(37)

## 2.3. Transkatheter-gestützte Aortenklappenimplantation

### 2.3.1. Historie der TAVI

Die ersten Versuche den Aortenklappenersatz mittels Katheter Technik durchzuführen begannen 1965 Davies et al (44). Sie versuchten damals eine AI durch eine fallschirmartige Klappe über einen femoralen Zugang bei einem Hund zu behandeln.

Im Jahr 1992 entwickelten Adersen et al die Versuche weiter, in den faltbaren, biologischen Herzklappen konstruiert wurden, die in einen ballonexpandierbaren Stent eingenäht wurden.(45) Die Klappe wurde retrograd eingeführt und suprakoronar platziert.

Bis zum heutigen Tag ist dieses Vorgehen die Grundlage zur TAVI-Implantation.

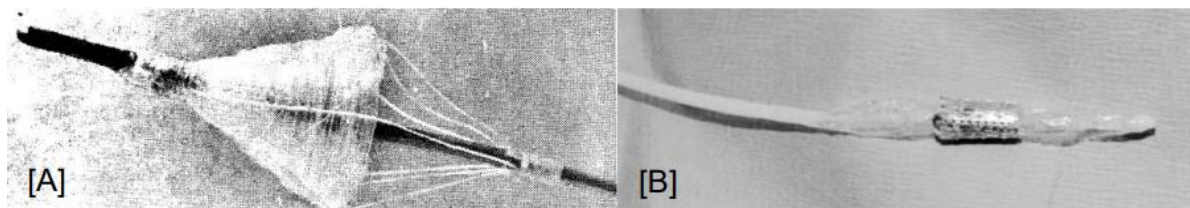


Abb.7: Erste TAVI-Prothesen [A] Schirmklappe für die temporäre Entlastung der Aorteninsuffizienz nach Davies et al. 1965 (43); [B] gekrimpte, bovine Bioprothese an rostfreiem ballon-expandierbarem Stahlstent nach Cribier et al. 2002 (45)

In den folgenden Jahren konnten bahnbrechende Fortschritte erreicht werden. Im Jahr 2000 gelang Bonhoeffer et al (46, 47) bei einem 12-jährigen Jungen erstmals ein transjugulärer Pulmonalklappenersatz. Über die erstmalig antegrade, transseptale TAVI- Implantation bei einem 57-Jährigen Mann mit hochgradiger AS und kardiogenen Schock berichtete 2002 Cribier et al. (48) Aufbauend auf den Erfolg wurden bis 2006 weitere Studiengesteuerte ante- und retrograde Implantationen mit guten Ergebnissen jedoch einer hohen Komplikationsrate (Bspw. Apoplex,

Pericardergüsse, Arrhythmien) durchgeführt. (49, 50) Durch die Studien und die folgenden Ergebnisse revolutionierte Cribier, der schon 1986 die transkatheter gesteuerte Valvuloplastie etablierte, die Therapie-Option bei inoperablen und/oder multimorbiden Patienten.

### 2.3.2. Indikation und Kontraindikation

In den neustens ESC-Guidelines zu Management mit Herzklappenerkrankung von 2021 und im Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) von 2020 unter Berücksichtigung der neusten Studien, wird bei Patienten mit symptomatischer schwerer AS mit niedrigem operativem Risiko und Alter < 75/70 Jahre oder der fehlenden Möglichkeit der TF-TAVI Prozedur der chirurgische AKE empfohlen. Unterscheidung zwischen der ESC-Guideline und des Konsensuspapier der DGK ist das Patientenalter. Die DKG empfiehlt den konventionellen AKE ab einem Alter < 70 Jahre und die ESC erst ab <75 Jahren. (4)

Nach der DKG sollte bei einem Alter zwischen 70-75 Jahren im Heart-team anhand von Scores und individuellen Risikofaktoren eine Entscheidung getroffen werden. (51). (Siehe Tabelle 4)

Eine Versorgung mittels TAVI wird bei Patient/Innen ≥ 75 Jahre und eine für TAVI geeignete Anatomie empfohlen (siehe Abb. 8).(4) (6)

Klinische Charakteristika	Favorisiert TAVI	Favorisiert SAVR
STS/Euroscore 2 < 4% (logistischer Euroscore 1 < 10% <sup>1</sup> )		+
STS/Euroscore 2 ≥ 4% (logistischer Euroscore 1 ≥ 10% <sup>1</sup> )	+	
Schwere Komorbidität vorhanden (im Score nicht adäquat berücksichtigt)	+	
< 75 Jahre		+
≥ 75 Jahre <sup>2</sup>	+	
Früherer Herzchirurgischer Eingriff	+	
Gebrechlichkeit <sup>3</sup>	+	

<b>Eingeschränkte Mobilität und Umstände, die den Rehabilitationprozess nach dem Eingriff beeinträchtigen können</b>	+	
<b>Verdacht auf Endokarditis</b>		+
<b>Anatomische und technische Aspekte</b>		
<b>Günstiger Zugang für transfemorale TAVI</b>	+	
<b>Ungünstiger Zugang (jeglicher) für eine TAVI</b>		+
<b>Folgeschäden einer Thoraxbestrahlung</b>	+	
<b>Porzellanaorta</b>	+	
<b>Vorhandensein intakter koronarer Bypassgrafts, die durch eine Sternotomie gefährdet sind</b>	+	
<b>Patienten-Prothesen Mismatch wird erwartet</b>	+	
<b>Schwere Thoraxdeformation oder Skoliose</b>	+	
<b>Geringer Abstand Koronarostien und Aortenklappen-Annulus</b>		+
<b>Größe des Aortenklappen-Annulus out of range für eine TAVI</b>		+
<b>Aortenwurzel-Morphologie ungünstig für eine TAVI</b>		+
<b>Klappenmorphologie (Bikuspid, Kalzifizierungsgrad und muster) ungünstig für eine TAVI</b>		+
<b>Thromben in Aorta oder LV vorhanden</b>		+
<b>Herzerkrankungen zusätzlich zur AS, für die eine gleichzeitige Intervention in Betracht zu ziehen sind</b>		
<b>Schwere KHK, die Revaskularisation mittels ACB-OP erfordert</b>		+

Schwere primäre Mitralklappenerkrankung, die operativ behandelt werden könnte		+
Schwere Trikuspidalerkrankung		+
Aneurysma der Aorta ascendens		+
Septumhypertrophie, die eine Myektomie erfordert		+

Tab. 4: Zu berücksichtigende Parameter, für die Versorgungsentscheidung. (6)

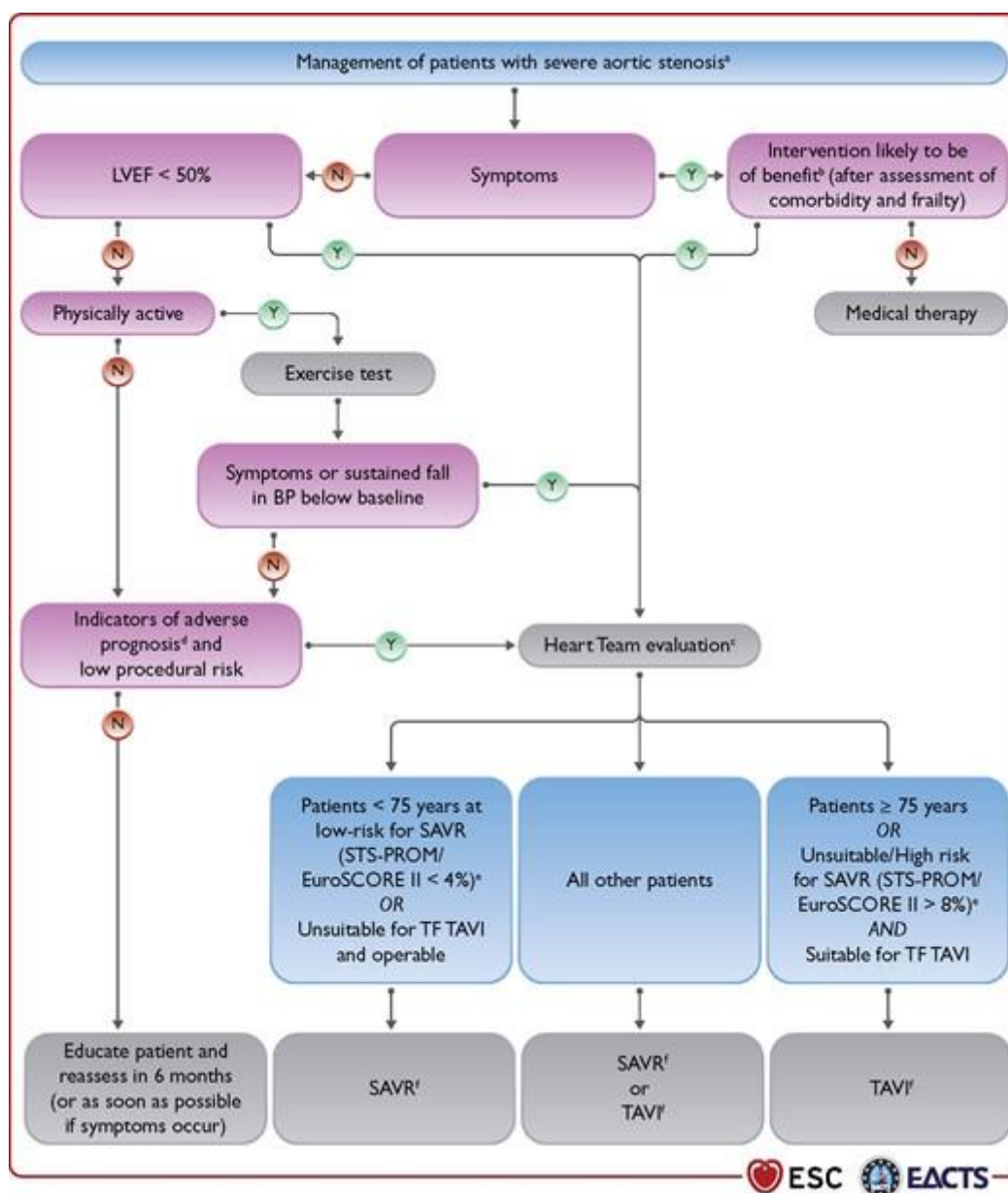


Abb. 8 Zusammenfassung der Indikation und Wahl der Aortenklappen-Versorgung. (4)

Absolute Kontraindikationen allgemein
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fehlende Heartteam Entscheidung und fehlender Kardiochirurg während der Intervention</b></li> <li>• <b>Kein Vorteil der TAVI klinisch nach Heartteam Besprechung</b></li> <li>• <b>Lebenserwartung &lt; 1Jahr</b></li> <li>• <b>Keine Lebensqualitäts Verbesserung durch TAVI aufgrund von Komorbiditäten</b></li> <li>• <b>Zusätzliche Erkrankungen die eine Herzchirurgische Intervention benötigen (ACV)</b></li> </ul>
Absolute Kontraindikationen Anatomisch
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Annulusgröße 29 mm</b></li> <li>• <b>Linksventrikulärer Thrombus</b></li> <li>• <b>Aktive Endokarditis</b></li> <li>• <b>Erhöhtes Risiko einer Koronarobstruktion</b></li> <li>• <b>Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen</b></li> <li>• <b>Transfemorale/axilläre inadäquate Gefäßzugänge (Größe, Kalzifikation, kinking)</b></li> <li>• <b>Plaques mit mobilen Thromben in der Aorta ascendens oder im Aortenbogen</b></li> <li>• <b>Transfemorale/axilläre inadäquate Gefäßzugänge (Größe, Kalzifikation, kinking)</b></li> </ul>
Relative Kontraindikation allgemein
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hämodynamische Instabilität</b></li> <li>• <b>LVEF &lt; 20%</b></li> </ul>
Relative Kontraindikationen Anatomisch
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bikuspide o. nicht kalzifizierte Klappe</b></li> <li>• <b>Unbehandelte hämodynamisch Relevante KHK</b></li> <li>• <b>transapikal: schwere Lungenerkrankung, LC Apex nicht zugänglich</b></li> </ul>

Tab. 5 Relative und absolute Kontraindikationen für die TAVI-Prozedur (52)

### 2.3.3. Zugangswege

Im Rahmen des Fortschritts von Cribier et al im Jahr 2002, wurde die Technik und der Zugangsweg für die Prozedur optimiert. Das in den Anfängen genutzte antegrade transseptale Verfahren wurde weitestgehend durch das retrograde transarterielle ersetzt.

In den heutigen Verfahren wird weitestgehend der transapikale und transfemorale retrograde Zugang genutzt (53, 54), aufgrund der deutlichen Vereinfachung.(55) Bei Möglichkeit wird der Weg über die A. femoralis communis bevorzugt.(56) Wichtig für die Nutzung des femoralen Zugangs sind anatomisch gute Verhältnisse

(geringfügig bzw. kein Kinking, Artherosklerose), zusätzlich bietet die Punktionsstelle die Vorteile, dass auch schwer kranke und multimorbide Patient/Innen versorgt werden können, weil es keine Allgemeinanästhesie benötigt.(57)

Bei fehlender Möglichkeit bzw. Kontraindikationen für den transfemorale Zugang ist die transapikale TAVI die häufig genutzte Alternative. Hierfür wird immer eine Minithorakotomie benötigt. Darauf folgend wird der Apex des linken Ventrikels unter Röntgen-Durchleuchtung punktiert. (58, 59)

Der Nachteil bei der kombinierten Technik ist die länger Krankenhausaufenthaltszeit sowie eine höhere Komplikationsrate im Vergleich zur rein perkutanen Prozedur. (53)

#### 2.3.4. Komplikationen

Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung seit 2002 kam es zur allgemeinen Reduktion der Komplikationsraten. Vor allem kam es zur Verringerung der Komplikationsrate, durch die Weiterentwicklung der Klappenprothesen, der Zugangssysteme und der Erfahrungszunahme der Implantierenden Operateure/Interventionalisten.

Bis heute ist eines der häufigsten Komplikationen die Postinterventionelle AI, auch wenn diese meist geringfügig ist. Die Häufigkeit betrug im GARY-Register von 2015 bei transfemorale Zugang 63% und bei apikale Zugang 42,6%. (60)

Man teilt die Insuffizienzen in para- und transvalvuläre Leckagen ein. Häufiger sind die Paravalvuläre Leckagen, die meistens aufgrund von Fehl-Platzierung, nicht vollständige Entfaltung der Prothese, erhöhtem Kalzifikationsgrad des Annulus/LVOT und der Auswahl einer zu kleinen Klappenprothese entstehen. (61)

Komplikationen durch den Gefäßzugang sind hauptsächlich Nachblutungen, Gefäß Dissektionen oder Stenosen bis hin zu Verschlüssen nach Entfernung des Zugangssysteme und machen einen Anteil von ca. 16 % aus.

Es besteht im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko im Rahmen der TAVI eine Irreversible Störung des Reizleitungssysteme zu erleiden mit der Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachersystems. In der neuen Partner 3 Studie zeigte sich eine Rate neu aufgetretenen LSB von 23,7 % und die Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachersystems lag bei 6,5%. In der Evolut-Low-Risk-Studie lag die Rate bei 17,4%. (6) Am ehesten entsteht die Störung aufgrund von mechanischer Kompression im BAV-Vorgang bei Implantation.(60)

Neurologische Ereignisse treten nur in 1,7-10% auf. Die Ereignisse beinhalten neben symptomatischen Schlaganfällen und Transitorische Attacken (TIA) auch inapparente mikroembolische Läsionen, die bisher die TAVI-Indikation bei jüngeren Patienten mit geringerem Risiko einschränkte. (60-62) In der neuen Partner 3 Studie zeigt sich kein Nachteil im Rahmen der Sterblichkeit, der TAVI bei jungen Risikoarmen Patienten. Zudem war die Schlaganfall Rate im Vergleich zum Chirurgischen Ansatz in der Partner-3-Studie mit 1,2% vs. 3,1 % und in der Evolut Low Risk Studie mit 4,1% vs 4,3% niedriger. (5) (6, 63) Sonstige Komplikationen, welche nur in 2 % der Fälle auftreten sind: Koronarobstruktionen/Myokardinfarkt, Annulus- und LV-Perforationen, Perikardtamponaden und chronische Niereninsuffizienz. (60, 64)

#### 2.4. Aktuelle Studienlage

In der aktuellen Partner 3-Studie und der Evolut Low Risk Studie (5, 6, 63) zeigte sich, dass die TAVI allgemein mit einer geringeren Inzidenz von Schlaganfällen, Blutungskomplikationen, akuter Nierenschädigung und Vorhofflimmern einhergeht. Nach wie vor ist die Rate der AI und die Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers besonders bei selbstexpandierbaren Klappen erhöht (65). Im Rahmen der Ergebnisse der Studien hat die Food and Drug Administration (FDA) Anfang 2019 die Indikation der TAVI auch für jüngere, risikoärmere Gruppe für die S3, Evolut R und Evolut Pro-Prothesen erlaubt.(6)

### 3 Methoden

#### 10.4. Datenerhebung

Für die hier vorliegende Arbeit wurden Datensätze aus dem kliniksinternen TAVI-Register retrospektiv ausgewertet. Nicht erfasste Daten wurden durch das Patienten-Informationssystem-SAP, Arztbriefe und die Patientenakte ergänzt. Bei fehlender Dokumentation der apparativen Diagnostik wurden vorhandene echokardiographische, radiologische und koronarangiographische Befunde leitliniengerecht nach befundet. Die erhobenen Daten wurden vorerst in einer Microsoft Excel®-Tabelle erfasst und nach der Erhebung statistisch analysiert mittels der SPSS Software (IBM® SPSS® statistics, version 24 for Mac).

##### 10.4.4. Patienten-Evaluation und präinterventionelle Beurteilung



Nach der Studiengenehmigung durch die lokale Ethikkommission (Referenznummer: 2019-14692) wurden alle Patienten, mit schriftlicher Zustimmung, im Zeitraum vom Januar 2019 – März 2020, die für eine ballonexpandierbare Prothese (SAPIEN 3 oder SAPIEN 3 Ultra) bei hochgradiger symptomatischer nativer AS in Frage kamen, untersucht. Eingeschlossene Patienten erhielten die Prothese über den transfemorale Zugang.

### 3.1.2. Patientenkollektiv

Seit 2014 wurde die SAPIEN 3 in der Johannes-Gutenberg Universitätsmedizin mehr als 1000-mal implantiert. Es erfolgte im September 2019 die Umstellung auf das neue Modell SAPIEN 3 Ultra. Daher erhielten alle Patienten in der ersten Studienhälfte die SAPIEN 3 (Januar 2019 – August 2019) und in der zweiten Hälfte die SAPIEN 3 Ultra (September 2019- März 2020). Anhand der Aus- und Einschlusskriterien wurden insgesamt 343 Patienten in die Studie aufgenommen (s. Abb. 9).

### 3.1.3. Einschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Patient/Innen wiesen im Rahmen der Echokardiographischen Beurteilung eine schwere AS auf ( $KÖF < 1\text{cm}^2$ ). Anhand eines strukturierten Interviews wurde die Herzanamnese sowie Risikofaktoren detektiert. Es wurden alle Patienten mit mittel-schwergradiger AS, die nach Heartteam Entscheidung für die TAVI registriert wurden, eingeschlossen.

Die Heartteam Entscheidung nutzte folgende Parameter und Scores zur Entscheidungsfindung.

- Log EURO-Score II(66)
- Faktoren die eine konventionellen operative Eingriff erschweren (z.B. Brustwanddeformitäten, Porzellanaorta, Leberzirrhose, Z.n. Radiatio)
- Heart-Team Entscheidung für TAVI, insbesondere bei log. EuroSCORE II > 4%, Alter >75 Jahre, im begründeten Einzelfall bei Alter ≤ 75 Jahren und begründeten Komorbiditäten

### 3.1.4. Ausschlusskriterien

Unter Berücksichtigung der in (Tabelle 5) genannten Kontraindikationen erfolgte die Vorselektierung. Da die SAPIEN-3-Ultra Prothese nur in den Größen 20mm, 23mm und 26mm vorhanden ist, wurden zur besseren Vergleichbarkeit Patienten (29mm S3 Prothesen) ausgeschlossen. Weiterhin wurden 2 Patienten ausgeschlossen die, die 20mm S3 Prothese erhalten haben, da kein Patient in der S3 Ultra Gruppe mit einer 20 mm Klappe behandelt wurde. Zusätzlich wurden Patienten die, die Klappe nicht über einen transfemorale-Zugang erhalten haben oder eine Valve-in-Valve Prothese implantiert bekommen haben ausgeschlossen.

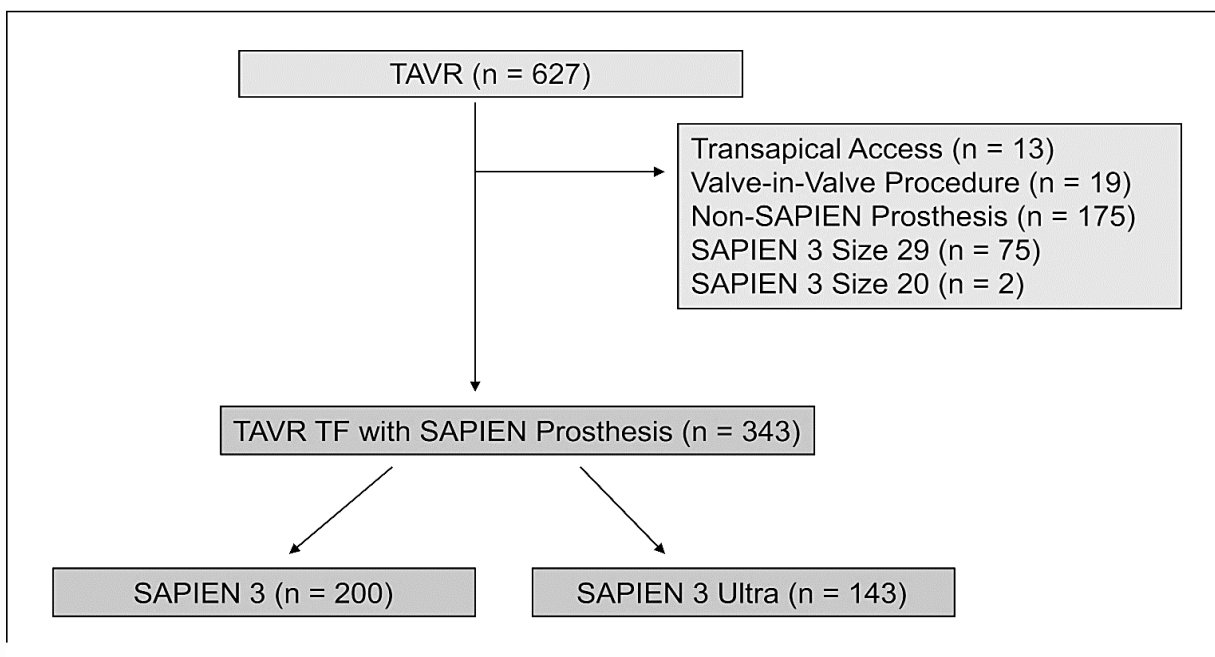


Abb. 9: Insgesamt 627 Patienten, die sich von Januar 2019 bis März 2020 im Herzkloppenzentrum Mainz einer TAVR unterzogen, wurden gescreent. Gründe für den Ausschluss werden auf der rechten Seite angezeigt. Schließlich wurden 200 Patienten mit einem SAPIEN 3 und 143 Patienten mit einem SAPIEN 3 Ultra in die Studie aufgenommen. TAVR = Transcatheter aortic valve replacement; TF = transfemorale Zugang.

### 3.2. Screening Verfahren

Die Patienten wurden bei fehlender präinterventionellen Diagnostik 1-2 Tage vor dem Eingriff einbestellt, um die Befunde zu komplettieren. Es erfolgte ein standardisiertes Screening-Verfahren, welches gegeben falls individuell erweitert wurde.

### 3.2.1. Kardiologische Aufnahme Prozedur

Anhand Fremd- und Eigenanamnese mit Kardiologischen Schwerpunkt wurden Symptome, Belastbarkeit, cardiovaskuläre Risikofaktoren (cvRF) (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie (aHt), Nikotinabusus, familiäre Disposition und Dyslipidämie), BMI, Vorerkrankungen und Vormedikation erfasst. Die Klinische Untersuchung richtete sich anhand der Symptome und beinhaltete die Inspektion (Ödeme), Auskultation der Lunge und des Herzens sowie die Palpation von Pulsen und der indirekten Messung des Blutdrucks am Oberarm nach Riva Rocci.

Zur Objektivierung der Symptomatik wurde nach Möglichkeit ein 6-Minuten- Gehtest durchgeführt. Die Voruntersuchungen dienten der Entscheidungsfindung des Heartteams.

### 3.2.2. Apparative Diagnostik

Die Aufnahme der Patient/Innen enthielt standardmäßig ein 12-Kanal-EKG mit den Extremitäten Ableitungen nach Einthoven und Goldberger sowie die Brustwandableitungen nach Goldberger.

Die Echokardiographische Untersuchung wurde standardisiert nach den Empfehlungen und Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften durchgeführt. (67) Die Schweregrad Einteilung erfolgte nach den Tabellen 1 und 2, die unter 2.1.1. Definition und Klassifikation dargestellt sind. Mittels der TTE erfolgte die Ausmessung des LVOT, der Blutflussgeschwindigkeit bzw. der Druckgradienten über der Aortenklappenöffnungsfläche die nach der Kontinuitätsgleichung berechnet werden.

$$KÖF = \pi \times \frac{(LVOT - Diameter)^2 \times V1}{4 \times V2}$$

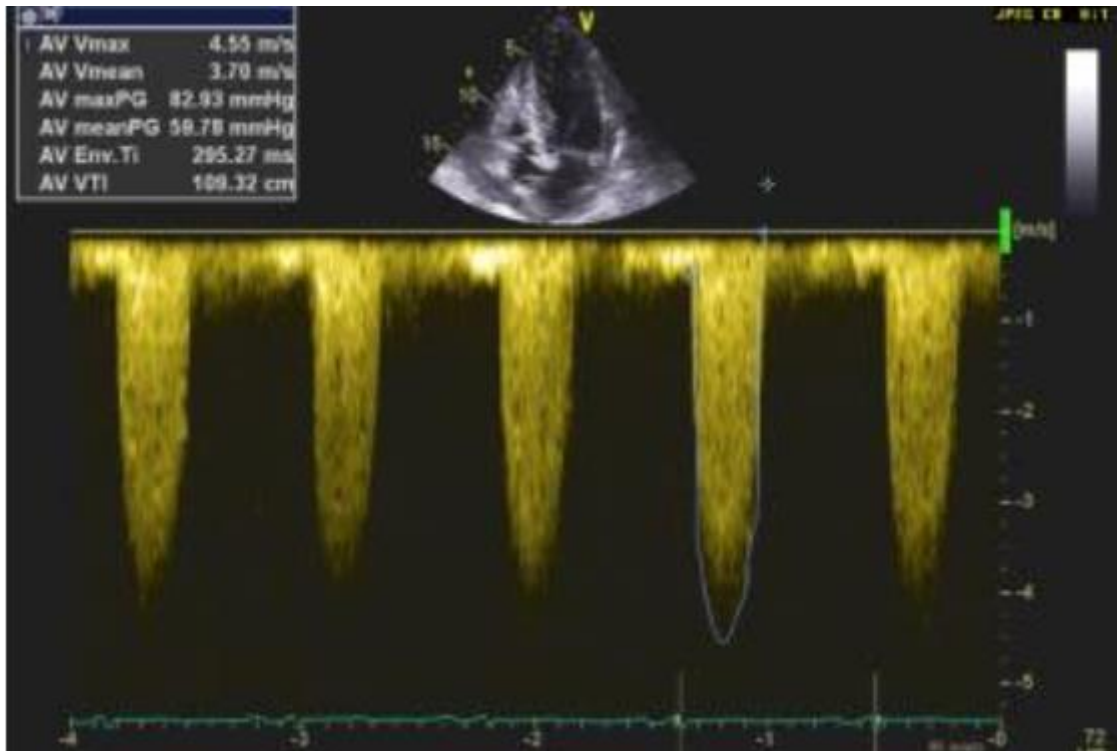


Abb.10 5-Kammer-Blick in der transthorakalen Echokardiographie (TTE), Messung der Blutgeschwindigkeit über der Aortenklappe (Aortic Valve, AV) durch kontinuierlichen (continuous-wave, CW) Doppler, Ermittlung der mittleren und maximalen Druckgradienten

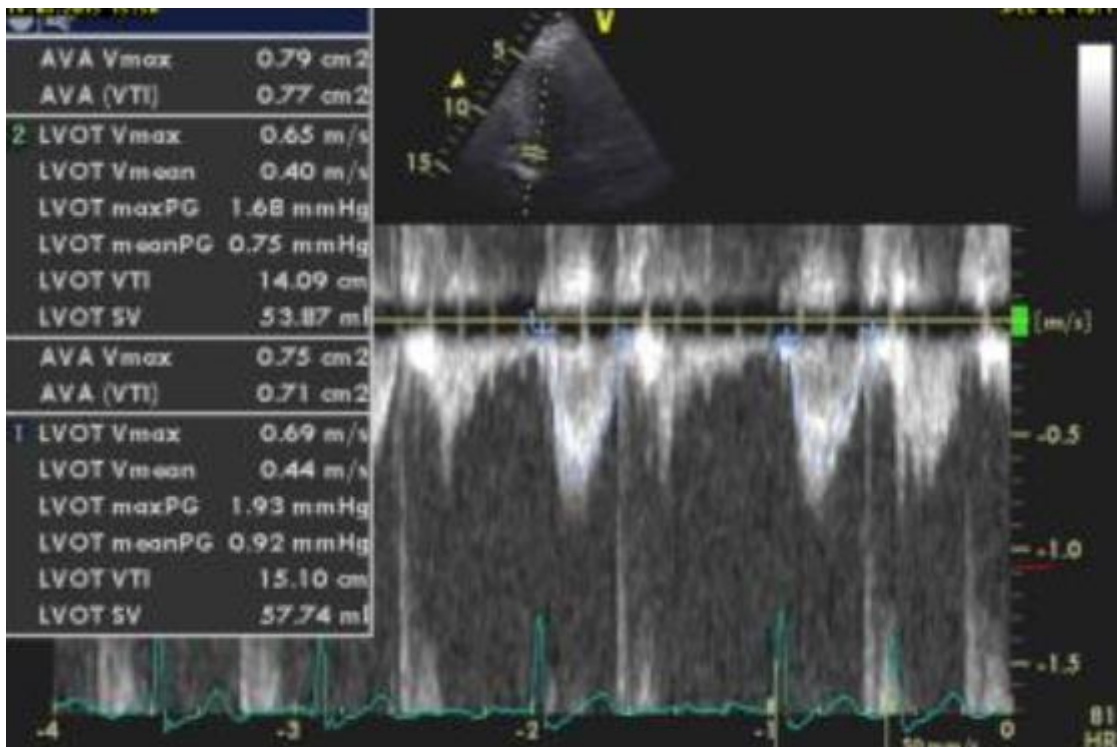


Abb.11 5-Kammer-Blick in der TTE, Messung der Blutgeschwindigkeit im (LVOT) durchgepulsten (pulsed-wave,PW) Doppler, Berechnung der Klappenöffnungsfläche (Aortic Valve Area, AVA) nach Kontinuitätsgleichung.

Zusätzlich wurden die linksventrikuläre Wandstärke, die Abschätzung einer begleiteten pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), die LVEF und weitere Klappenvitien oder sonstige Pathologien bestimmt.

Insofern zur weiteren Diagnostik eine Transösophageale Echokardiographie TEE durchgeführt wurde, konnte hier die Klappenmorphologie beurteilt und der Aortenannulus sowie die planimetrische Klappenöffnungsfläche gemessen werden.



Abb. 12 Kurze Achse in der transösophagealen Echokardiographie (TEE): Planimetrie der Klappenöffnungsfläche (KÖF)

Zur Beurteilung des Koronarstatus und der Erhebung hämodynamischer Parameter erfolgte die Herzkatheteruntersuchung. Neben der Koronarangiographie kann auch der Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta erfasst werden. Mit der Kenntnis des Herzzeitvolumens (HZV) kann mittels der Gorlin-Formel die KÖF errechnet werden. (68, 69)

Mittels Mehrschicht-CT-Angiographie wurde die Aorten Dimensionen und der femorale Zugangsweg dargestellt. Es erfolgte eine EKG-getriggerte MCT des Thorax, sowie die Angiographie der Peripheren Gefäße. Die Vermessung wurde mit der Hilfe der Software 3mensio® (3mensio Structural Heart, Pie Medical Imaging BV, Maastricht, The Netherlands) durchgeführt. (70, 71) Zudem wurde präinterventionell eine Dopplersonographie der Karotiden, zum Ausschluss von relevanten Stenosen,

durchgeführt. Laborchemisch erfolgte die Bestimmung der Kardiologischen Standardparameter bestehend aus kleinem Blutbild, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Leberenzyme, Retentionsparameter, Kreatinkinase, Troponin, CRP. Zusätzlich erfolgte die Standardmäßige Bestimmung des BNP, der Schilddrüsenparameter und der Blutfette.

Bei körperlicher Belastbarkeit erfolgte zur Objektivierung der Symptomatik ein 6 Minuten Gehstest.

### 3.2.3. Bestimmung des Kalzifikationsgrades

Die Bestimmung erfolgte visuell, angelehnt an die Arbeit von Marwan et al. (72). Anhand der Kriterien wird die Klappenkalzifikation eingestuft. Das Ausmaß der Kalzifikation geht von Grad 0- nahezu kalkfreie Klappe, Grad 1- eine Läsion, Grad 2- mehrere Läsionen oder 2 Klappentaschen betreffend und Grad 3- alle drei Taschen betreffend als schwere Kalzifikation. Durch Modifizierung wird auch die Kalzifikation des LVOT und der Aortenannulus eingestuft. Die Skala geht von Grad 0- kalkfreier Anulus über Grad 1- leichtgradige Kalzifikation bis Grad 2- hochgradige Kalzifikation des Aortenannulus.

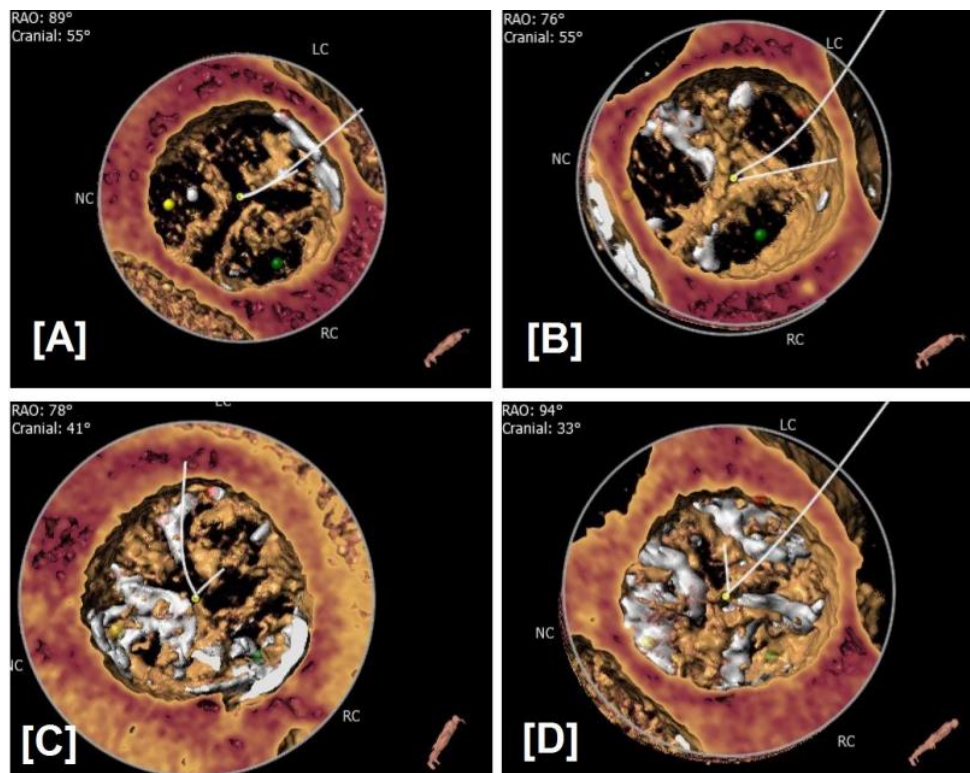


Abb. 5: Einstufung der Klappenkalzifikation [A] Grad 0 = nahezu kalkfreie Klappe; [B] Grad 1 = eine Läsion; [C] Grad 2 = mehrere Läsionen oder zwei Klappen betreffend; [D] Grad 3 = alle drei Taschenklappen betreffende schwere Kalzifikation(72)

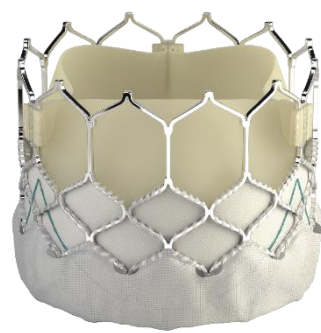
### 3.2.4. Euroscore II und STS Score

Der Euroscore II ist eine Erweiterung des logistischen Euroscores und wurde aufgrund des medizinischen Fortschritts und der folgenden geringeren Sterblichkeit und Morbidität anhand einer weltweiten Studie eingeführt. Der logistische Euroscore war über Jahre ein zuverlässiges Instrument zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos sowie der Chirurgischen Versorgungsqualität. Entstanden ist der Euroscore durch eine retrospektive Studie und vorbestehende nordamerikanische Risikomodelle. Es wurden in verschiedenen europäischen Zentren (1995), 3 Monate Daten über Risikofaktoren und Mortalität im Rahmen eines Herzchirurgischen Eingriffs, erhoben. Der Endpunkt wurde definiert als Versterben innerhalb von 30 Tagen oder während des Krankenhausaufenthaltes. Im Jahr 1999 wurde der EuroSCORE publiziert (73). In den folgenden Jahren wurde ein logistisches Modell entwickelt, um das Risiko in Prozent auszudrücken (74). Aufgrund des weiteren Rückgangs von OP-Sterblichkeit sowie Komplikationen, wurde 2010 eine erneute weltweite Studie mit 22.381 Patient/Innen durchgeführt und eine verbesserte Risikoabschätzung und -diskriminierung, mit dem neuartigen EuroSCORE II gezeigt (66).

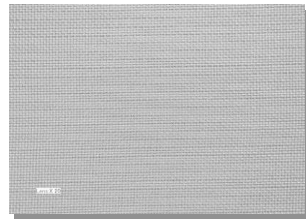
Die Leitlinienempfehlung für die Risikostratifizierung im nordamerikanischen stützt sich auf den Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score. Durch Registerdaten der Herzchirurgischen Gesellschaft wurde im Jahr 2008 zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos (Predicted Risk of Mortality (PROM)) und weiteren Endpunkten (Apoplex, Morbidität, verlängerte Beatmungszeit, Wundinfektion, Nierenversagen, Reoperationen und verlängerte Krankenhausaufenthalte) der Score entwickelt und für drei verschiedene Operationsarten (Bypassoperation, chirurgischer Klappenersatz, kombinierte Operationen) publiziert. Für den isolierten Aortenklappenersatz wurde die Daten von 2002-2006 verwendet. Eingeschlossen waren 67.292 Patient/Innen.(75) In der vorliegenden Arbeit wurde der EuroSCORE II und der STS-Score zu Risikostratifizierung gewählt

### 3.3. Klappen und Implantationssysteme

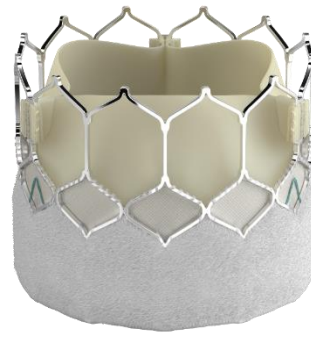
Im Zentrum für Kardiologie der Johannes-Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, wurden im untersuchten Zeitraum verschieden Klappensysteme implantiert, in dieser Arbeit werden nur die SAPIEN 3 und SAPIEN 3 Ultra berücksichtigt.



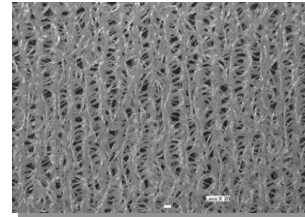
Flachgewebte Textur



SAPIEN 3



40% größerer texturierten  
Aussenskiert



SAPIEN 3 Ultra

Abb.13 zeigt die 2 für die Arbeit relevanten Klappenprothesen mit den Ummantelungsstruktur Unterschieden.

### Implantationssystem



Abb. 14 zeigt das gewählte Commander delivery System von Edwards

Anhand der Empfehlung wurde das Commander-Liefersystem mittels e-Sheath Introducer in der Größe 14 French genutzt.

#### 3.3.1. Edwards SAPIEN 3

In Abbildung 13 gezeigte Edwards SAPIEN 3 besteht aus einem Kobalt-Chrom-Stent Rahmen. Die Innere Beschichtung besteht aus Polyethylenterephthalat. Der äußere Rand ist zusätzlich mit polyethylene terephthalate (PET) zur Dichtung ummantelt, um



die paravalvuläre Regurgitation (PVR) zu minimieren. Die dreitaschige Klappe besteht aus bovinem Pericardgewebe.

### 3.3.2. Edwards SAPIEN 3 Ultra

In Abbildung 13 gezeigte Edwards SAPIEN 3 Ultra besitzt die gleichen baulichen Komponenten. Unterschiede sind der 40% vergrößerte äußere Dichtungsrock, um die PVR weiter zu minimieren, sowie eine kürzere Rahmenhöhe und eine offenzellige Geometrie zur Erleichterung des Koronarzugangs.

### 3.4. Matching/Sizing

Entscheidend für die Festlegung des Klappensystems waren die Präinterventionellen CT-3-D- Rekonstruktionen mittels der 3mension® Software. Ausgewertet wurden die Anatomie sowie der Kalzifikationsgrad der Klappe/Aortenannulus und der Abstand zu den Koronarostien. Zusätzlich wurde die Kalzifizierung der Iliakalgefäße dargestellt, um die Möglichkeit eines transfemorale Zugangs zu bestätigen. Anhand der Vermessung der notwendigen Parameter (Diameter, Perimeter, Annulus-Fläche) wurde die zu implantierende Prothese festgelegt.

Durch Fehlmessungen können bei zu geringem Diameter Undichtigkeiten im Sinne einer AI/PVR vorherrschen und bei zu großem Diameter kann es zu Bulbus/Annulusrupturen führen, die meist eine Perikardtamponade mit häufig letalem Ende zur Folge haben.

### 3.5. Implantationsverfahren

In der Johannes-Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, werden sämtliche TAVI-Prozeduren im hierfür errichteten Hybrid-OP durchgeführt. Das Team besteht aus den Fachdisziplinen der Kardiologie, Anästhesie und Herzchirurgie, die für das SAPIEN-System geschult und zertifiziert sind und nach den aktuellen Empfehlungen mehr als 1000 Implantationen gemeinsam durchgeführt haben. Es besteht jederzeit die Möglichkeit, bei Komplikationen, auf ein offen chirurgisches Verfahren mit der Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine zu wechseln. Die Verfahren unterschieden sich bis auf den Prothesentyp nicht, in den 2 Gruppen.

Größtenteils wurde die TAVI unter Sedierung, falls erforderlich in Intubationsnarkose durchgeführt. Die Überwachung erfolgt durch ein Basismonitoring (EKG, SpO<sub>2</sub>) und der invasiven peripheren Blutdruckmessung. Das OP-Gebiet wird nach dreimaliger

antiseptischer Desinfektion steril abgedeckt unter der Möglichkeit jederzeit eine Konversion, zur Thorakotomie durchführen zu können. Beginnend mit der Punktion und Pigtail Einlage über die A. radialis rechts und Fluroskopische oder Sonographische Darstellung erfolgt die Punktion der A. femoralis communis rechts mit der Einlage einer Schleuse und der Verschlusssysteme (MANTA, Proglide). Zusätzlich wird die V. jugularis punktiert und ein transvenöser Schrittmacher eingeschwenkt.

Im Nächsten Schritt wird die rechte Schleuse durch die Implantationsschleuse ausgetauscht und dem Patienten/In 5000 IE Heparin verabreicht. Im weiteren Verlauf wird die Heparinabgabe durch die ACT (activated clotting time) gesteuert. Die Aortenklappe wird mittels AL1 Katheter und einem geraden Terumo GW sondiert. Es folgt die Einlage zweier Pigtail-Katheter (Aortenwurzel und LV) und die Bestimmung der Druckgradienten über der AK durch invasive Doppeldruckmessung. Nun wird über den Pigtail ein harter vorgebogener Draht (bspw. Boston SAFARI) vorgebracht. Eine Vordilatation lag im Ermessen des Interventionalisten und war zurückzuführen auf hohe transvalvuläre Gradienten und einer starken Kommissuren Verkalkung. Unter Ventrikulärem Overpacing (180/min) wird die Aortenklappe einer BAV unterzogen und mittels Aortographie der Erfolg bestätigt (Abdichtung und vollständige Aufweitung).

Eine Nachdilatation wurde nur bei mindestens mäßiger AI durchgeführt, die anhand der Zusammenschau diagnostischer Werte bewertet wurde (Angiographie, TTE, HZV bei gleichzeitiger Bestimmung des Aortendrucks). Zusätzlich wurde die Verfahrenszeit (Schnitt-Naht), Nachdilatation, Kontrastmittel-Menge, Durchleuchtungszeit dokumentiert.

Es erfolgte zusätzlich eine Größenbewertung der Prothese. Als klein angesehen wird die Prothese, wenn sie  $\geq 5\%$  kleiner war als die In der Computertomographie (CT) gemessene systolische Ringfläche umgekehrt wurde sie, wenn sie  $\geq 5\%$  größer war als übergroß gewertet. (71) Grenzwerte für Unter/Überdimensionierung betragen 426/385 cm<sup>2</sup> für die 23mm Prothese und 545/493cm<sup>2</sup> für die 26mm Prothese.

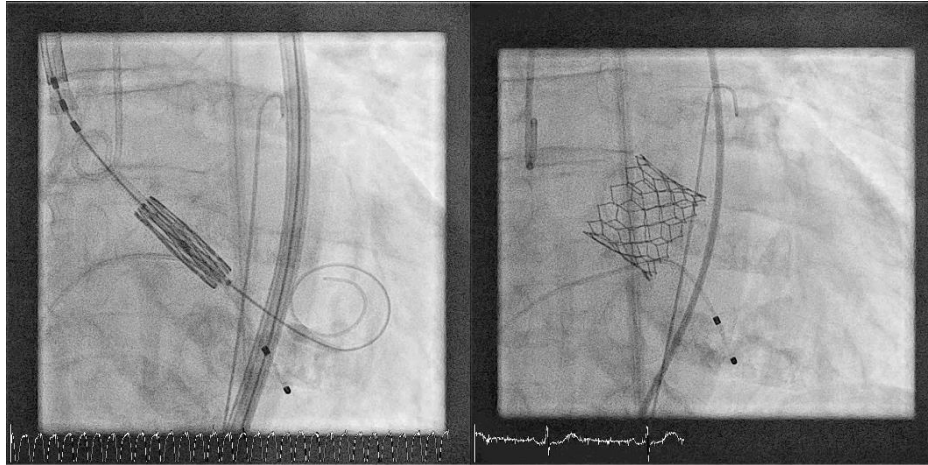


Abb.15 Zu sehen ist im linken Bild die Sondierung und Platzierung der Klappe und rechts nach Expansion der Klappe mit endgültigen Lageergebnis.

### 3.5. Basissetting

#### 3.5.1.1. Edwards SAPIEN 3

Die Implantation der SAPIEN 3 Prothese erfolgt über das Delivery-System über einen Steifen Draht (Medtronic Confida GW) auf Klappenebene. Der integrierte Ballon dehnt den Drahtstent auf. Die Aufdehnung erfolgt unter kurzzeitigem ventrikulären Over-Pacing. Nach Der Platzierung der Klappe wird der Ballonkatheter zurückgezogen und entfernt. Die Überprüfung der korrekten Lage wird im Anschluss per Aortographie und TTE gesichert.

#### 3.5.1.2. Edwards SAPIEN 3 Ultra

Geplant war die Implantation der S3U mit dem neuartigen Ultra-Abgabesystem mit der 14 French erweiterbaren Axela Hülle. Aufgrund von Schwierigkeiten während der Prozedur erfolgte der Wechsel auf das Commander Delivery System 14 French e Sheath. Hierdurch gab es im Rahmen der Implantation kein Unterscheid zwischen den Prothesen.

### 3.6. Postinterventionelle Beurteilung

Standardmäßig wurde direkt nach der Prothesen- Implantation mittels TTE die richtige Lage der Klappe beurteilt. Maßgeblich für die Beurteilung war das Fehlen von PVR/AI sowie die Lage im Aortenannulus. Zudem konnte frühzeitig ein Pericarderguss detektiert bzw. ausgeschlossen werden. Eine hämodynamische Überwachung von 24 h erfolgte auf einer Kardiologischen Wachstation, im Fall einer bestehend Beatmungssituation, wurde der Patient/In nachbeatmet auf die Intensivstation mit dem Ziel des Weanings verlegt. Zu den Überwachungsparametern

gehörten die Herzfrequenz (60-80/min), der systolische Blutdruck (110-130mmHg), die periphere O<sub>2</sub>-Sättigung (>94%) und die Diurese (0,5-1 ml/kgKG/h). Laborchemisch wurde der Schwerpunkt auf kardiale Marker (BNP, Troponin I, CK), Gerinnung und Retentionsparameter gelegt. Die 12-Kanal-EKG Kontrolle erfolgte unmittelbar postinterventionell, bei Verlegung auf Normalstation sowie vor Entlassung. Der passagere Schrittmacher verblieb 24 h postinterventionell. Zu den Indikationen für eine permanente Schrittmacherimplantation zählten atrioventrikulärer Block 3 Grades oder ein symptomatischer atrioventrikulärer Block 2 Grades Typ Mobitz II. In den ersten 3-5 Tage wurde zur Beurteilung der Prothesenfunktion und zum Ausschluss von Komplikation wie bspw. ein Perikarderguss vor Entlassung ein TTE zur halbquantitativen Klassifikation eines möglichen PVR, der Prothesengradienten und zur Bestimmung der Herzfunktion durchgeführt. Die Mobilisation geschah, wenn möglich am ersten postinterventionellen Tag. Zur Beurteilung der Rekonvaleszenz und zur Objektivierung der symptomatischen Besserung wurde ein 6 Minuten-Gehtest durchgeführt. Zur Antithrombotischen Therapie wurde eine dreimonatige duale Thrombozytenaggregationshemmung gefolgt von einer lebenslangen Monotherapie mit Acetylsalicylsäure (ASS) verschrieben. Bei vorbestehender Indikation zur oralen Antikoagulation erhielten die Patienten eine einmonatige Thrombozytenaggregationshemmung zu ihrer bestehenden Antikoagulation. Zusätzlich besteht die Indikation einer Lebenslangen Endokarditis Prophylaxe. Die Patienten erhielten ein 30 Tage follow up mit TTE, EKG, Anamnese und wenn möglich die Durchführung eines 6 Minuten-Gehtests. Des Weiteren wurde ein Follow-up Termin nach einem Jahr festgelegt.

### 3.6.1. Beurteilung der Postinterventionellen Aorteninsuffizienz

Eine häufige Komplikation nach Implantation ist die trans- oder paravalvuläre Klappeninsuffizienz. Sie tritt in einer Häufigkeit von bis zu 70% auf und ist mit einer erhöhten Langzeitmortalität vergesellschaftet. Zur Feststellung einer PVR wurden im 30-Tage Follow-up ein TTE im Ambulatorium Kardiologie 1 der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die aktuelle Bildgebung wurde mit den prä- und unmittelbar postinterventionellen Bilder auf para- und/oder intravalvuläre Leckagen verglichen. Der PVR wurde leitliniengerecht als kein, Trace, leicht, mittelschwer und schwer eingestuft. (70, 76-78)

### 3.6.1.1. Aortic regurgitation Index

Der AI-Index ist ein zusätzlicher objektiver und reproduzierbarer Parameter zur Feststellung einer PVR sowie deren hämodynamischen Auswirkung.

$$AI - Index = 100x \frac{DBP - LVEDP}{SBP}$$

DBP= diastolic blood pressure, LVEDP= left ventricular end-diastolic blood pressure, SBP= systolic blood Pressure

Er dient unter anderem zur Risikoeinschätzung der 1 Jahresmortalität und kann intrainerventionell zur Entscheidungsfindung für einer Postdilatation helfen. Werte unter 25 gelten als Prognose verschlechternd.

### 3.6.2. Valve Academic Research Consortium

Zur besseren Vergleichbarkeit der TAVI-Prozeduren in klinischen Studien, wurden standardisierte Endpunkt durch das Valve Academic Research Konsortium (VARC) definiert und 2011 publiziert.(56)

Im Jahr 2012 wurden die Kriterien überarbeitet und als „VARC-2-Kriterien“ veröffentlicht. Es wurden zusätzliche Endpunkte festgelegt (Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien) und TAVI-vergesellschaftete Komplikationen exakter definiert. Vorbestehende Endpunkte wurden überarbeitet und Empfehlungen zur Patienten/Innen-Auswahl und Erfassung der Lebensqualität dokumentiert. (79) Die aktuellen VARC-2 Kriterien inkludieren periprozedurale Komplikationen: Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall/TIA, lebensbedrohliche Blutungen, akutes Nierenversagen ≤ 48h, vaskuläre Komplikationen (Gefäßzugang), Herzrhythmusstörungen und TAVI-assoziierte Komplikationen wie bspw. Konversion zum Chirurgischen Ersatz, Koronararterienobstruktion oder ventrikuläre Septumperforation.(79)

Bewertungskriterien VARC-2	
Device Success	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von Mortalität und interinterventionellen Komplikationen</li> <li>• Korrekte anatomische Prothesenlage</li> <li>• Prothesenleistung (Gradienten &lt;20mmHg, Vmax &lt; 3m/s, PVL &lt; mittelgradig)</li> </ul>
Early Safety (30-Tage Follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoplex</li> <li>• Alle Todesursachen</li> <li>• Akutes Nierenversagen Stadium 2 und 3 inklusive Nierenersatztherapie</li> <li>• Iatrogene Koronarverlegung</li> <li>• Starke vaskuläre Blutungen</li> <li>• Klappendysfunktion mit Korrektur (BAV, TAVI, AKE)</li> </ul>
Clinical efficacy (30-Tage Follow-up)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apoplex</li> <li>• Alle Todesursachen</li> <li>• Hospitalisierung (wg. Klappendefekt/ kardiale Dekompensation)</li> <li>• NYHA III/IV</li> <li>• Klappendysfunktion (Gradient <math>\geq 20</math> mmHg und/oder AÖF <math>\leq 0,9-1,1</math> cm<sup>2</sup> und/oder Vmax &lt; 0,35 m/s und/oder mittel-hochgradige AI)</li> </ul>
Time-related valve safety	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degenerative Veränderung, Klappendysfunktion (Gradient <math>\geq 20</math> mmHg und/oder AÖF <math>\leq 0,9-1,1</math> cm<sup>2</sup> und/oder Vmax &lt; 0,35 m/s und/oder mittel-hochgradige AI) <math>\rightarrow</math> Korrektur mittels TAVI und AKE</li> <li>• Prothesen-Endokarditis</li> <li>• Prothesen-Thrombose</li> <li>• Thromboembolische Ereignisse (Apoplex) VARC-Blutung</li> </ul>

Tabelle 6: Kombinierte Endpunkte des 2. VARC Konsensus von 2012(79)

### 3.7. Haupt- und Nebenfragenstellung

Das Ziel der Arbeit war das funktionelle und das klinische Ergebnis der ballonexpandierbaren Prothese der neuesten Generation -S3U- mit Ihrem Vorgängermodell, der S3, zu vergleichen. Der Primäre Endpunkt war die PVR-Rate. Zusätzlich wurde das Erreichen des „early safety endpoints“ und der „device success“ anhand der VARC-2-Kriterien geprüft. Die Datenerhebung erfolgte periinterventionell und 30 Tage postinterventionell.

Anhand der VARC-2 definierten Kriterien(79) in Bezug auf den „device success“ und des „early safety endpoints“ (Tab. 6) wurden 5 sekundäre Endpunkte Akutes Nierenversagen, der mittlere Gradient, die Schrittmacherrate, die Schlaganfallrate/neurologisches Outcome und die Mortalität zur Betrachtung und Beurteilung des Gesamtergebnis untersucht und als Nebenfragestellung definiert.

### 3.8. Statistische Auswertung

Die Analyse erfolgte durch die SPSS-Software (IBM® SPSS® Statistics, Version 24 für Mac). Die Normalverteilung kontinuierlicher Variablen wurde als Mittelwert  $\pm$  SD ausgedrückt, wenn dies nicht herrschte als Median- und Interquartilbereich aufgezeigt. Kategoriale Variablen, wenn nicht anders angegeben, wurden als Prozentsatz und Häufigkeit dargestellt. Zur Bewertung der Normalität von kontinuierlichen Daten wurde der Shapiro-Wilk-Test genutzt. Die Testung der statistischen Signifikanz erfolgte unter Verwendung des T-Tests bei normalverteilten und eines Mann-Whitney U-Test bei nicht normalverteilten Daten. Unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden kategoriale Variablen verglichen. Mittels schrittweiser Nutzung von logistischen Regressionsmodelle, für Multi-Variate-Analyse, wurde die unabhängige Beziehung zwischen Patienten- und Verfahrensparameter und PVR oder permanent Pacemaker Implantation (PPI) untersucht. Alles statistischen Tests waren zweiseitig und wenn  $p < 0,05$  wurde es als signifikant angesehen. Die p-Werte der Nebenfragestellung werden als statistische Auffälligkeit gewertet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Präinterventionelle Baseline Charakteristika

Insgesamt wurden 343 Patient/Innen (43,1% Männer) in die Beobachtungsstudie inkludiert. Das mittlere Alter betrug  $80 \pm 7$  Jahre mit einem mittleren EuroSCORE II von  $5,2 \% \pm 5,2\%$  bzw. einem STS-Score von  $5,0\% \pm 4,1\%$ . Die Kohorten unterschieden sich lediglich in der höheren Rate an früheren Myokardinfarkten bei den Patienten/Innen mit der S3 Prothese. In Bezug auf Alter, cvRF oder Komorbiditäten gab es keine Signifikante Unterschiede zwischen der S3-Gruppe (200 Patient/Innen) und der S3U-Gruppe (143 Patient/Innen). In der Arbeit weisen 14% eine biskuspidale Klappe auf, 10% hatten vorbestehend eine schwere periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), 40% eine Schwere Klappenverkalkung und

die mittlere Klappenöffnungsfläche der Beobachtungsgruppe Betrag 0,76cm<sup>2</sup>. Eine schwere Reduktion der EF wiesen schon 10 % auf.

Gesamtkohorte (N=343)	S3 (N=200)	S3U (N=143)	p-Wert	
Alter	80,2 ± 7,1	79,9 ± 7,3	80,7 ± 6,8	0,297
Männliches Geschlecht=n (%)	148 (43,1)	85 (42,5)	63 (44,1)	0,774
BMI (kg/m <sup>3</sup> )	27,1 ± 4,9	27 ± 5,3	27,3 ± 4,3	0,561
EuroScore II	5,2 ± 5,2	5,4 ± 5,6	5 ± 4,4	0,493
STS Score	5,0 ± 4,1	5,0 ± 4,1	5,0 ± 4,2	0,771
<b>NYHA Klassifikation</b>				
NYHA I	15 (4,4)	10 (5,0)	5 (3,5)	0,502
NYHA II	77 (22,4)	51 (25,5)	26 (18,2)	0,109
NYHA III	229 (66,8)	123 (61,5)	106 (74,1)	0,014
NYHA IV	22 (6,4)	16 (8,0)	6 (4,2)	0,156
KHK = n (%)	254 (60,3)	176 (63,3)	78 (54,5)	0,082
Z.n. Myocardinfarkt = n (%)	47 (13,7)	34 (17,0)	13 (9,1)	0,036
Z.n. percutane oronary Intervention (PCI) =n (%)	157 (45,8)	94 (47)	63 (44,1)	0,589
Z.n. offener Herzoperation = n (%)	30 (8,7)	16 (8,0)	14 (9,8)	0,563
Z.n. Apoplex/TIA = n (%)	42 (12,2)	23 (11,5)	19 (13,3)	0,619
PAVK ≥Grad 2	33 (9,6)	21 (10,5)	12 (8,4)	0,514
Aht = n (%)	309 (90,1)	176 (88,0)	133 (93,0)	0,126
Diabetes mellitus (insulin) (%)	100 (29,2)	58 (29)	42 (29,4)	0,941
COPD ≥ GOLD 2 =n (%)	21 (6,1)	11 (5,5)	10 (7,0)	0,57



GFR (ml/min)	55,6 ± 23,8	55,7 ± 23,1	55,5 ± 24,8	0,932
GFR <30ml/min = n (%)	41 (12)	22 (11,0)	19 (13,3)	0,52
Angeborene Bikuspidale Klappe = n (%)	49 (14,3)	29 (14,5)	20 (14,0)	0,893
Vorhofflimmern = n (%)	84 (24,6)	47 (23,6)	37 (26,1)	0,606
Schrittmacher/ICD =n (%)	38 (11,1)	19 (9,5)	19 (13,3)	0,271
Vorbestehende Rechtsschenkel- Block = n (%)	21 (6,1)	15 (7,0)	7 (4,9)	0,423
PAH=n (%)	50 (14,6)	34 (17,0)	16 (11,2)	0,133
LVEF (%)	55,2 ± 10,3	55,5 ± 10,3	54,8 ± 10,2	0,522
Reduzierte EF <40% = n (%)	34 (10,0)	19 (9,5)	15 (10,6)	0,758
Aortenklappen Fläche (cm <sup>2</sup> )	0,76 ± 0,18	0,75 ± 0,18	0,77 ± 0,18	0,322
Spitzengradient Aortenklappe (mmHg)	62,1 ± 26,5	63,8 ± 28,9	59,7 ± 22,6	0,155
Mittlerer Gradient Aortenklappe (mmHg)	37,1 ±14,3	37,4 ± 14,1	36,8 ± 14,5	0,701
Schwere Kommissuren Kalzifikation = n (%)	139 (40,6)	79 (39,7)	60 (42,0)	0,675

Tabelle 7: BMI- Body Mass Index, EuroSCORE – Europäisches System zur Bewertung des operativen Herzzrisikos, STS Score – Society of Thoracic Surgeons prognostiziertes Mortalitätsrisiko, NYHA-Class – New York Heart Association funktionelle Klassifikation von Herzinsuffizienz, PCI – Perkutane Koronarintervention, TIA – Transitorische Ischämische Attacke, PAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit Klassifikation nach la Fontaine (Herold et al.: *Innere Medizin 2020*. Herold 2020, ISBN: 978-3-981-46609-6), aHt – arterielle Hypertonie, COPD – Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung nach GOLD Herold et al.: *Innere Medizin 2020*. Herold 2020, ISBN: 978-3-981-46609-6, GFR – glomeruläre Filtrationsrate, ICD – Interner Defibrillator, PAH – pulmonal arterielle Hypertonie, LVEF – linksventrikuläre Ejektions-Fraktion, EF – Ejektionsfraktion.

Der p-Wert wurde durch den Chi-Quadrat-Test und den T-Test berechnet. Für metrische Variablen wurden die Daten als Mittelwert ± Standardabweichung und kategoriale Variablen als Anzahl und Prozentsatz dargestellt.

#### 4.1.2. Kalklast

Anhand des Präinterventionell angefertigte MCT und der 3-D-Darstellung mittels der 3mensio®Software wurde die Kalklast der Klappe, des LVOT und des Aortenanus bewertet. Die Bestimmung erfolgte visuell, angelehnt an die Arbeit von Marwan et al.(72). Anhand der Bestimmung erfolgt die Graduierung wie in 3.2.3. beschrieben. Zusätzlich wurden die Femoral und Iliakalgefäße beurteilt, um die Möglichkeit eines Transfemorale Zugangs zu sichern. Zum Ausschluss relevanter Carotis Stenosen erfolgte zusätzlich zum MCT eine Dopplersonographische Untersuchung.

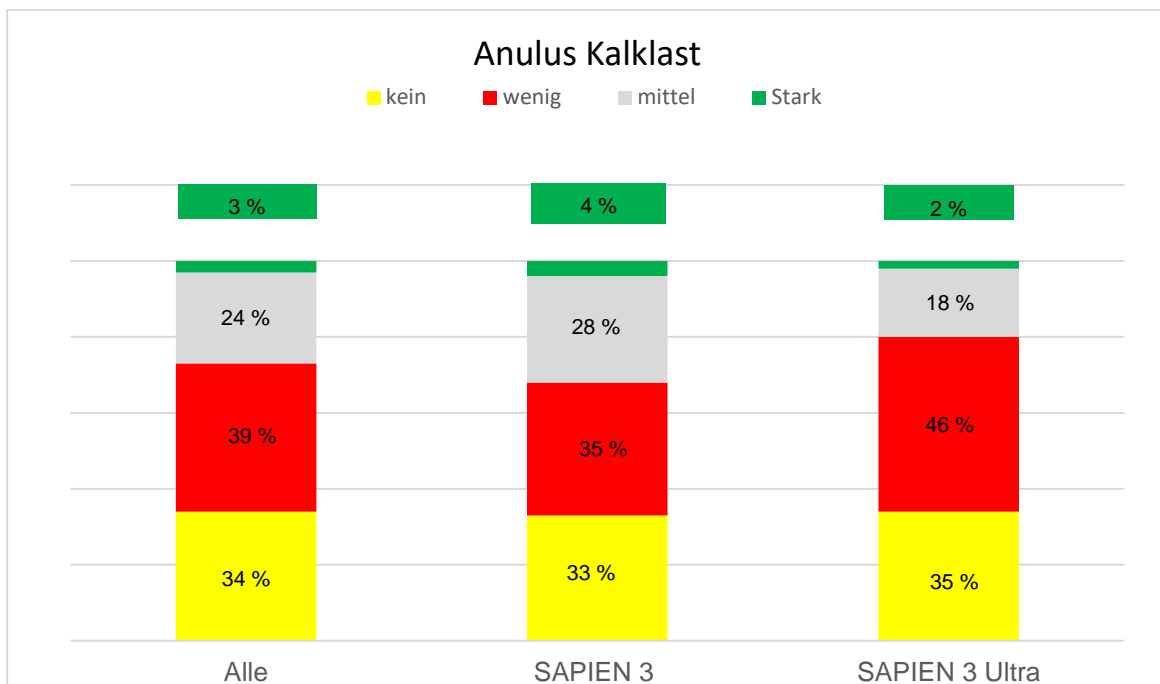


Diagramm 1 Verteilung der Verkalkungsgrade des Anulus in der Gesamtpopulation und in den jeweiligen Klappen Kohorten.

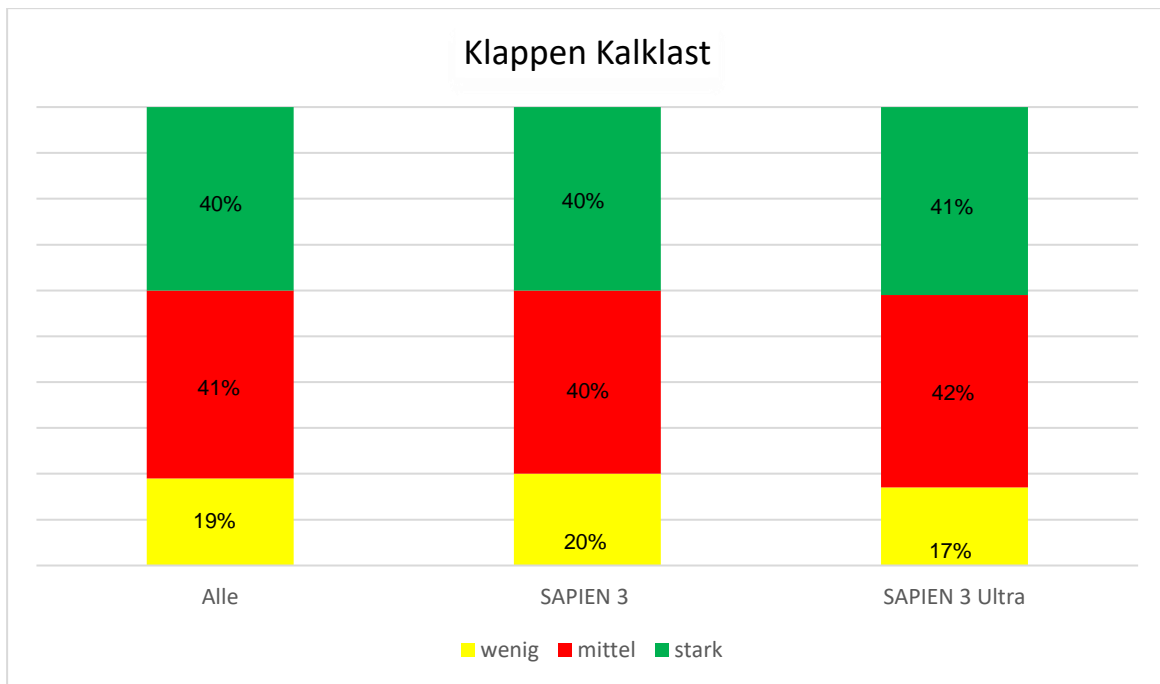


Diagramm 2 Verteilung der Verkalkungsgrade des Anulus in der Gesamtpopulation und in den jeweiligen Klappen Kohorten.

Zur Beurteilung der Kalklast wurden der Aortenannulus sowie die Taschenklappen in einer 3D-Rekonstruktion der Mehrschicht-CT visuell beurteilt. Für die Aortenklappe ergab sich für die Gesamtkohorte in 95% eine Verkalkung der Taschen. Das Diagramm 2 zeigt unterschiedliche Häufigkeiten bei den einfachen Läsionen (Grad 1). Die Verteilung innerhalb der anderen Grade ist zueinander ähnlich ausgeprägt. Insgesamt können allerdings keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ( $p=0,39$ ).

## 4.2. Peri-interventionelle und Postinterventionelle Daten

### 4.2.1. Implantationsdaten

In der SAPIEN 3 Ultra und SAPIEN 3 Prothesen-Kohorte zeigte sich eine nahezu identische Größenverteilung (23mm: 40% vs. 60%, 26mm: 44% vs. 56%) Die Ballon-Prädilatation wurde bei 36 Patient/Innen durchgeführt ohne signifikanten Unterschied der 2 Kollektive ( $p$ -Wert 0,998). Zudem gab es keinen Unterschied nennenswerten Unterschied in der Verfahrenszeit ( $p$ -Wert 0,431).

Die Postdilatation wurde bei mindestens moderaten PVR durchgeführt und es zeigt sich eine signifikant geringere Durchführung in der S3U Gruppe (22 vs. 1 –  $p$ -Wert < 0,001). Zusätzlich waren die Durchleuchtungszeit und die Kontrastmittelmenge in der

S3U- Gruppe signifikant niedriger ( $12,6 \pm 3,9$  gegenüber  $14,8 \pm 5,5$  min,  $p < 0,001$  und  $113,1 \pm 39,6$  gegenüber  $130,4 \pm 41,6$  ml,  $p < 0,001$ )

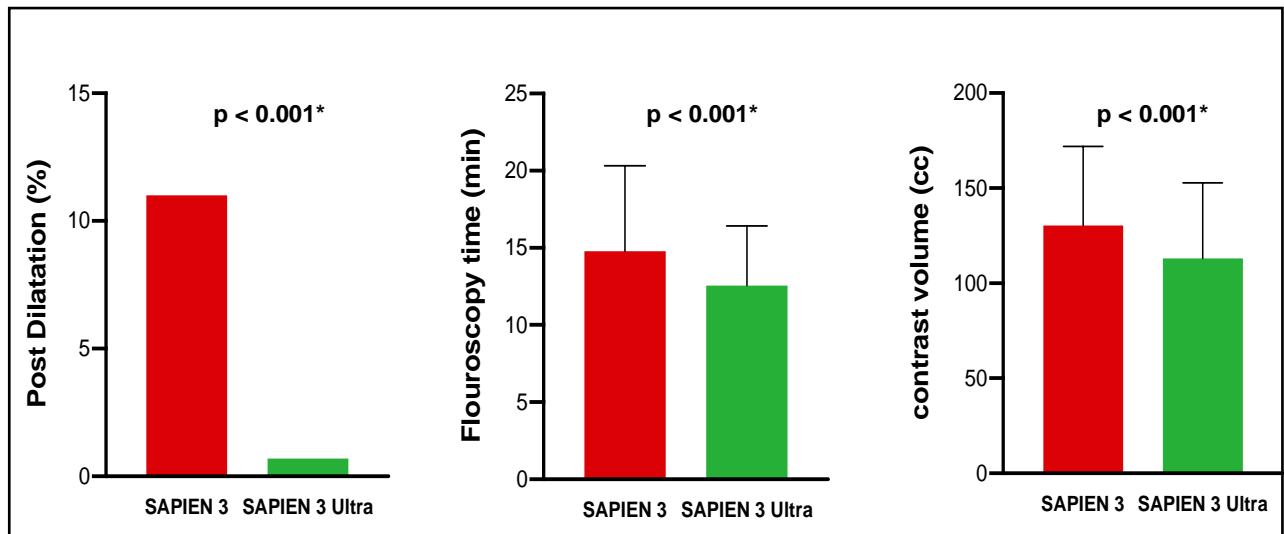


Diagramm 3. Graphische-Darstellung der Prothesenunterschiede in Bezug auf Postdilatationen, Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelvolumen.

Alle Patienten (N = 343)	S3 (N = 200)	S3U (N = 143)	P-Wert	
<b>Prothesen Größe -n (%)</b>				
23mm	176 (51,3)	106 (53,0)	70 (49,0)	0,459
26mm	167 (48,7)	94 (47,0)	73 (51,0)	
<b>Ballon Prädilatationen – n (%)</b>	36 (10,5)	21 (10,5)	15 (10,5)	0,998
<b>Ballon Postdilatationen – n (%)</b>	23 (6,7)	22 (11,0)	1 (0,7)	<0,001
<b>Allgemein Anästhesie – n (%)</b>	45 (13,1)	32 (16,0)	13 (9,1)	0,062
<b>Prozedur Zeit (min)</b>	64,6 ± 33,9	65,8 ± 20,2	62,9 ± 46,9	0,431
<b>Durchleuchtungszeit (min)</b>	13,9 ± 5,0	14,8 ± 5,5	12,6 ± 3,9	<0,001
<b>Kontrastmittelmenge (ml)</b>	123,3 ± 41,6	130,4 ± 41,6	113,1 ± 39,6	<0,001

Tab 8 Tabellarische Darstellung der Implantationsdaten. Der P-Wert wurde mittels Chi-Quadrat und T-Test ermittelt. Für metrische Daten wurde der Mittelwert  $\pm$  SD erhoben und für kategoriale Variablen Anzahl und Prozentsatz.

#### 4.2.2. VARC-2 Device Success

Bei 95,6 % der Patienten konnte der Device Success erzielt werden ohne signifikanten Unterschied der zwei Kollektiven (p-Wert 0,35). Eine falsche Positionierung der Prothese mit der Notwendigkeit der Implantation einer neuen Klappe kam nicht vor sowie kein peri-prozeduraler Tod. In den 15 Fällen, die die VARC2-Kriterien nicht erfüllten, zeigte sich entweder eine moderate PVR (2 Patienten, 0,5%) oder eines mittleren Gradienten  $>20$  mmHg, welcher in der Echokardiographie bei Entlassung detektiert wurde (13 Patienten, 3,8%).

#### 4.2.3. VARC-2 early safety endpoint und prozedurassoziierte Komplikationen

Wie in der Tabelle 8 dargestellt, zeigte sich innerklinisch kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf Tod jeder Ursache, Myokardinfarkte, Apoplex, vaskuläre Komplikationen, Blutungskomplikationen, akutes Nierenversagen, Lebensbedrohliche Verletzungen, neu aufgetretenes VHF oder neu Implantation eines SM/ICD. Bei insgesamt 3 Patienten/Innen traten schwerwiegende Komplikationen während der TAVR auf. Alle der drei entwickelten eine Herzbeutelamponade durch eine drahtbedingte ventrikuläre Verletzung, ein Patient der S3U-Gruppe benötigte eine mediane Sternotomie. In der S3- Gruppe konnten die beiden Herzbeutelamponaden mittels Perikardiozentese behandelt werden. Periprozedural verstarb kein Patient/Innen der Gruppen.

Alle Patienten (N – 343)		SAPIEN 3 (N – 200)	SAPIEN 3 Ultra (N – 143)	P-Wert
Tod jeder Ursache – n (%)	2 (0,6)	1 (0,5)	1 (0,5)	0,846
Schlaganfall – n (%)	4 (1,2)	2 (1,0)	2 (1,4)	0,735
Akuter Myocardinfarkt – n (%)	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,397

Vaskuläre Komplikationen – n (%)				
Minor	34 (9,9)	21 (10,5)	13 (9,1)	0,667
Major	5 (1,5)	2 (1,0)	3 (2,1)	0,403
Blutungskomplikationen – n (%)				
Minor	12 (3,5)	5 (2,5)	7 (4,9)	0,234
Major	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,417
Lebensgefährliche Verletzungen – n (%)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,7)	0,469
Akutes Nierenversagen – n (%)	7 (2,5)	5 (2,0)	2 (1,44)	0,477
Neuer permanenter Schrittmacher	27/305 (8,9)	20/181 (11,0)	7/124 (5,6)	0,103
Neu aufgetretenes VHF	4/239 (1,7)	2/140 (1,4)	2/99 (2,0)	0,826

Tab 9 Tabellarische Darstellung der Implantationsdaten. Der P-Wert wurde mittels Chi-Quadrat und T-Test ermittelt. Für metrische Daten wurde der Mittelwert  $\pm$  SD erhoben und für kategoriale Variablen Anzahl und Prozentsatz.

#### 4.2.4. Postinterventionelle Hämodynamik

Mittels Echokardiographie postprozedural konnte ein signifikanter Unterschied der beiden Prothesentypen festgestellt werden, welche in Diagramm 4 graphisch dargestellt sind. Die SAPIEN 3 Ultra stellte sich hauptsächlich mit keinem/oder Trace PVR dar (88,1 %, P-Wert < 0,001). Auch bei der milden PVR zeigte sich die SAPIEN 3 Ultra im Vorteil gegenüber der SAPIEN 3 (S3 – 48% / S3U 11,2%, P-Wert < 0,001). Moderaten oder starken PVR zeigte sich in beiden Gruppen nur minimal und stellte keinen signifikanten Unterschied dar (P-Wert 0,811, P-Wert 1,000).

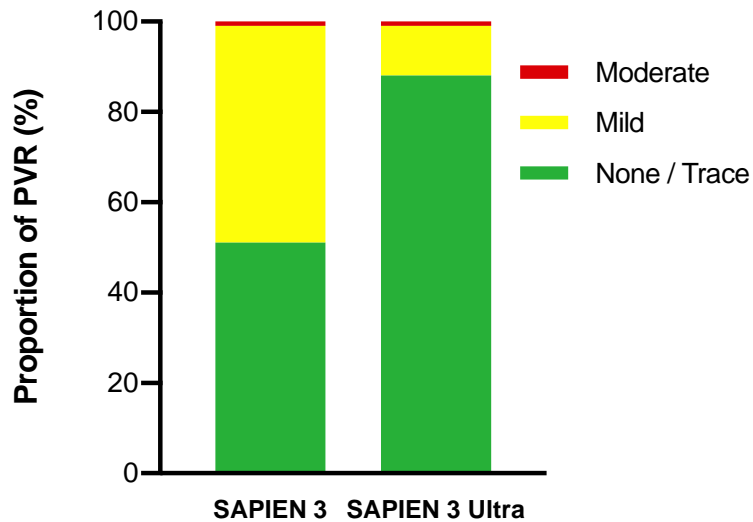


Diagramm 4: Dargestellt ist die Gegenüberstellung der zwei Prothesentypen mit der PVR-Rate.

Es konnte kein funktioneller Unterschied der Prothesengradienten zwischen beiden Kollektiven dargestellt werden ( $S3 - 11,6 \pm 4,7$ ,  $S3U - 11,7 \pm 3,9$ ). In Bezug auf die Prothesengrößen gab es auch kein signifikanter Unterschied, des mittleren Gradienten, wie in Tabelle 9 dargestellt.

Alle Patient/Innen	SAPIEN	SAPIEN 3	P-Wert	
N – 343	3	Ultra		
	N – 200	N – 143		
<b>Paravalvuläre Regurgitation n (%)</b>				
Keine /Spur – n (%)	229 (66,8)	103 (51,5)	126 (88,1)	< 0,001
Mild – n (%)	112 (32,7)	94 (48)	16 (11,2)	< 0,001
Moderat – n (%)	2 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	0,811
Stark – n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<b>Prothesengradient</b>				
Mittlerer	11,6 ± 4,4	11,6 ± 4,7	11,7 ± 3,9	0,793
<b>Prothesenspezifische Gradienten</b>				
23 mm	12,4 ± 4,5	12,5 ± 4,8	12,2 ± 4,0	0,627
26 mm	10,6 ± 3,7	10,2 ± 3,7	11,1 ± 3,7	0,135

Tab.10 Tabellarische Darstellung der Implantationsdaten. Der P-Wert wurde mittels Chi-Quadrat und T-Test ermittelt. Für metrische Daten wurde der Mittelwert  $\pm$  SD erhoben und für kategoriale Variablen Anzahl und Prozentsatz.

Festgestellt wurde durch geschlechtsadjustierte multivariable Analyse, dass der Prothesentyp und die Prothesenüberdimensionierung (OR – 0,75, P-Wert – 0,002) die einzigen zwei unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten von PVR sind (Tabelle 10). Die SAPIEN-3-Ultra Prothese reduzierte das Risiko für das Auftreten eines PVR um das 7-fache (OR – 0,13, P-Wert < 0,001).

#### 4.3. VARC-2 Clinical efficacy nach 30 Tagen

Im 30 Tage Follow-Up gingen 17 (4,9%) Patient/Innen für die Nachsorgen verloren. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der S3U- und der S3-Kohorte (3,9% vs. 4,6%, P-Wert 0,76) für den frühen Sicherheitsendpunkt, der alle Todesursachen (1,8%) und Schlaganfälle (1,9%) enthielt.

Nach 30 Tagen	Alle Patient/Innen	SAPIEN 3	SAPIEN 3 Ultra	P-Wert
Alle Todesursachen – n (%)	6/326 (1,8)	3/197 (1,5)	3/129 (2,3)	0,598
Frühe Sicherheit – n (%)	14/326 (4,3)	9/197 (4,6)	5/129 (3,9)	0,763
Apoplex – n (%)	6/326 (1,8)	4/197 (2,0)	2/129 (1,6)	0,752
Neuer SM/ICD – n (%)	28/292 (9,6)	20/178 (11,2)	8/114 (7,0)	0,232

Tab 11: Tabellarische Darstellung der frühen Sicherheitsendpunkte. Der P-Wert wurde mittels Chi-Quadrat und T-Test ermittelt. Kategoriale Variablen als Anzahl und Prozentsatz dargestellt.

In der S3U-Gruppe zeigte sich wie in Diagramm 5, dass die Patient/Innen signifikant häufiger beschwerdefrei waren (NYHA Klasse I, 44,1% vs. 31,4%, P-Wert – 0,02) und die Verbesserung um zwei oder mehr NYHA-Klassengrade war höher (34,6 vs. 19,9 %, p = 0,003) im Vergleich zu Patienten mit S3, wobei die Gesamtverbesserung (Reduktion um mindestens 1 NYHA-Klasse) keinen signifikanten Unterschied zeigte (75,6 vs. 69,1 %, p = 0,21)



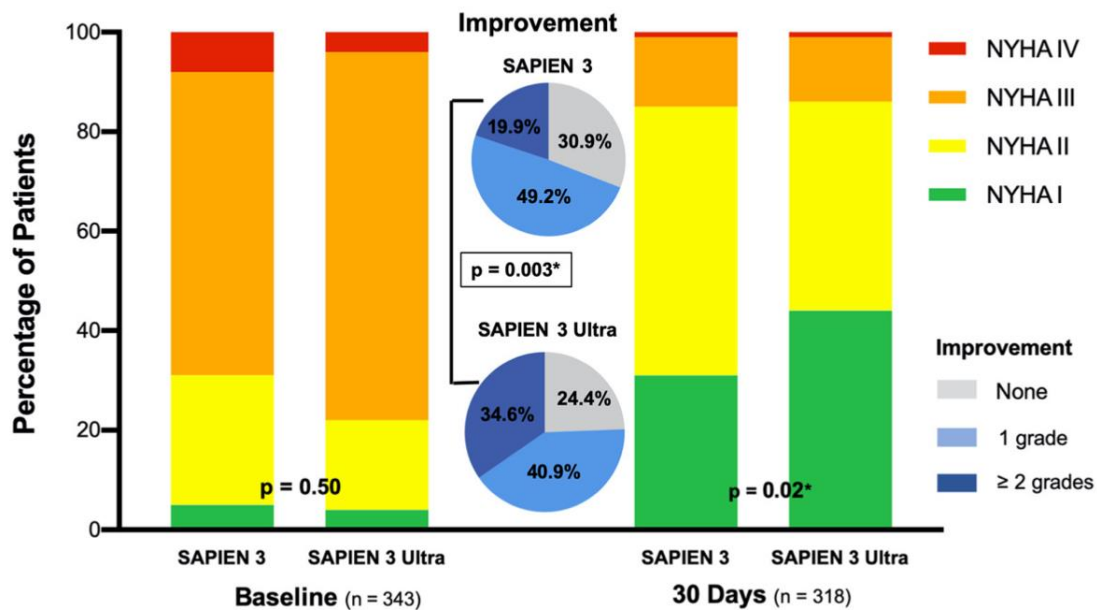


Diagramm 5: Darstellung der NYHA Klassifikation zum Studienbeginn und 30 Tage Postinterventionell. Der P-Wert wurde durch den Chi-Quadrat-Test berechnet. Die Daten sind als Prozentsatz der Gesamtanzahl aufgezeigt.

## 10. Diskussion

Das Ziel der Arbeit war der Vergleich des funktionellen/Klinischen Ergebnis, postinterventionell und nach 30 Tagen. Es wurden die neuste ballonexpandierbare Prothese SAPIEN 3 Ultra mit Ihrem Vorgängermodell, der SAPIEN 3, verglichen. Für die Festlegung der primären Endpunkte wurden die VARC-Kriterien in der Zweitaufgabe zur Orientierung genutzt (79) und beinhalteten den -device success-, -early safety-point- und die -Clinical efficacy- nach 30 Tagen. Die wichtigste Untersuchung, welche auch der Primäre Endpunkt war, war die Feststellung und Einstufung der postinterventionellen Rate an paravalvulärer Regurgitation (PVR) (70, 76-78). Die SAPIEN 3 Ultra, als neueste Prothese von Edwards, wurde entwickelt um die PVR-Rate und somit das vergesellschaftete, höhere Risiko für Morbidität und Mortalität zu senken (9, 10, 80-82)

### 5.1. Patientenkollektiv – Baselinecharakteristika

Die beiden Kohorten repräsentieren ein Kollektiv von Patienten mit hochgradiger symptomatischer AS und mittleren operativen Risiko (EuroSCORE II – 5,2%, STS-Score 5,0%). Zur Vergleichbarkeit wurden die beiden Kohorten hinsichtlich ihrer präinterventionellen Charakteristika analysiert und es zeigten sich lediglich ein

Signifikanter Unterschied an vorrausgegangenen Myokardinfarkten (Tabelle 7). Vergleichbare Studien hinsichtlich des Alters, Geschlechterverteilung, STS-Score, mittlerer Klappengradient und linksventrikuläre Ejektionsfraktion sind in Tabelle 12 dargestellt. Ähnlich wie in der Studie von Saia et al. Schlossen wir Patienten aller Risikokategorien mit einem durchschnittlichen EuroSCORE II von 5,2 %, STS-Score von  $5,0 \pm 4,1$  und einem Durchschnittsalter von  $80,2 \pm 7,1$  Jahren ein, was eine Real-World-Kohorte älterer Patient/Innen mit mittlerem Risiko darstellt (86). Ein signifikanter Unterschied zeigt sich an einem, in unserer Arbeit, durchschnittlichen prozentualen erhöhten STS-Score. Die Arbeit von Rheude et al. (87) und Moriyama et al.(88) wies ein ähnliches durchschnittliches Patientenalter vor, mit niedrigerem Risiko (STS-Score 3 und 4%). Zu beachten ist auch, dass die Arbeit von Saia et al. (89) zwar die erste multizentrische Arbeit ist jedoch als prospektives Register konzipiert wurde und somit die Leistung der S3U-Klappe nicht mit einer etablierten verglichen wurde.

Baseline Charakteristika	TVT Registry 2020 N-1324(90)	Rheude Study 2020 N – 155(87)	HomoSAPIEN Registry 2019 N – 141(88)	SAPIEN 3 Ultra Eu Registry 2019 N – 139(89)	SAPIEN 3 Ultra CE Mark 2019 N – 83(5)	TAMM – STUDY 2021 N – 343(91)
Alter (Jahre)	79,5 ± 8,47	81 (77-84)	79,8 ± 6,7	81,4 ± 8,3	83,2 ± 6,55	80,7 ± 6,8
Geschlecht-Weiblich	55,8 %	47,1 %	41,1 %	55,4 %	50,6%	55,9%
STS-Score (%)	4,3 ± 3,12	3,2 (2,3-5,3)	3,7 ± 2,1	3,8 ± 2,4	3,6 ± 1,28	5,1 ± 4,2
Mittlerer Aortengradient (mmHg)	42,5 ± 14,07	42 (36-49)	44,7 ± 14,3	46,3 ± 13,8	51,4 ± 13,36	36,8 ± 14,5
LVEF (%)	59,4 ± 11,69	60 (51-60)	54,9 ± 11,8	57,9 ± 10,6	60,3 ± 8,14	54,8 ± 10,2

Tab. 12: Die Werte wurden als Mittelwert ± Standardabweichung oder als Prozentwerte angegeben

## 5.2. Verfahrenscharakteristika

### 5.2.1.Prothesen

Die 2018 eingeführte SAPIEN-3-Ultra ist in den Größen 20, 23 und 26 mm erhältlich. Im Vergleich unterscheidet sich die neuentwickelte S3U von der bewährten S3 von Edwards®, durch eine ~40% höhere, strukturierte Außenschürze aus

Polyethylenterephthalat. Die Designänderung erfolgte nach der Beobachtung der sehr guten PVR-Leistung, der 29 mm S3-Prothese(92). Aufgrund der erhältlichen Prothesengrößen ist die neuartige S3U nur für Patienten mit einem Anulusdurchmesser <26,5mm implantierbar. In den Studien von Rheude et al. (87) Und Moriyama et al.(88)machten Patient/Innen die eine 29mm S3 erhielten, bis zu einem Drittel der Kohorte aus. Beispielsweise in der Studie von Rheude gab es allein 27,1% SAPIEN 3 Prothesen in der Größe 29mm, welche aktuell für die SAPIEN 3 ULTRA nicht vorhanden sind. Somit gab es in der Gruppe der 26 mm Prothesen einen signifikanten Unterschied in der Verteilung (SAPIEN 3 31% vs. SAPIEN 3 Ultra 56,8 %,  $p= 0,001$ ). Anhand der Studie ist nicht ersichtlich bei welcher Prothesen Größe gehäufte PVR auftraten. Eine Vergleichbarkeit ist bei signifikanten Verteilungsunterschied nicht gegeben bzw. es können hierdurch Störfaktoren, die das Studienergebnis beeinflussen, entstanden sein. In der vorliegenden Arbeit werden nur Prothesen der gleichen Größe (23, 26 mm) von SAPIEN 3 und SAPIEN 3 Ultra präsentiert, was eine bessere Vergleichbarkeit gewährleistet.

### 5.2.2. Implantationssysteme

Das normalerweise zugehörige Ultra-Einführsystem mit der nahtlosen Axela®-Schleuse in der Größe 14 French, die das Verfahren rationalisieren und die Klappenausrichtung und die Schritte zum zurückziehen des Flexkatheters eliminieren sollten, wurde aufgrund von potenziellen Problemen nicht weiter angewendet.

Daher hat der Hersteller im Verlauf die S3U-Klappe mit dem bisher bewährten Commander Delivery System und 14F eSheath (68) gekoppelt. Dieses System ist gut etabliert und wird seit 2014 routinemäßig mit der S3-Prothese angewendet. In unserer Arbeit haben wir daher das Commander-Liefersystem sowohl für die S3- als auch für S3U-Prothese angewendet. Dies ermöglichte eine echte Bewertung der Prothesenleistung, die durch ein neuartiges Lieferkit nicht weiter beeinflusst werden konnte. Erwartungsgemäß fanden wir keinen Unterschied in der Blutungsrate und den Komplikationen

In anderen Studien (Rheude et. al und bspw Saia et. al.) wurde zu mindestens teilweise das neuartige Ultrasystem verwendet(87, 89). Somit könnten Störfaktoren im Rahmen der Beurteilung aufgetreten sein und ein direkter Vergleich der Prothesenleistung, Implantationsdaten und VARC verfälscht sein.

### 5.2.3. Prädilatationen und Postdilataationen

Im Rahmen der Implantation, setzten wir uns das Ziel einer direkten Prothesenimplantation und hatten somit eine Prädilatations-Rate von ~10,5%. Im Vergleich zu den Arbeiten von Rheude et al.(87) und Moriyama et al.(88) zeigt sich eine niedrigere Rate (10,5% vs. ~34%). Im Vergleich zu der Studie von Rheude et. al. Kam es in unserer Arbeit zu geringeren großen vaskulären Komplikationen (S3U:11%, S3:12,3 % vs. S3U: 2,1 % vs. S3: 1%)(87, 91) . Aufgrund der Datenlage ist davon auszugehen, dass die S3U durch die verringerte Prädilatationsrate, das Risiko von größeren vaskulären Komplikationen signifikant senkt.

Die Rate der Postdilatation in der S3U Gruppe war im Vergleich zur S3 Gruppe, aufgrund der niedrigen PVR- Rate direkt nach Implantation signifikant niedriger. Somit ist das Ergebnis direkt nach Implantation in Bezug auf die PVR-Rate in der S3U Gruppe signifikant besser, welches sich in der Postdilataationsrate widerspiegelt ( S3: 11% vs. S3U: 0,7%,  $p= 0,001$ )(91). Die Postdilatation kann die effektive Klappeneröffnungsfläche verbessern und die PVR verringern durch besseres Anschmiegen der Prothesen im Anulus. (93)

Im Rahmen der Postdilatation konnte man zwar in unserer Arbeit keine Sicherheitsunterschiede beider Kohorten feststellen, jedoch sollte aufgrund des Risikos einer Anulusruptur, Rhythmusstörungen und einer Klappenluxation, die Postdilataations-rate auf ein Minimum reduziert werden. In der Arbeit von Blanke et.al zeigten, bei zu starker Postdilatation (<20%) bei drei von 6 Patienten eine Anulusruptur. (94)

Zudem muss wie im Abschnitt 5.2.4. die verringerte Kontrastmittelmenge und somit verbundene Durchleuchtungszeit als Sicherheits und Langzeit-Mortalitäts Verbesserung angesehen werden. Es zeigt sich im Hinblick auf die Prä- und Postdilatation in unserer Arbeit eine signifikante Prothesen-Leistungsverbesserung.

### 5.2.4. Kontrastmittelmenge und Durchleuchtungszeit

Mit dem Beginn der TAVR-Indikation bei jüngerem und risikoärmerem Patienten/Innen, steigt die Bedeutung der Verringerung der Strahlenbelastung. Es wurde eine 15- prozentige Verkürzung der Durchleuchtungszeit mit der neuen S3U im Vergleich zur S3 beobachtet sowie eine geringere erforderliche Kontrastmittelmenge.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Reduktion auf die geringere Postdilations-Rate zurückzuführen ist. Langzeiteffekte müssen in weiteren Studien bewertet werden. Im Vergleich zu der Studie von Rheude et. al. Konnte kein signifikanter Unterschied der Durchleuchtungszeit ( $p= 0,427$ ) festgestellt werden. Dies kann jedoch im Zusammenhang mit der gleichen Verteilung an Postdilationen in beiden Gruppen zusammenhängen (S3U: 17,4% vs. S3: 24,5%,  $p= 0,125$ )(87). Um eine abschließende Verbesserung und die Konsequenzen von hohen Kontrastmittelmengen und langer Durchleuchtungszeit festzustellen, benötigt es weitere Studien.

### 5.3. VARC 2

#### 5.3.1. Device Success

Anhand der VAR- Consortium Kriterien wird der Implantationserfolg untersucht. Die VARC-2 gehen insbesondere auf die Prothesenfunktion ein. Eine nicht erfolgreiche Implantation ist gekennzeichnet durch: Prothesen-Patienten Missverhältnis (auf Körperfläche identifizierte KÖF), erhöhter mittlerer Gradient  $>20$  mmHg bzw. eine relevante  $AI \geq 0,11$ , Verlegung der Koronarostien und die inkorrekte Prothesenplatzierung. Zusätzlich darf für ein positives Ergebnis nur ein Versuch der Prothesenplatzierung vorgenommen werden und kein intraprozedurales Versterben vorliegen (79). Angesichts dieser angewendeten Definition konnte in unserer Arbeit bei 95,6 % der Patient/Innen der „Device Success“ erzielt werden, ohne signifikanten Unterschied der zwei Kollektive ( $p$ -Wert 0,35). Durch wie in 5.2.2. erwähnte Verwendung der gleichen Implantationssysteme konnte, ein direkter Vergleich der Prothesen aufgezeigt werden. Bestätigt wurde der Geräteerfolg auch unter anderem durch einen mittleren transvalvulären Gradienten von  $11,6 \pm 4,4$  mmHg, ohne signifikanten Unterschied der zwei Gruppen ( $P$ -Wert – 0,793). Im Vergleich zu den genannten Studien in Tabelle 11, zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich des Device success. Zusätzlich zeigt sich in unserer aktuellen Arbeit ein sinkender mittlerer Gradient bei zunehmender Klappengröße. Dies widerspiegelt die „Oversizing-Theorie“, welche durch Schofer et al. An 107 Patienten untersucht wurde mit einem Vorgänger-Modell (SAPIEN XT). Dort zeigte sich nicht nur ein Abfall des mittleren Gradienten, sondern auch eine signifikant niedriger PVR bei Prothesen/Anulus Ratio von 15-25% (PVL 0% vs. 15,8%,  $P$ -Wert  $<0,02$ ). (95)

Erwartungsgemäß fanden wir keinen Unterschied in der Blutungsrate und den Komplikationen an der Zugangsstelle zwischen den beiden Studienarmen. Zu bedenken ist das höhere Risiko einer Aortenanus Ruptur im Rahmen einer starken Überdimensionierung der Prothese, welche in der Veröffentlichung von Philipp Blanke et al. Dargestellt wurde (24,6 % ± 5,4 % gegenüber 9,1 % ± 6,6 %;  $p < 0,001$ ). Bei sechs Patient/Innen mit einer Überdimensionierung der Prothese um >20% traten bei dreien eine Aortenanus Ruptur auf. (94)

Insgesamt war die SAPIEN-3-Ultra Kohorte im Vergleich zur SAPIEN 3 nicht minderwertig in der Verfahrenssicherheit.

### 5.3.2. Early safety

Die Ergebnisse beider Kohorten waren gleichermaßen sicher und zeigten keine signifikanten Unterschiede in den postprozeduralen Komplikationen (Tabelle 9). In Bezug auf das peri-prozedurale Risiko eines akuten Nierenversagens, sollte das Kontrastmittel auf ein Minimum reduziert werden. So zeigte sich in großen Studien eine Rate von 5-57%, was das Langzeitergebnis und die Mortalität signifikant beeinflusst (96, 97). In unserer Arbeit wiesen 2% ein akutes Nierenversagen im Stadium 2 (KDIGO) oder höher auf. Keiner der Patienten entwickelte eine progressive Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens. Im Vergleich der beiden Kohorten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

In der Folge der TAVI-Prozedur kann es zur Atrioventrikulären (AV) Leitungsstörung kommen. Als Prädiktoren gelten hohe mittlere Gradienten, iatrogener intraprozeduraler AV-Block, Postdilatationen und der Rechtsschenkelblock. In der aktuellen Arbeit zeigte sich im Vergleich zu den anderen Studien eine geringere postprozedurale SM-Indikation´s Rate (5,6% vs. 11%, P-Wert 0,1) (5, 79, 92, 98). Im Rahmen der multivariaten Analyse konnte der Rechtsschenkelblock als unabhängiger Prädiktor festgestellt werden und dadurch kein weiterer Einfluss durch die S3U-Prothese bestimmt werden. Die Mortalität lag bei höheren STS-Score im Vergleich zu den anderen Studien wie bspw. Moriyama et. al. (88), in einer ähnlich niedrigen Range (1% / P-Wert 0,846 vs. 2,1% / P-Wert 0,9). Im Rahmen der Blutungskomplikationen zeigte sich in der Arbeit von Moriyama et. al eine Überlegenheit der S3U bei schweren vaskulären Blutungskomplikationen (4,5% vs

11,4% / P-Wert <0,05), die sich in unserer Arbeit nicht bestätigen ließ. Allgemein zeigte sich in unserer Arbeit für beide Kohorten eine niedrige Inzidenzrate an größeren Komplikationen wie Tod aller Art, Apoplex, Myokardinfarkt und stärkerer Blutung. Dies bestätigt sich auch in den Arbeiten von Rheude et al. (87) und Moriyama et al. (88)

### 5.3.3. Clinical efficacy

Es zeigte sich im 30 Tage Follow up in Bezug auf die Sicherheit kein signifikanter Unterschied beider Gruppen (3,9% vs. 4,6%, P-Wert 0,76). Der frühe Sicherheitsendpunkt enthielt alle Todesursachen (1,8%) und Schlaganfälle (1,9%). Die Ergebnisse spiegelten sich auch in den Vergleichsstudien wider. Moriyama et. al berichtete über eine Gesamtmortalität nach 30 Tagen von 2,1 vs. 2,1% (P-Wert 0,9). Die Patienten, die eine S3U erhielten, berichteten nach 30 Tagen häufiger über eine Linderung der Symptome (Abb. 12 NYHA-Klassifikation), was auf eine geringere Rate milder PVR zurückgeführt werden kann.(88) Das langfristige Ergebnis der SAPIEN-3-Ultra muss in den nächsten Jahren weiter beobachtet und bewertet werden.

30-Tage Outcome (%)	TVT Register 2020 N-1324(90)	Rheude Studie 2020 N-155(87)	HomoSAPIEN Register 2020 N-141(88)	SAPIEN 3 Ultra EU Register N-139(89)	SAPIEN 3 Ultra CE Mark 2019 N-83(5)	TAMM Studie N-343(91)
Alle Todesursachen	0,9%	2,6%	2,1%	0%	1,2%	2,3%
Apoplex	1,2%	3,2%	1,4%	0%	2,4%	1,6%
Lebensbedrohliche Blutungen	0%	3,2%	1,4%	0,7%	-	0,7%
Schwere vaskuläre Komplikationen	1,1%	11,0%	4,5%	2,2%	2,4%	2,1%

Tabelle13: Primäre und sekundäre Sicherheitsendpunkte: Es zeigt sich im Vergleich ein ähnliches 30-Tage Outcome bei primär höheren STS-Score´s (Tab.12)

### 5.3.4. Postinterventionelle Hämodynamik

In unserer Vergleichsarbeit war der primäre Endpunkt das Auftreten von Paravalvuläre Regurgitation nach der TAVI-Prozedur.

#### 5.4. Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläre Regurgitation

In mehreren Studien zeigte sich, dass die mittelschwere oder schwere PVR eine signifikante Mortalitätssteigerung herbeiführt. (9, 10, 80, 92, 97) Zudem wurde beobachtet, dass schon eine leichte PVR zu schlechterem Langzeit-Überleben führen kann. (10, 96, 99) Beim konventionellen AKE, hat die PVR eine untergeordnete Relevanz. (9, 97, 100)

Das Vorgängermodell S3 zeigte schon in der Studie von Piabrotet et al. Eine verbesserte Prothesenleistung in Bezug auf vorherige Modelle, mit einer moderaten PVL von 3,5%. (92) Die verbesserte Leistung der SAPIEN 3 wurde auch von Barbanti et al. Mit 1,6% moderate oder schwere PVR beobachtet (95% KI: 0,9-2,3). (101) Zusätzlich konnte in der aktuellen Solve-Studie eine Prothesenleistungsverbesserung im Vergleich bestätigt werden (mäßig/schwerer PVR von 3,4% und 1,5 %). (102)

Der Anspruch an die neue Prothese SAPIEN-3-Ultra, ist die Paravalvuläre Regurgitation weiter zu Verringerung und somit das Outcome und die Symptomatik zu verbessern. Allgemein wurde bisher eine mittelschwere-schwere PVR bei 1-14% nach TAVI beobachtet, während eine leichte PVR zwischen 6-63% auftritt. (8-10, 80, 96) Es wurden mehrere Faktoren identifiziert, die eine PVR begünstigen können. Zu den Patientenbezogenen gehört der Grad der Anulus/Aortenwurzel Verkalkung für die Entwicklung einer späten PVR. (8, 98) Zu den Technischen Ursachen gehören die Prothesenunterdimensionierung, eine Fehlstellung und/oder unvollständige Positionierung im nativen Aortenannulus. (8, 81, 92) Allgemein sind ballonexpandierbare Prothesen weniger anfällig für eine PVR postprozedural. (86) Der Anspruch an die neuen Prothesen ist die PVR zu minimieren und die Hämodynamik postprozedural langfristig zu verbessern.

Im Vergleich zeigte sich für die neue S3U Prothese in der Arbeit von Saia et al. Eine leichte PVR-Rate von 10% und eine moderate von 1,4%, (89) Rheude et al. Berichtete über eine signifikante Minimierung der Rate von leichter PVR mit der S3U (19%) im Vergleich zur S3 (43%). (87) Vergleichbare Beobachtungen konnte Moriyama et al., mit einer signifikanten Reduzierung der leichten PVR in der S3U Gruppe feststellen (7% vs. 19%). (88) Es zeigte sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied der moderaten PVR in den beiden Kohorten.



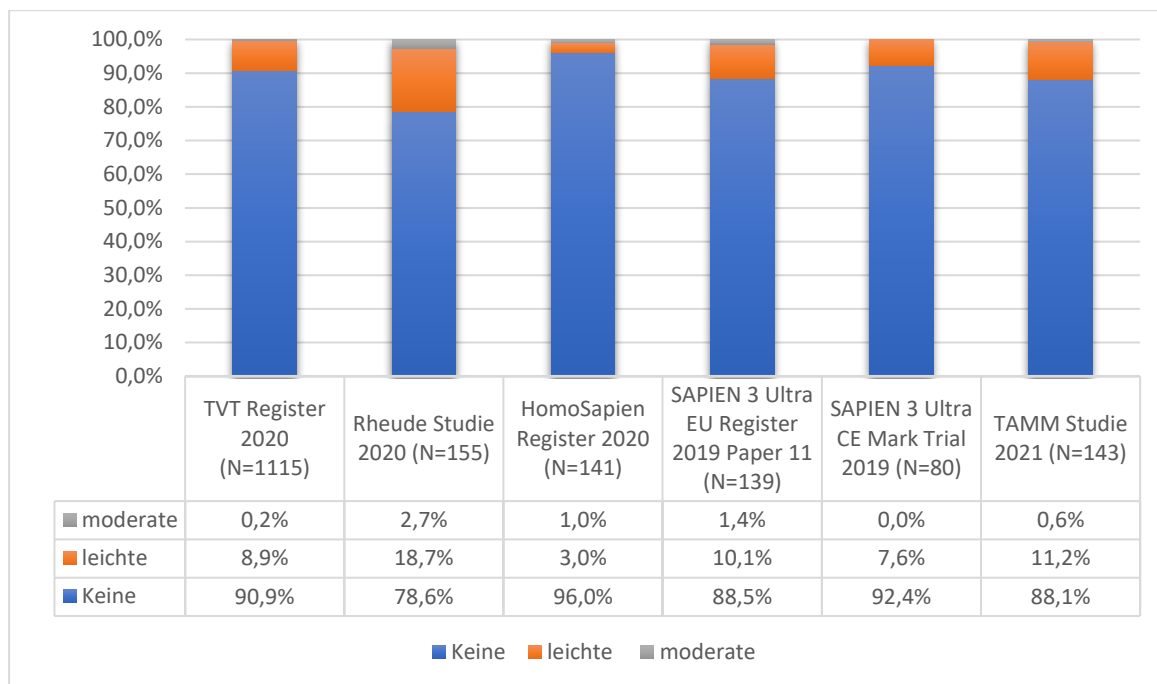


Diagramm 6 Graphische Darstellung der postprozeduralen PVL, bei der SAPIEN-3- Ultra Prothese

In der graphischen Darstellung (Diagramm 6) ist die beobachtete Leistungsverbesserung der SAPIEN-3-Ultra in verschiedenen Studien ersichtlich. Auch in unserer Arbeit zeigte sich eine leichte PVR in 11,2% und eine 0,7% Rate an moderater PVR in der S3U Kohorte. Es konnte eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten einer PVR insgesamt (11,9 vs. 48,5%, P-Wert <0,001), im Vergleich zur S3 Kohorte beobachtet werden.

Unter den analysierten Parametern in der vorliegenden Studie waren Prothesentyp und Prothesenuntergröße die einzigen zwei unabhängigen Prädiktoren für PVR nach TAVI. Allgemein zu berücksichtigen, gilt das erhöhte Risiko der Langzeit-Mortalität und der erhöhten Re-Hospitalisierungsrate bei leichter PVR, wie in der Studie von Makkar et.al. gezeigt wurde. (10). Auch in der Studie von Athappan et.al. zeigte sich ein erhöhter Hazard Ratio bei der Langzeit Mortalität (HR) von 1,829 (95% Konvidenz-Intervall (KI):1,005 – 3,329). (80) In einer Metanalyse von Ando et. al. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten bis 5 Jahren, konnte auch eine höhere Gesamtmortalität bei Patienten mit leichter PVR im Vergleich zu keiner/trace PVR festgestellt werden (HR 1,26, 95% KI 1,11 – 1,43, p < 0,001).(96)

## 6. Limitationen

Es handelt sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse ohne Durchführung einer Randomisierung welche Patienten aus der „realen Welt“ in allen Risikokategorien einbezieht. Insgesamt wurden 343 Patienten beobachtet (S3 200 vs. S3U 143), welche trotz nicht vorhandener Randomisierung ein ähnliches Risikoprofil aufwiesen. Die Patienten wurden je nach Behandlungszeitpunkt in die S3 oder S3U Gruppe zugeteilt. Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich typische Einschränkungen. Die Störfaktoren wurden, so weit wie möglich erfasst und auf die Signifikanz geprüft. Jedoch ist es nicht auszuschließen, dass nicht erkannte Variablen einen zusätzlich verzerrenden Einfluss auf die statistische Auswertung hatten.

Die SAPIEN-3-Ultra-Patienten, waren die ersten, die das neue System in unserer Klinik erhalten haben. Trotz fehlender Erfahrung mit dem neuen Klappensystem, konnte keine Minderwertigkeit in der Sicherheit festgestellt werden. Ferner konnten wir mit dem neuen System im Rahmen der Verfahrensleistung in einigen Aspekten eine Überlegenheit gegenüber der S3 feststellen. Grundsätzlich wurde im Vorfeld keine bestimmte Anzahl für jede zu implantierende Prothesengröße, festgelegt.

Da wir eine Studie aus dem klinischen Alltag präsentieren, haben wir nicht für jede zu implantierende Prothesengröße eine bestimmte Anzahl vorbestimmt. Es zeigt sich dennoch zufällig eine Gleichverteilung der Prothesengrößen in den jeweiligen Kohorten.

Aufgrund der nur kurzen Beobachtungszeit von 30 Tagen, kann noch keine endgültige Aussage über die Klappenleistung getroffen werden. Es sollten weitere Nachuntersuchungen in Abständen von 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt werden, um die Erfolgskontrolle auch langfristig festzustellen.

Zudem muss beachtet werden, dass die Prozedur sowie die Nachuntersuchungen mittels Echokardiographie abhängig vom Interventionalisten bzw. Untersucher ist. Gerade im Rahmen der Echokardiographische Diagnostik kann es zu Untersucherabhängigen unterschiedlichen Messungen kommen.

Der besondere Vorteil der SAPIEN 3 Ultra Prothese stellte sich als Verringerung der leichten PVR dar, welche in Studien als Prädiktor für Mortalität und Stärker Symptomatik der Herzinsuffizienz (NYHA) beobachtet wurden. Es kann noch keine Aussage über die langfristige Überlegenheit der S3U getroffen werden, da es noch

keine Langzeitergebnisse gibt. Im Rahmen der bisherigen Studien, sollten weiter Studien angelegt werden, um die Langzeit Effektivität und Verbesserung durch die neuen Klappen festzustellen.

## 7. Zusammenfassung

Die symptomatische Aortenklappenstenose ist eine Erkrankung mit zunehmendem Stellenwert in der Gesellschaft unter anderem durch den demographischen Wandel bedingt. In den meisten Fällen ist ein Aortenklappenersatz indiziert. (79)

Die TAVI-Prozedur zeigte in den neusten Studien schon bei Patienten mit niedrigem Risiko keine Unterlegenheit gegenüber dem herkömmlichen konventionellen chirurgischen Aortenklappenersatz. (5, 6)

In der vorliegenden Arbeit wurde die neuste Generation der TAVI-Prothese von Edwards SAPIEN 3 Ultra mit dem Vorgänger Modell SAPIEN 3 verglichen. Primäres Ziel war eine mögliche Überlegenheit der S3U gegenüber der S3 festzustellen.

Hierfür wurden die primären Endpunkte anhand der VARC-Consortium 2(64) Kriterien definiert. Diese beinhalten den device success, den early safety endpoint und das Auftreten einer postinterventionellen AI /PVR innerhalb der ersten 30 Tage. Hinsichtlich der PVR zeigte sich das die Ballonexpandierbare S3U der neuesten Generation, im Vergleich zum Vorgängermodell, auf ein Minimum reduziert. Es zeigte sich somit eine verbesserte Abdichtung durch die Prothese.

Eine signifikante Abnahme der paravalvulären Regurgitation mit dieser Prothese ist ein vielversprechendes Ergebnis angesichts der stetig wachsenden Zahl von TAVI-Eingriffen. Eine Überlegenheit der neuartigen Klappe wurde auch in Bezug auf die Postdilationsrate, die Bestrahlungszeit und die Menge des Kontrastmittels sowie die Linderung der Symptome nach 30 Tagen festgestellt. Weitere Studien müssen beurteilen, ob die Reduktion der PVR mit S3U prognostische Bedeutung haben kann (91).

## 8. Literaturverzeichnis

1. Otto CM, Lind BK, Kitman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. N Engl J Med. 1999;341(3):142-7.

2. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 2005;111(7):920-5.
3. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24(13):1231-43.
4. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632.
5. 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. *N Engl J Med*. 2019;380(18):1695-705.
6. Braghiroli J, Kapoor K, Thielhelm TP, Ferreira T, Cohen MG. Transcatheter aortic valve replacement in low risk patients: a review of PARTNER 3 and Evolut low risk trials. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(1):59-71.
7. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1609-20.
8. Ong G, Annabi MS, Clavel MA, Guzzetti E, Salaun E, Toubal O, et al. Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Is the Problem Solved? *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(4):445-58.
9. 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*. 2015;385(9986):2477-84.
10. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2020;382(9):799-809.
11. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*. 2006;368(9540):1005-11.

12. Minners J, Allgeier M, Gohlke-Baerwolf C, Kienzle R-P, Neumann F-J, Jander N. Inconsistencies of echocardiographic criteria for the grading of aortic valve stenosis. *European Heart Journal*. 2007;29(8):1043-8.
13. Malouf J, Le Tourneau T, Pellikka P, Sundt TM, Scott C, Schaff HV, et al. Aortic valve stenosis in community medical practice: Determinants of outcome and implications for aortic valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012;144(6):1421-7.
14. Schwartzenberg S, Vatury M, Wiessman M, Shechter A, Morelli O, Ofek H, et al. Severe aortic stenosis echocardiographic thresholds revisited. *Echocardiography*. 2021;38(12):2016-24.
15. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-92.
16. Delgado V, Clavel M-A, Hahn Rebecca T, Gillam L, Bax J, Sengupta Partho P, et al. How Do We Reconcile Echocardiography, Computed Tomography, and Hybrid Imaging in Assessing Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity? *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(2):267-82.
17. Stierle U. 5 - Herzklappenerkrankungen und angeborene Vitien. In: Stierle U, editor. *Klinikleitfaden Kardiologie (Sechste Ausgabe)*. Munich: Urban & Fischer; 2017. p. 181-297.
18. Ha N, Wmn WK. Undiagnosed Bicuspid Aortic Valve: A Silent Danger. *IJUM Medical Journal Malaysia*. 2012;11(2).
19. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT, et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):642-8.
20. 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.
21. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation*. 2002;106(17):2224-30.

22. 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. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29(3):630-4.
23. Baumgartner H, Baumgartner H, Walther T. ESC CardioMed. Aortic stenosis: Oxford University Press; 2018.
24. Otto CM. Calcific aortic stenosis--time to look more closely at the valve. *N Engl J Med.* 2008;359(13):1395-8.
25. Baumgartner HC, Hung JC-C, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(3):254-75.
26. Strauer BE. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol.* 1979;44(5):999-1006.
27. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology.* 2012;21(5):365-71.
28. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
29. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation.* 2005;111(24):3290-5.
30. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2000;343(9):611-7.
31. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2005;26(13):1309-13.
32. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attina E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2010;105(3):383-8.

33. Andrus BW, O'Rourke DJ. Percutaneous and surgical treatment of aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006;4(2):203-9.
34. Wu Y, Gregorio R, Renzulli A, Onorati F, De Feo M, Grunkemeier G, et al. Mechanical heart valves: are two leaflets better than one? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004;127(4):1171-9.
35. Rahimtoola SH. Choice of Prosthetic Heart Valve in Adults: An Update. *Journal of the American College of Cardiology.* 2010;55(22):2413-26.
36. Dagenais F, Cartier P, Voisine P, Desaulniers D, Perron J, Baillot R, et al. Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(5):1041-9.
37. Pompilio G, Polvani G, Piccolo G, Guarino A, Nocco A, Innocente A, et al. Six-year monitoring of the donor-specific immune response to cryopreserved aortic allograft valves: implications with valve dysfunction. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(2):557-63.
38. Ross DN. Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet.* 1967;2(7523):956-8.
39. Cetinkaya A, Poggenpohl J, Bramlage K, Hein S, Doss M, Bramlage P, et al. Long-term outcome after mitral valve replacement using biological versus mechanical valves. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2019;14(1):120.
40. Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, Uchida S, Takatoh M, Kiyohara N. Midterm outcomes after aortic valve neocuspidization with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2379-87.
41. 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.
42. From Otto CM ArIOC, editor. *Valvular heart disease.* 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
43. Herold G. *Innere Medizin 2021.* Berlin2021.
44. Davies H. CATHETER-MOUNTED VALVE FOR TEMPORARY RELIEF OF AORTIC INSUFFICIENCY. *The Lancet.* 1965;285(7379):250.
45. 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. *Eur Heart J.* 1992;13(5):704-8.

46. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, et al. Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000;356(9239):1403-5.
47. Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, et al. Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1664-9.
48. 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: first human case description. *Circulation*. 2002;106(24):3006-8.
49. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1214-23.
50. Cribier A. Development of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a 20-year odyssey. *Arch Cardiovasc Dis*. 2012;105(3):146-52.
51. 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.
52. 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)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(3):167-214.
53. Kadakia MB, Herrmann HC, Desai ND, Fox Z, Ogbara J, Anwaruddin S, et al. Factors associated with vascular complications in patients undergoing balloon-expandable transfemoral transcatheter aortic valve replacement via open versus percutaneous approaches. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014;7(4):570-6.
54. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2011;364(23):2187-98.



55. Hanzel GS, Harrity PJ, Schreiber TL, O'Neill WW. Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;64(3):322-6.
56. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(3):253-69.
57. 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.* 2014;10(8):982-9.
58. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet.* 2009;373(9667):956-66.
59. Kaneko T, Davidson MJ. Use of the hybrid operating room in cardiovascular medicine. *Circulation.* 2014;130(11):910-7.
60. Hamm CW, Möllmann H, Holzhey D, Beckmann A, Veit C, Figulla HR, et al. The German Aortic Valve Registry (GARY): in-hospital outcome. *Eur Heart J.* 2014;35(24):1588-98.
61. Möllmann H, Kim WK, Kempfert J, Walther T, Hamm C. Complications of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): how to avoid and treat them. *Heart.* 2015;101(11):900-8.
62. Généreux 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. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2317-26.
63. 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. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1706-15.
64. 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). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2015;86(5):875-85.

65. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. The effects of right ventricular apical pacing on ventricular function and dyssynchrony implications for therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(9):764-76.
66. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41(4):734-44; discussion 44-5.
67. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
68. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, 3<sup>rd</sup>, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(1):e1-e132.
69. Gorlin R, Gorlin SG. Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I. *Am Heart J.* 1951;41(1):1-29.
70. 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. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2019;13(1):1-20.
71. Watanabe Y, Morice MC, Bouvier E, Leong T, Hayashida K, Lefèvre T, et al. Automated 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography in transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(9):955-64.
72. Marwan M, Achenbach S, Ensminger SM, Pfleiderer T, Ropers D, Ludwig J, et al. CT predictors of post-procedural aortic regurgitation in patients referred for transcatheter aortic valve implantation: an analysis of 105 patients. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29(5):1191-8.
73. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(1):9-13.
74. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24(9):881-2.

75. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1 Suppl):S2-22.
76. 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.
77. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Monaghan MJ. Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(3):340-60.
78. Werner N, Sinning JM. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *Circ J*. 2014;78(4):811-8.
79. 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 (VARC-2). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2012;42(5):S45-S60.
80. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(15):1585-95.
81. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(14):1287-94.
82. Yang TH, Webb JG, Blanke P, Dvir D, Hansson NC, Nørgaard BL, et al. Incidence and severity of paravalvular aortic regurgitation with multidetector computed tomography nominal area oversizing or undersizing after transcatheter heart valve replacement with the Sapien 3: a comparison with the Sapien XT. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(3):462-71.
83. Sherif MA, Abdel-Wahab M, Stöcker B, Geist V, Richardt D, Tölg R, et al. Anatomic and procedural predictors of paravalvular aortic regurgitation after implantation of the Medtronic CoreValve bioprosthesis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(20):1623-9.

84. Carabello BA. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(3):173-4.
85. 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. *N Engl J Med.* 2010;363(17):1597-607.
86. Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Mehilli J, Frerker C, Richardt D, Landt M, et al. 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Versus Self-Expandable Valves: Results From the CHOICE Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(7):791-800.
87. Rheude T, Pellegrini C, Lutz J, Alvarez-Covarrubias HA, Lahmann AL, Mayr NP, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement With Balloon-Expandable Valves: Comparison of SAPIEN 3 Ultra Versus SAPIEN 3. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(22):2631-8.
88. Moriyama N, Lehtola H, Miyashita H, Piuholä J, Niemelä M, Laine M. Hemodynamic comparison of transcatheter aortic valve replacement with the SAPIEN 3 Ultra versus SAPIEN 3: The HomoSAPIEN registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7):E982-e91.
89. Saia F, Gandolfo C, Palmerini T, Berti S, Doshi SN, Laine M, et al. In-hospital and thirty-day outcomes of the SAPIEN 3 Ultra balloon-expandable transcatheter aortic valve: the S3U registry. *EuroIntervention.* 2020;15(14):1240-7.
90. Carroll John D, Mack Michael J, Vemulapalli S, Herrmann Howard C, Gleason Thomas G, Hanzel G, et al. STS-ACC TVT Registry of Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(21):2492-516.
91. Tamm AR, Hell MM, Geyer M, Kreidel F, da Rocha e Silva JG, Seidl M, et al. Minimizing Paravalvular Regurgitation With the Novel SAPIEN 3 Ultra TAVR Prosthesis: A Real-World Comparison Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2021;8(77).
92. Pibarot P, Hahn RT, Weissman NJ, Arsenault M, Beaudoin J, Bernier M, et al. Association of Paravalvular Regurgitation With 1-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement With the SAPIEN 3 Valve. *JAMA Cardiol.* 2017;2(11):1208-16.
93. Kawaguchi T, Yamaji K, Ishizu K, Morinaga T, Hayashi M, Isotani A, et al. Effect of postdilatation following balloon expandable transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(6):E630-e9.

94. Blanke P, Reinöhl J, Schlensak C, Siepe M, Pache G, Euringer W, et al. Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(4):540-8.
95. Schofer J, Colombo A, Klugmann S, Fajadet J, DeMarco F, Tchétché D, et al. Prospective multicenter evaluation of the direct flow medical transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(8):763-8.
96. 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. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2018;91(1):135-47.
97. 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.* 2011;97(11):899-906.
98. Khalique OK, Hahn RT, Gada H, Nazif TM, Vahl TP, George I, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):885-94.
99. Laakso T, Laine M, Moriyama N, Dahlbacka S, Airaksinen J, Virtanen M, et al. Impact of paravalvular regurgitation on the mid-term outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(6):1145-52.
100. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Etori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation.* 2011;123(3):299-308.
101. Barbanti M, Buccheri S, Rodés-Cabau J, Gulino S, Généreux P, Pilato G, et al. Transcatheter aortic valve replacement with new-generation devices: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;245:83-9.
102. Thiele H, Kurz T, Feistritz 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.

## 9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Alexander Tamm, der zu jeder Zeit Ansprechbar war und mir fachlich geholfen hat. Danke für die hervorragende Betreuung.

Dem Leiter der Abteilung für strukturelle Herzerkrankungen und interventionelle Herzklappentherapie in Mainz, möchte ich recht herzlich für die Möglichkeit der Verwirklichung dieser Dissertationsschrift danken.

Ein weiterer Dank gehört meiner Familie, Freunden und Kommilitonen, die zu jeder Zeit ein offenes Ohr hatten und unterstützend an meiner Seite standen.

## 10. Lebenslauf

Aufgrund von sensiblen Daten entfernt