

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Großhadern  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

**Optimierung interventioneller Behandlungsstrategien sowie Identifikation  
von peri-prozeduralen Risikofaktoren bei der Behandlung der  
hochgradigen Aortenklappenstenose**



**Kumulative Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Venia Legendi  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt von  
Dr. med. David Jochheim  
2019

*Meiner Tochter Carlotta gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. Vorwort</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
<b>4. Zielsetzung</b> .....	<b>8</b>
<b>5. Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
<b>5.1 Identifikation neuer Risikofaktoren und Mechanismen der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI</b> .....	<b>9</b>
5.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation einer ballon-expandierbaren Prothese der zweiten verglichen zur dritten Generation .....	9
5.1.2 Das Geschlecht als unabhängiger Prädiktor für signifikante para-valvuläre Aortenklappeninsuffizienz nach transfemoralem Aortenklappenersatz .....	12
<b>5.2 Neue Behandlungsstrategien degenerierter Bioprothesen</b> .....	<b>14</b>
5.2.1 Trans-septale katheter-gestützte Implantation einer dritten Generation ballon-expandierbarer Prothese in eine degenerierte Mitralklappen-Prothese .....	14
<b>5.3 Pathomechanismen, Risikofaktoren sowie Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI...</b>	<b>17</b>
5.3.1 Inzidenz, Mechanismen und Prädiktoren später zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI .....	17
5.3.2 Einfluss des Typs der oralen Antikoagulation auf das Outcome nach TAVI .....	20
<b>5.4 Stellenwert der kontrastmittel-gestützten Computertomographie zur Planung und Risikostratifizierung</b> .....	<b>24</b>
5.4.1 Evaluierung und Entwicklung einer neuen Methodik zur Quantifizierung der Kalklast im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes und dessen Einfluss auf das Outcome nach TAVI .....	24
5.4.2 Inzidenz und Risikofaktoren des kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens nach CTA vor geplanter TAVI .....	31
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>33</b>
<b>7. Perspektiven und zukünftige Entwicklungen</b> .....	<b>36</b>
<b>8. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>37</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>45</b>
<b>10. Versicherung an Eides Statt</b> .....	<b>46</b>
<b>11. Kopien der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen</b> .....	<b>47</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AS</b>	Aortenklappenstenose
<b>BEV</b>	ballon-expandierbare Prothese
<b>CI-AKI</b>	Kontrastmittel induziertes akutes Nierenversagen
<b>CTA</b>	kontrastmittel-gestützte Computertomographie
<b>HU</b>	Hounsfield Units
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LVOT</b>	linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>NOAC</b>	neue orale Antikoagulanzen
<b>OAK</b>	orale Antikoagulation
<b>PVL</b>	para-valvuläre Aortenklappeninsuffizienz
<b>SAVR</b>	konventionell chirurgischer Aortenklappenersatz
<b>SEV</b>	selbst-expandierbare Prothese
<b>TAVI</b>	katheter-gestützter Aortenklappenersatz
<b>TEE</b>	trans-ösophageale Echokardiographie
<b>VKA</b>	Vitamin-K Antagonisten
<b>ZVE</b>	zerebrovaskuläre Ereignisse

# 1. Vorwort

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden neue und optimierte Behandlungsstrategien sowie peri-prozedurale Risikofaktoren bei der katheter-gestützten Behandlung (TAVI) der hochgradigen Aortenklappenstenose (AS) beschrieben und wissenschaftlich evaluiert. Zudem werden aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet der interventionellen Behandlung der AS vorgestellt und im wissenschaftlichen Kontext anderer Studien und Arbeiten bewertet.

Auf der Grundlage der hier erbrachten Publikationsleistung wird einleitend auf die Entwicklung und Einführung unterschiedlicher Generationen der TAVI-Bioprothesen eingegangen. Des Weiteren werden die hämodynamische und klinische Relevanz der TAVI-Bioprothesen evaluiert und verglichen sowie neue Behandlungsoptionen degenerierter Bioprothesen beschrieben.

Neben den technischen Weiterentwicklungen im Bereich der interventionellen Klappentherapie werden zudem neue Mechanismen bei der Entstehung zerebrovaskulärer Ereignisse (ZVE) nach TAVI, deren Prädiktoren und mögliche präventive Behandlungsstrategien wissenschaftlich bewertet und untersucht. Darüberhinaus wird der Stellenwert der diagnostischen prä-prozeduralen kontrastmittel-gestützten Computertomographie (CTA) als zentrales bildgebendes Verfahren zur Risikostratifizierung evaluiert und deren Vor- und Nachteile im klinischen Zusammenhang mit der TAVI-Prozedur kritisch untersucht.

Detaillierte methodische Einzelheiten, erweiterte Resultate, sowie die gesamten Abbildungen der Publikationen finden sich in den jeweiligen Arbeiten im Anhang. Eine Auswahl von Tabellen und Abbildungen im Text sollen zentrale Aussagen der Originalarbeiten erläutern und graphisch darstellen. Eine weitere Auswahl von Arbeiten anderer Autoren dient der Vertiefung weiterer Teilaspekte.

## 2. Verzeichnis der in der Habilitationsschrift zusammengefassten Publikationen

Absteigend nach Publikationsjahr:

1. **Jochheim D**, Barbanti M, Capretti G, Stefanini GG, Hapfelmeier A, Zadrozny M, Baquet M, Fischer J, Theiss H, Todaro D, Chieffo A, Presbitero P, Colombo A, Massberg S, Tamburino C, Mehilli J. Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019 Aug 26;12(16):1566-1576. **doi:** 10.1016/j.jcin.2019.03.003.
2. **Jochheim D**, Deseive S, Bischoff B, Zadrozny M, Hausleiter S, Baquet M, Tesche C, Theiss H, Hagl C, Massberg S, Mehilli J, Hausleiter J. Severe Left Ventricular Outflow Tract Calcification Is Associated With Poor Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 Jan;12(1):207-208. **doi:** 10.1016/j.jcmg.2018.06.008.
3. **Jochheim D**, Zadrozny M, Ricard I, Sadry TM, Theiss H, Baquet M, Schwarz F, Bauer A, Khandoga A, Sadoni S, Pichlmaier M, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Mehilli J. Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - Results from EVERY-TAVI registry. *Int J Cardiol.* 2017 Oct 1;244:106-111. **doi:** 10.1016/j.ijcard.2017.03.003

4. **Jochheim D**, Zadrozny M, Theiss H, Baquet M, Maimer-Rodrigues F, Bauer A, Lange P, Greif M, Kupatt C, Hausleiter J, Hagl C, Massberg S, Mehilli J. Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2015 Jun;11(2):214-20. **doi:** 10.4244/EIJV11I2A40.
5. **Jochheim D**, Khandoga A, Bauer A, Baquet M, Theiss H, Schenzle J, Hausleiter J, Massberg S, Mehilli J. Transseptal Transcatheter Implantation of a Third-Generation Balloon-Expandable Valve in Degenerated Mitral Bioprosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Dec 21;8(14):e241-3. **doi:** 10.1016/j.jcin.2015.07.031.
6. **Jochheim D**, Abdel-Wahab M, Mehilli J, Ellert J, Wübken-Kleinfeld N, El-Mawardy M, Pache J, Massberg S, Kastrati A, Richardt G. Significant aortic regurgitation after transfemoral aortic valve implantation: patients' gender as independent risk factor. *Minerva Cardioangiol*. 2015 Oct;63(5):371-9.
7. **Jochheim D**, Schneider VS, Schwarz F, Kupatt C, Lange P, Reiser M, Massberg S, Gutiérrez-Chico JL, Mehilli J, Becker HC. Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation. *Clin Radiol*. 2014 Oct;69(10):1034-8. **doi:** 10.1016/j.crad.2014.05.106.

### 3. Einleitung

Aufgrund des fortschreitenden demographischen Wandels mit einer zunehmend alternden Bevölkerung hat insbesondere die Prävalenz der degenerativen Herzklappenerkrankungen deutlich zugenommen (Nkomo et al. 2006). Mit einer Prävalenz von 2.8% bei den über fünfundsiebzig-Jährigen und bis zu 9.8% bei achtzig-jährigen Patienten stellt die degenerative AS das häufigste Herzklappenitium weltweit dar (Otto and Prendergast 2014). Die stetig steigende Prävalenz verlangt neben der Erforschung präventiver und protektiver Behandlungsmöglichkeiten auch die Entwicklung technischer Innovationen im Bereich der operativen und minimal-invasiven kardiovaskulären Medizin. Hinzu kommt, dass eine höhere Lebenserwartung der Patienten häufig mit einer Zunahme der Begleiterkrankungen einhergeht, wodurch die peri-operative Mortalität für einen konventionellen Herzklappenersatz (SAVR) steigt.

Innerhalb der letzten beiden Dekaden hat sich die TAVI rapide als eine der wichtigsten Behandlungsoptionen für Patienten mit hochgradiger AS etabliert. Bei inoperablen Patienten, Hochrisikopatienten oder Patienten mit einem intermediären Risiko konnte die Nicht-Unterlegenheit der TAVI gegenüber SAVR demonstriert werden (Reardon et al. 2017, Leon et al. 2016, Kodali et al. 2012). Eine anknüpfende Studie konnte bei niedrigem Risiko sogar die Überlegenheit der TAVI gegenüber SAVR im Kurzzeitverlauf demonstrieren (Mack et al. 2019).

Die aktuellen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, 2017) haben erstmalig differenzierte klinische Empfehlungen für die Indikation zur TAVI oder SAVR ausgesprochen. Neben dem operativen Risiko spielen hierbei das Alter, die Gebrechlichkeit, kardiale Voroperationen, eine zurückliegende Brustbestrahlung sowie eine Porzellan-Aorta eine wesentliche Rolle (Baumgartner et al. 2017).

Seit der Erstimplantation 2002 haben sich die Prothesentypen und



Implantationssysteme stetig weiterentwickelt. In der initialen Phase wurden hauptsächlich die ballon-expandierbaren (BEV) sowie die selbst-expandierbaren (SEV) Systeme verwendet. Diese beiden Systeme unterscheiden sich nicht nur durch ihren Implantationsmechanismus, sondern auch durch ein unterschiedliches Prothesengerüst, Design und Material. Die erste randomisierte *Head-to-Head* Studie zeigte eine Überlegenheit der BEV gegenüber der SEV Prothesen vor allem hinsichtlich des Prozedurerfolgs, der Inzidenz der post-prozeduralen para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz (PVL) und der Schrittmacherraten (Abdel-Wahab et al. 2014).

Eine insbesondere bei den ersten Generationen von Klappenprothesen auftretende Komplikation ist die PVL, die zwischen der Aortenwand und der implantierten Prothese auftritt. Die klinische Relevanz und die Assoziation zu einer erhöhten Mortalität der PVL wurden in zahlreichen Studien belegt (Kodali et al. 2012, Athappan et al. 2013). Durch die zunehmende Erfahrung der Operateure sowie durch technische Weiterentwicklungen der Prothesen, z.B. im Bereich des Gerüstdesigns oder durch adaptive Schirmchen, konnte die Inzidenz der PVL im Laufe der Zeit erheblich reduziert werden.

Darüber hinaus wurden schwere vaskuläre Komplikationen und Blutungen durch die Verwendung neuer femoraler Verschlussysteme und eine Profil-Reduktion der Einführschleusen minimiert (Mehilli et al. 2016).

Trotz dieser Besserungen besteht weiterhin ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmus- und Leitungsstörungen bis hin zur Notwendigkeit eines permanenten Schrittmachers. Auch dieses Risiko scheint prothesenabhängig zu sein und wird durch unterschiedliche Faktoren getriggert (Abdel-Wahab et al. 2014, van Rosendaal et al. 2018).

Neben den oben beschriebenen Komplikationen stellt das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse (ZVE) nach TAVI, mit einer je nach Studie stark schwankenden Inzidenz (ca. 1-11%), ein klinisches Problem dar (Nombela-Franco et al. 2012). Ursachen der frühen ZVEs ( $\leq 30$  Tage) sind meist bedingt durch die Embolisation von Klappenmaterial oder

Kalkpartikeln, die sich durch peri-prozedurale Manipulationen lösen können (Van Mieghem et al. 2013). Späte ZVEs sind meist aufgrund von neuauftretendem Vorhofflimmern oder möglicherweise mit einer späten Thrombosierung der Prothese assoziiert (Nombela-Franco et al. 2012, Chakravarty et al. 2017).

Ein wichtiger und modifizierbarer Risikofaktor, der mit einem erhöhten Risiko für frühe ZVEs einhergeht, ist die Prothesen-Postdilatation (Nombela-Franco et al. 2012). Die Postdilatation ist meist notwendig bei nicht adäquater Prothesenentfaltung oder signifikantem PVL. Hierdurch könnte es zu einer Beschädigung des Prothesenmaterials kommen, wodurch ein prothrombotisches Milieu begünstigt werden könnte.

Ein zusätzlicher wichtiger beeinflussbarer Faktor, der das Risiko sowohl für ischämische aber auch für Blutungskomplikationen maßgeblich beeinflusst, ist die antithrombotische Begleittherapie. Die Empfehlung war bisweilen die Initiierung einer dualen Plättchenaggregationshemmung durch die dauerhafte Gabe von Aspirin und Clopidogrel für meist 1-3 Monate (Baumgartner et al. 2017). Hierbei stützte man sich auf die Ergebnisse von kleinen Studien und Registerdaten (Rodés-Cabau et al. 2017). Nichtsdestotrotz konnte beobachtet werden, dass unter dualer Plättchenhemmung im Vergleich zur oralen Antikoagulation (OAK) das Risiko für subklinische und klinisch relevante Klappenthrombosen erhöht ist (Chakravarty et al. 2017, Jose et al. 2017). Neben der dualen Plättchenhemmung stellt auch die optimale Wahl der OAK nach TAVI ein weiteres unerforschtes Feld dar. Ungefähr die Hälfte der TAVI-Patienten benötigt zum Zeitpunkt der Entlassung eine OAK, meist aufgrund von bekanntem oder neu diagnostiziertem Vorhofflimmern (Tarantini et al. 2017). Diese Patienten sind sowohl einem erhöhten Blutungs- als auch Ischämierisiko ausgesetzt. Eine optimierte medikamentöse Begleittherapie könnte dieses Risiko reduzieren. Neben der Anwendung von Vitamin K-Antagonisten (VKA) werden heutzutage immer häufiger die neuen oralen Antikoagulanzen verwendet (NOACs). In einer großen Registerstudie konnte eine Reduktion der Prothesen-Dysfunktion durch die

Gabe oraler Antikoagulanzen beobachtet werden (Overtchouk et al. 2019). Nichtsdestotrotz sind randomisierte Studiendaten bisweilen noch ausstehend und sollten diese wichtigen klinischen Fragen klären (Van Mieghem et al. 2018, Collet et al. 2018).

Wesentliche technische Innovationen und Verbesserungen auf dem Gebiet der bildgebenden Verfahren haben ebenfalls dazu beigetragen die Komplikationsraten sowohl peri- als auch post-prozedural zu senken. Die CTA hat sich mittlerweile als obligate prä-prozedurale Diagnostik etabliert und sich gegenüber der trans-ösophagealen Echokardiographie (TEE) durchgesetzt (Jilaihawi et al. 2013). Die Vorteile der CTA beruhen insbesondere auf der Genauigkeit der Darstellung der peripheren Zugangswege, der Aortenwurzel sowie valvulärer und sub-valvulärer Verkalkungen. Die genaue Quantifizierung der Verkalkungen ist im Rahmen der prä-prozeduralen Risikostratifizierung ein wesentlicher Punkt. Starke Verkalkungen, insbesondere im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT), können zu schweren peri-prozeduralen Komplikationen wie z.B. der Anulusruptur führen und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Hansson et al. 2015, Jochheim et al. 2019, Barbanti et al. 2013). Nichtsdestotrotz verbleibt die genaue Quantifizierung der Verkalkungen in der CTA limitiert. Darüber hinaus wird für die Durchführung der CTA ein potentiell nephrotoxisches Kontrastmittel verwendet, welches insbesondere bei multimorbiden Patienten zu einem akuten Nierenversagen bis hin zur Dialysepflicht führen kann (McDonald et al. 2013). Daher ist die weitere Optimierung der CT-Protokolle und der damit verbundenen Reduktion des Kontrastmittelvolumens ein weiterer wichtiger Schritt um das Outcome der Patienten mit AS zu verbessern.

## 4. Zielsetzung

Die in der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift zusammengefassten wissenschaftlichen Arbeiten untersuchen sowohl Prädiktoren peri-prozeduraler Komplikationen als auch Ergebnisse zur Optimierung neuer Behandlungsstrategien um das Outcome der Patienten die sich einer TAVI Prozedur unterziehen zu verbessern. Im Einzelnen werden im Rahmen der kumulativen Habilitation folgende Themen untersucht und behandelt:

- Identifikation neuer Risikofaktoren und Mechanismen der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI
- Evaluation neuer Behandlungsstrategien degenerierter Bioprothesen
- Erforschung neuer Pathomechanismen und Risikofaktoren sowie Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI
- Stellenwert der kontrastmittel-gestützten Computertomographie zur Planung und Risikostratifizierung vor TAVI

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Identifikation neuer Risikofaktoren und Mechanismen der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI**

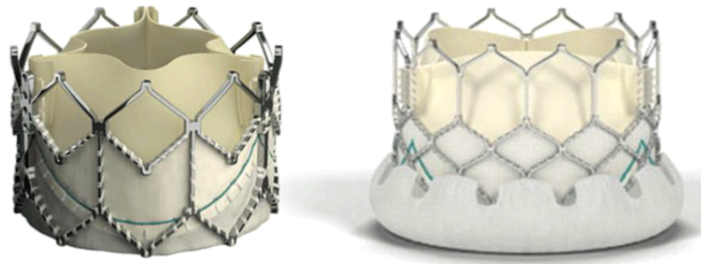
#### **5.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz nach Implantation einer ballon-expandierbaren Prothese der zweiten verglichen zur dritten Generation**

*(EuroIntervention. 2015 Jun;11(2):214-20)*

Durch die zunehmende Erfahrung der Operateure sowie die fundamentalen technischen Weiterentwicklungen im Bereich der prothetischen Herzklappen konnte sich die TAVI Prozedur zu einer der wichtigsten Behandlungsoptionen der symptomatischen hochgradigen AS etablieren. Dennoch konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Inzidenz der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz (PVL) nach TAVI bei Prothesen der ersten und zweiten Generation höher ist als nach einem konventionellen chirurgischen Ersatz (SAVR). Darüber hinaus wurde die PVL als unabhängiger Risikofaktor sowohl für die Kurzzeit- als auch für die Langzeit-Mortalität bestätigt (Athappan et al. 2013, Kodali et al. 2012).

Die aktuellste Generation der BEV, die SAPIEN 3 Prothese (S3; Edwards Lifesciences Inc., Irvine, CA, USA), wurde entwickelt um insbesondere die Rate der PVL zu reduzieren. Im Vergleich zur zweiten Generation SAPIEN XT (SXT) besteht die S3 aus einem neu entwickelten Cobalt-Chromium-Gerüst mit erneuerter Zellstruktur und einem kleinen äußeren Schirmchen bestehend aus Polyethylene Terephthalate zur verbesserten Koaptation zwischen nativer Aortenwand und der implantierten Prothese (**Abbildung 1**).

**Abbildung 1.** Unterschiede der zweiten und dritten Generation ballon-expandierbarer Prothesen



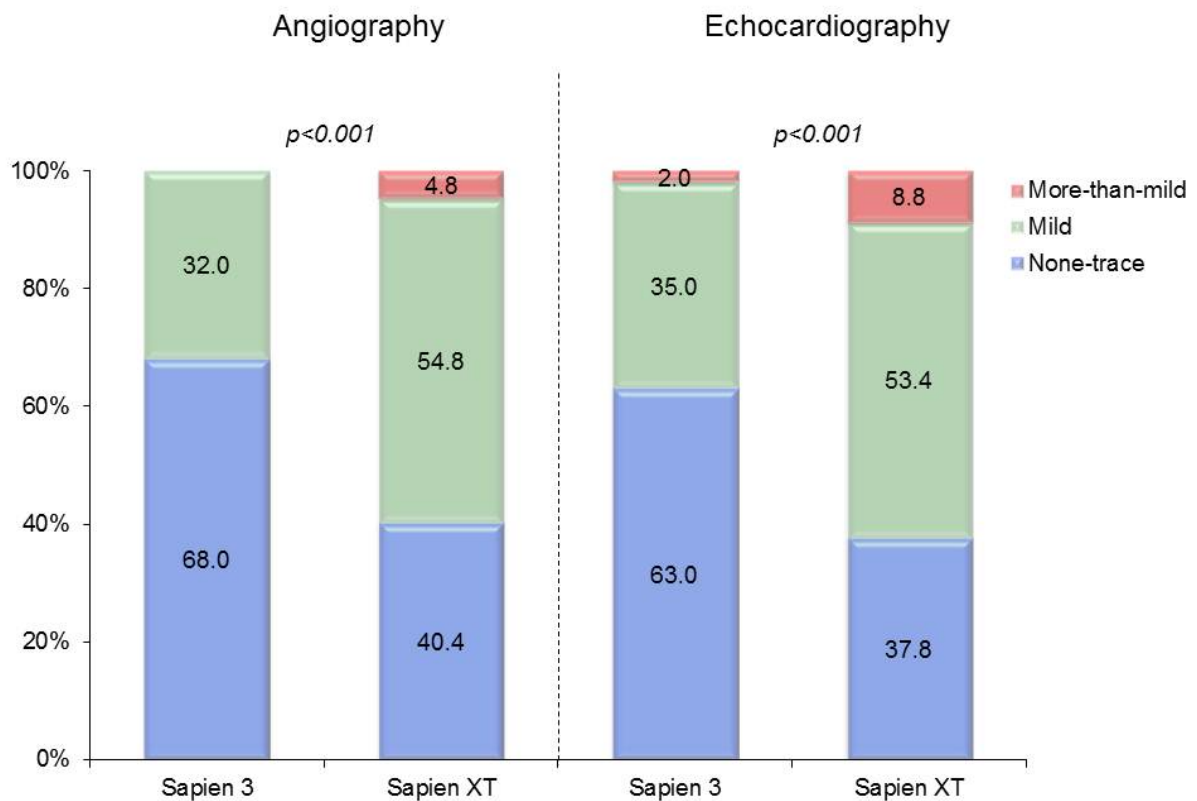
*Sapien XT*

*Sapien 3*

Jahr der CE Zulassung	2010	2014
Gerüstmaterial	Cobalt chromium	Cobalt chromium
Klappenmaterial	Rinderperikard	Rinderperikard
Implantationssystem	Novaflex	Commander
Einführschleuse, Fr	16, 18, 20	14, 16
Klappengrößen, mm	20/23/26/29	23/26/29
Gefäßdiameter, mm	6/6/6.5/7	5.5/5.5/6

In der hier durchgeführten Arbeit wurden beide Prothesentypen hinsichtlich des Auftretens des PVL verglichen. Von Mai 2010 bis Juli 2014 wurden insgesamt 634 konsekutive TAVI-Patienten mit symptomatischer AS in die Analyse eingeschlossen. Hiervon wurde bei 454 Patienten eine BEV implantiert (354 Patienten erhielten die S3 und 100 die SXT). Der primäre Endpunkt war die Inzidenz einer signifikanten PVL zum Zeitpunkt der Entlassung. Sekundäre Endpunkte waren Blutungen, die Rate an neuen permanenten Schrittmacherimplantationen und die 30 Tages Gesamtmortalität.

Die Inzidenz des primären Endpunktes bei Entlassung war signifikant niedriger nach Implantation der S3 verglichen zur SXT (2.0% versus 8.8%,  $p < 0.001$ , **Abbildung 2.**). In der multivariaten Analyse konnte der Gebrauch der S3 Prothese als protektiver unabhängiger Prädiktor identifiziert werden (odds ratio 0.54; 95% CI: 0.33-0.89). Zudem zeigten sich



**Abbildung 2.** Schweregrad und Rate der para-valvulären Aortenklappeninsuffizienz in Abhängigkeit des Klappentyps

niedrigere Blutungsraten bei jedoch höherer Inzidenz von Leitungsblöcken (Linksschenkelblock) und höhere Schrittmacherraten nach Verwendung der S3 im Vergleich zur SXT.

Zusammenfassend konnten wir erstmalig zeigen, dass die dritte Generation gegenüber der zweiten Generation BEV mit einer signifikanten Reduktion des PVL assoziiert ist. Die Ergebnisse wurden 2015 im *EuroIntervention Journal* veröffentlicht (Jochheim et al. 2015).

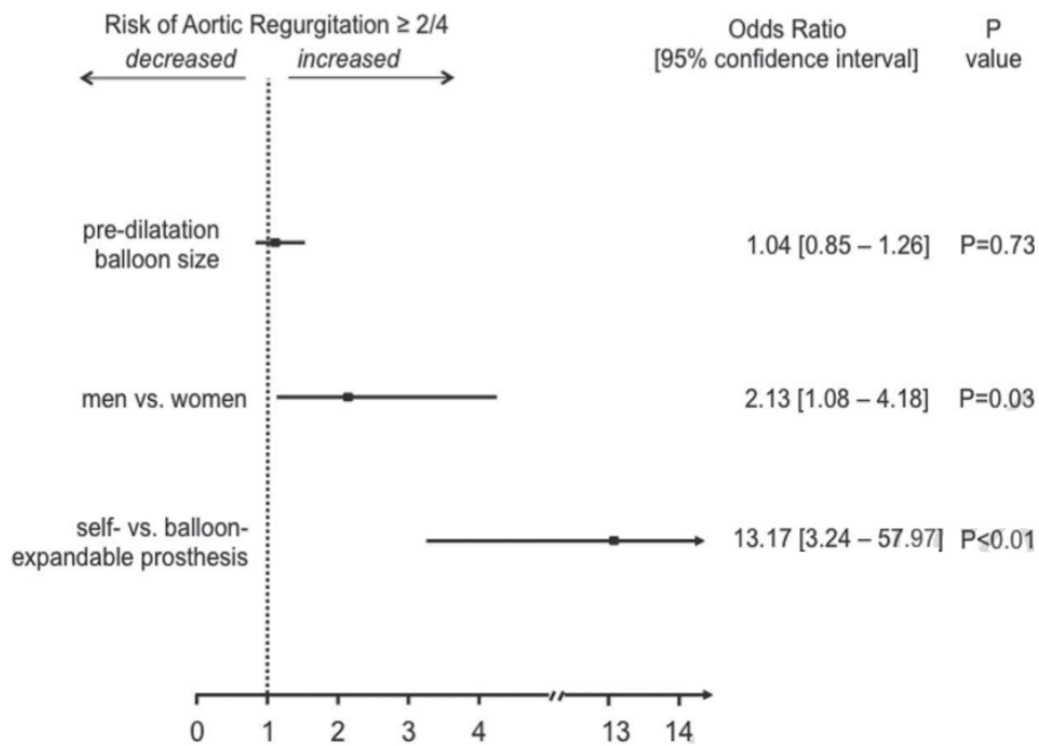
### **5.1.2 Das Geschlecht als unabhängiger Prädiktor für signifikante para-valvuläre Aortenklappeninsuffizienz nach transfemoralem Aortenklappenersatz**

*(Minerva Cardioangiol. 2015 Oct;63(5):371-9)*

Abhängig vom Patientenkollektiv und Klappentyp konnten sowohl prozedurale als auch anatomische Faktoren identifiziert werden, welche mit einem erhöhten Risiko für eine signifikante PVL assoziiert sind (Athappan et al. 2013). Der Einfluss des Geschlechtes auf das Auftreten einer PVL wurde bislang nicht systematisch untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 323 konsekutive TAVI-Patienten (187 Frauen und 136 Männer) aus zwei Zentren hinsichtlich der Risikofaktoren für eine signifikante PVL analysiert. Die Inzidenz der PVL lag insgesamt bei 16%. Die meisten Patienten mit signifikanter PVL waren männlich und wiesen häufig eine eingeschränkte LVEF auf. In der multivariaten Analyse konnte neben dem männlichen Geschlecht auch die Verwendung der SEV Prothese als unabhängiger Risikofaktor für eine signifikante PVL identifiziert werden (**Abbildung 3.**). Die erhöhte Inzidenz einer PVL nach Verwendung der SEV Prothese wurde in der ersten randomisierten Studie, der CHOICE Trial, ebenfalls bestätigt (Abdel-Wahab et al. 2014). Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Unterschiede ist bekannt, dass Männer unabhängig des Schweregrads der Klappeninsuffizienz eine schlechtere systolische LV Funktion haben. Die linksventrikuläre Adaptation an eine zusätzliche, chronische Volumenbelastung erscheint aufgrund geschlechtsspezifisch verschiedener elastischer Eigenschaften der Ventrikel einen unterschiedlichen Einfluss zu haben.





**Abbildung 3.** Unabhängige Prädiktoren für die signifikante para-valvuläre Aortenklappeninsuffizienz

Die Ergebnisse der Analyse wurden 2015 im *Journal Minerva Cardioangiologica* publiziert (Jochheim et al. 2015).

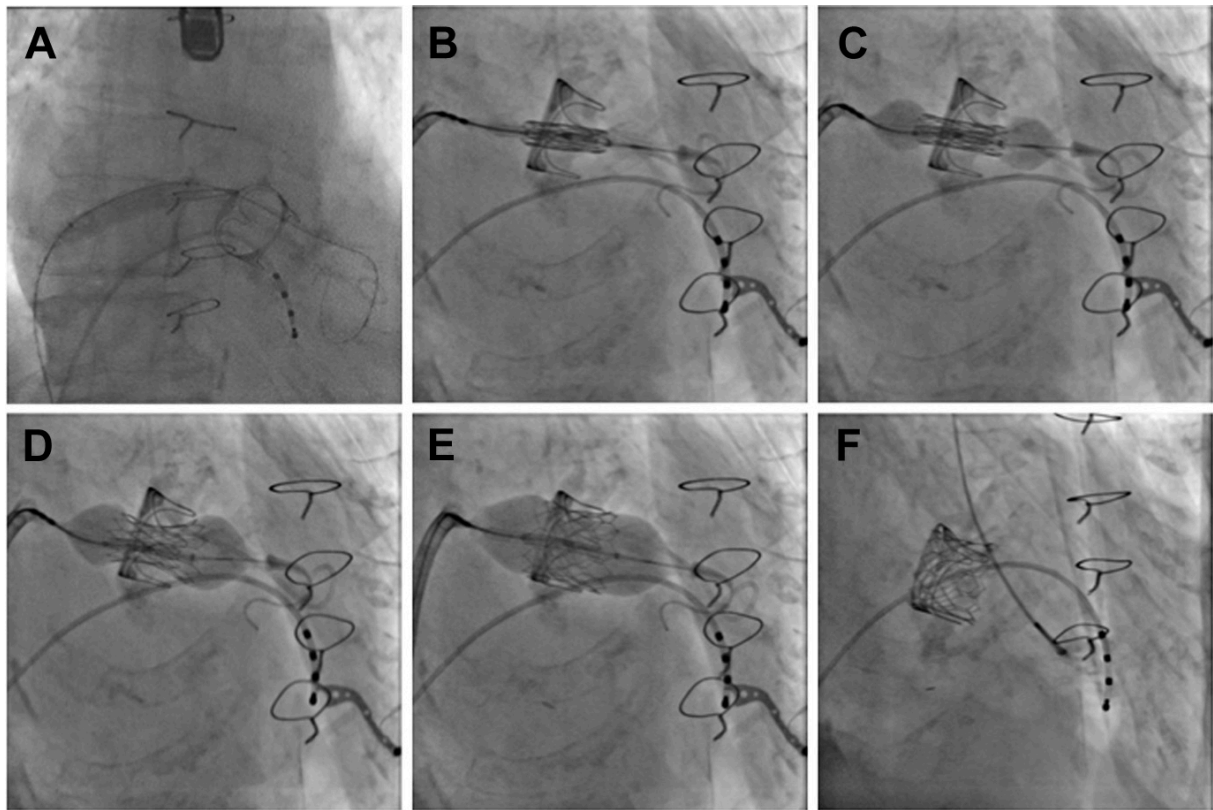
## 5.2 Neue Behandlungsstrategien degenerierter Bioprothesen

### 5.2.1 Trans-septale katheter-gestützte Implantation einer dritten Generation ballon-expandierbarer Prothese in eine degenerierte Mitralklappen-Prothese

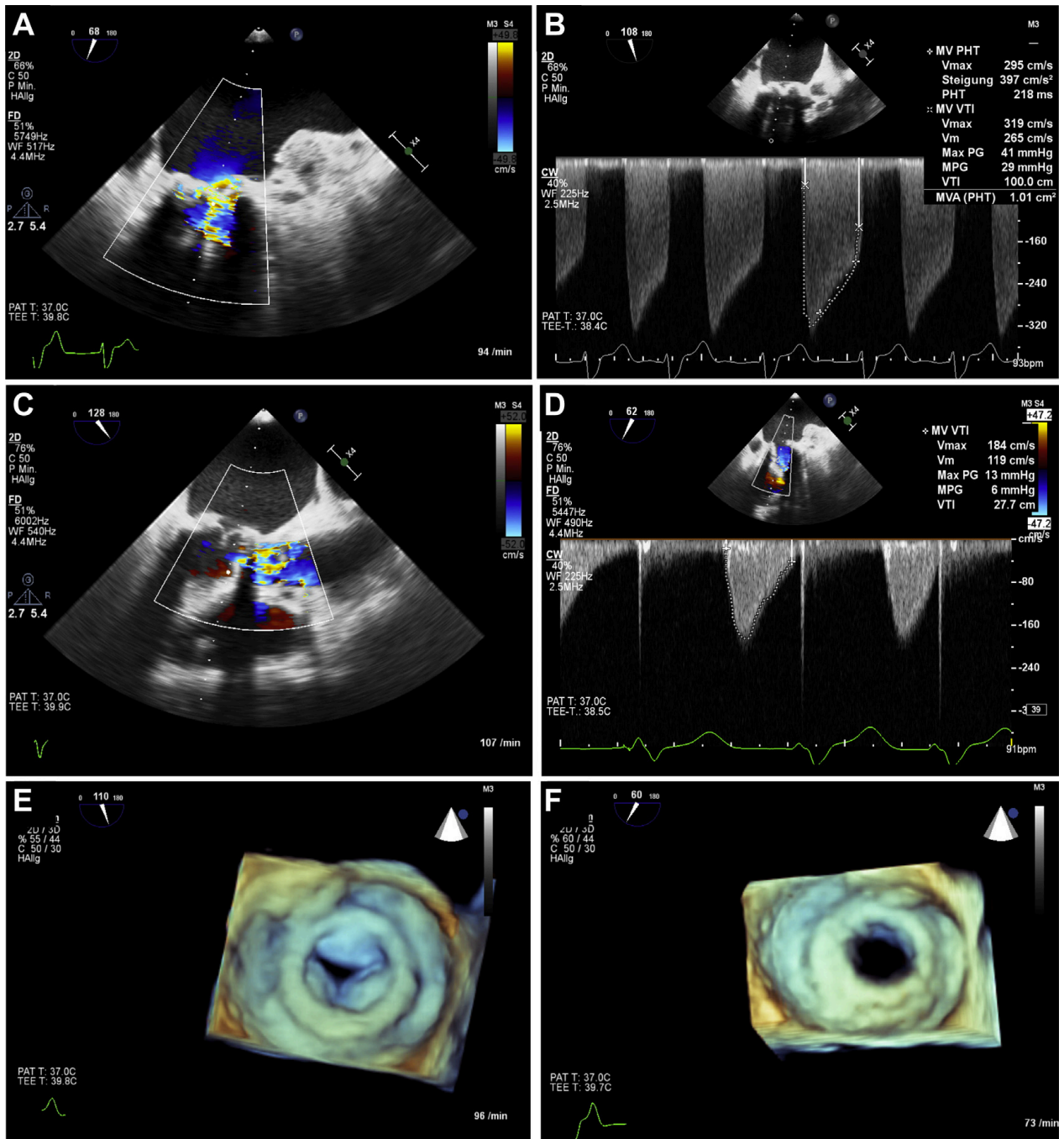
(*JACC Cardiovasc Interv.* 2015 Dec 21;8(14):e241-3)

Bei Patienten die für eine Re-Operation aufgrund des operativen Risikos nicht geeignet sind stellt die *Valve-in-Valve* Prozedur bei degenerierten Bioprothesen eine mittlerweile etablierte Behandlungsoption dar (Dvir et al. 2014). Der hier beschriebene Fall ist die Erstbeschreibung einer trans-septalen Implantation einer dritten Generation BEV in eine degenerierte Perimount Magna Prothese (Edwards Lifesciences, Irvine, California) (Jochheim et al. 2015).

Die 84-jährige Patientin mit bekanntem hepatozellulärem Karzinom, schwerer pulmonaler Hypertonie und permanentem Vorhofflimmern stellte sich mit Zeichen einer Herzinsuffizienz (NYHA IV) in unserer Klinik vor. Neun Jahre zuvor hatte sie sich einem chirurgischen Mitralklappenersatz aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz unterzogen. Echokardiographisch zeigte sich eine gute linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer hochgradigen Stenose der Mitralklappenprothese (dp<sub>mean</sub> 29 mmHg, KÖF 1.01 cm<sup>2</sup>) (**Abbildung 13**). Die prä-prozedurale CTA ergab eine Prothesen Fläche von ca. 3.7 cm<sup>2</sup>. Mit einem deutlich erhöhten operativen Risiko (EuroSCORE II von 10.6%) wurde im *Heart Team Consens* eine minimal-invasive Strategie mittels BEV (23 mm SAPIEN 3) über einen trans-septalen Zugang empfohlen. Unter Vollnarkose und in TEE-Begleitung konnte nach unkomplizierter trans-septaler Punktion, erfolgreich die neue BEV in die degenerierte Prothese implantiert werden (**Abbildung 12**). Post-interventionell zeigten sich ein mittlerer Gradient von 6 mmHg sowie eine KÖF von 2.4 cm<sup>2</sup> (**Abbildung 13**). Nach 6-tägigem stationären Aufenthalt wurde die Patienten mit einer deutlichen Zustandsverbesserung (NYHA II) entlassen.



**Abbildung 12.** (A, B) Transseptale Punktion und korrekte Positionierung der Sapien 3 in der degenerierten Bioprothese. (C bis E) Befüllung des Ballons und Klappen Expansion unter *rapid pacing*. (F) Finales Ergebnis der SAPIEN 3 Klappe in der degenerierten Perimount Magna Prothese.



**Abbildung 13.** Echokardiographische Messungen der Hämodynamik der Mitralklappen Bioprothese vor (A, B) und nach (C, D) initialer Implantation der Sapien 3 Prothese in Mitralklappenposition. Klappenöffnungsfläche vor (E) und nach (F) erfolgreicher Prozedur.

## **5.3 Pathomechanismen, Risikofaktoren sowie Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI**

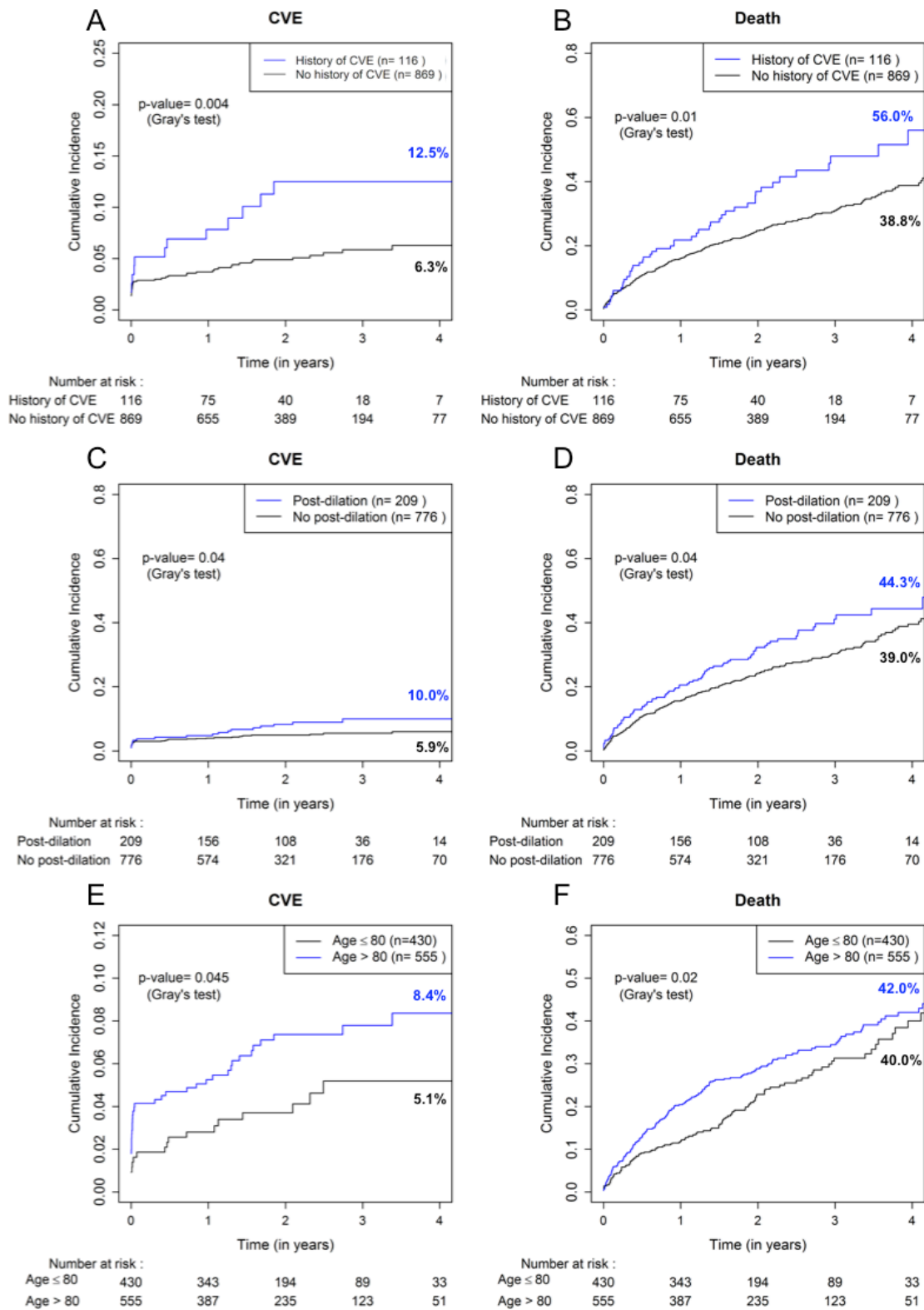
### **5.3.1 Inzidenz, Mechanismen und Prädiktoren später zerebrovaskulärer Ereignisse nach TAVI**

*(Int J Cardiol. 2017 Oct 1;244:106-111)*

Das Auftreten von ZVEs stellt weiterhin ein großes klinisches Problem dar. Obwohl die Genese a.e. multifaktoriell bedingt ist, wird die Pathogenese der frühen und akuten ZVEs meist der Prozedur selbst und der damit verbundenen mechanischen Manipulation zugeschrieben (Nombela-Franco et al. 2012). Im Gegensatz hierzu wurde die Ursache der späten ZVEs bisweilen nicht ausreichend untersucht. Neben wichtigen Risikofaktoren wie dem Vorhofflimmern wurde in Registerdaten die Entstehung von Prothesenthrombosen als mögliche Ursache für späte thrombotische Ereignisse beschrieben (Chakravarty et al. 2017, Hansson et al. 2016). Das Ziel der hier zusammengefassten Publikation war es sowohl die Inzidenz als auch neue Risikofaktoren für späte ZVEs nach TAVI zu identifizieren. Insgesamt wurden hierfür 985 konsekutive TAVI-Patienten von Februar 2008 bis Januar 2015 an unserem Zentrum untersucht. Die mediane *follow-up* Zeit betrug 838 Tage (95% CI 807-892). Der Einfluss demographischer, klinischer und prozeduraler Faktoren auf ZVEs wurde mittels der *competing-risk* Methode analysiert. Hierbei wurde der Tod als ein kompetitives Ereignis gewertet.

Von den insgesamt 985 Patienten erlitten 59 (5.9%) ein ZVE nach TAVI. Davon erlitten 14 Patienten ein ZVE innerhalb von 24 Stunden, 17 innerhalb von 2-30 Tagen und 28 Patienten nach mehr als 30 Tagen. Der Großteil der Ereignisse war ischämischer Genese (88.1%). Von den 59 Ereignissen waren 17% TIAs, 30.5% Minor und 52.5% Major Schlaganfälle. In der ergänzenden multivariaten Analyse wurden das Patientenalter (hazard

ratio 1.05; 95% CI: 1.01-1.09), ein erlittenes ZVE in der Vorgeschichte (odds ratio 2.54; 95% CI: 1.39-4.63) sowie die Durchführung einer prozeduralen Ballon-Postdilatation (odds ratio 1.85; 95% CI: 1.08-3.18) als unabhängige Prädiktoren für ZVEs identifiziert (**Abbildung 4.**). Hiermit wurde erstmalig ein modifizierbarer prozeduraler Risikofaktor für späte ZVEs beschrieben. Pathogenetisch könnte hier ein durch die Postdilatation induzierter Schaden an den Prothesensegeln zugrunde liegen, welcher ein prothrombogenes Milieu schafft. Die daraus resultierende Empfehlung und klinische Konsequenz sollten eine vorsichtige und zurückhaltende Durchführung der Postdilatation während der Prozedur sein. Die Ergebnisse wurden 2017 im *International Journal of Cardiology* publiziert (Jochheim et al. 2017).



**Abbildung 4.** Kumulative Inzidenz der ZVEs und Tod in den unterschiedlichen Subgruppen; **A/B** Patienten mit oder ohne erlittenem ZVE; **B/C** Patienten mit oder ohne post-dilatation; **E/F** Patienten die älter oder jünger als 80 Jahre alt sind

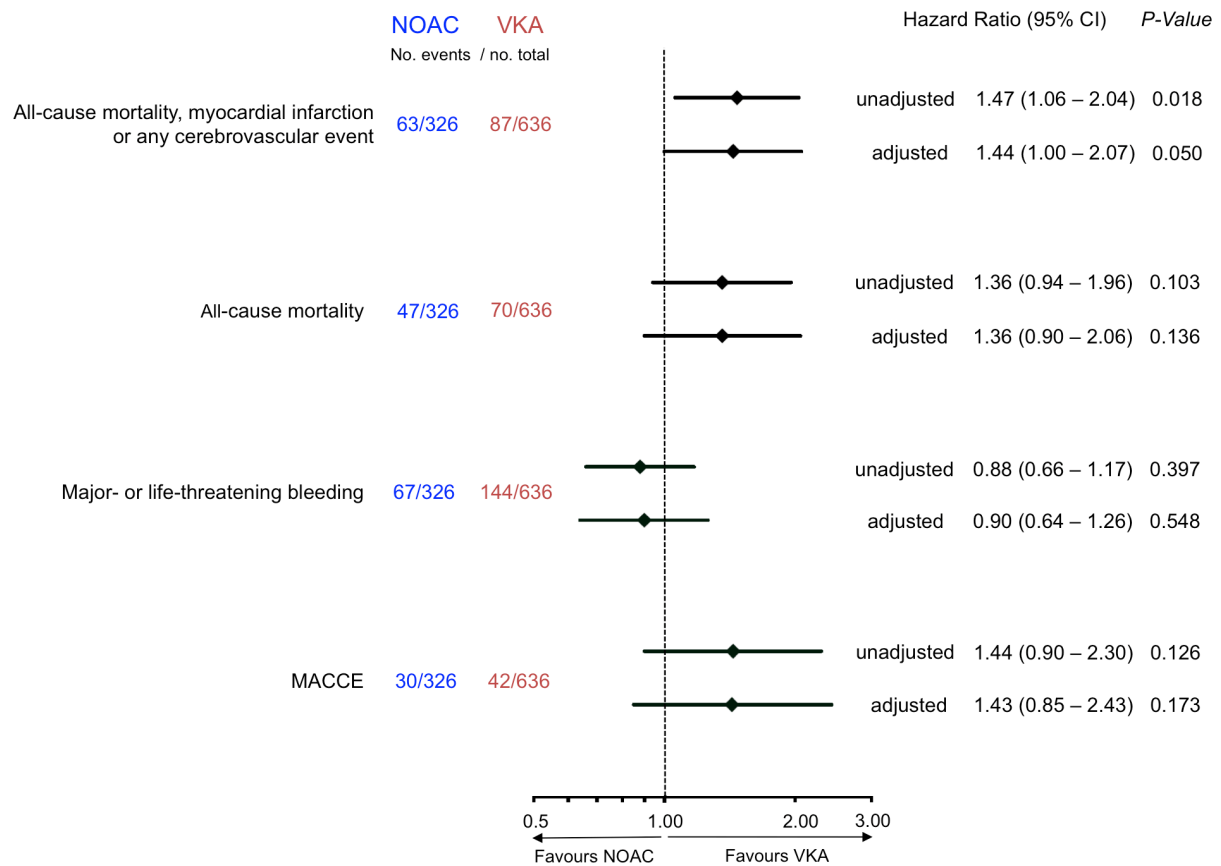
### **5.3.2 Einfluss des Typs der oralen Antikoagulation auf das Outcome nach TAVI**

*(JACC Cardiovasc Interv. 2019 Jun 6. In Press)*

Wie bereits unter Punkt 7.1 beschrieben, liegt der Entstehung ischämischer Ereignisse nach TAVI eine multifaktorielle Genese zugrunde. Einer der wichtigsten Risikofaktoren stellt das Vorhofflimmern dar. Generell ist bekannt, dass Patienten mit Vorhofflimmern ein signifikant erhöhtes Ischämie- und Blutungsrisiko haben (Seeger et al. 2017). Eine Möglichkeit dieses Risiko zu beeinflussen ist die Optimierung der medikamentösen Therapie. Zum Zeitpunkt der Entlassung liegt bei ca. 50% der TAVI-Patienten Vorhofflimmern und somit die Indikation für eine orale Antikoagulation vor (Tarantini et al. 2017).

Vitamin K-Antagonisten sind eine effektive antiischämische Therapie bei Patienten mit valvulärem und nicht-valvulärem Vorhofflimmern und werden daher häufig im klinischen Alltag eingesetzt (Hart et al. 1999). Nichtsdestotrotz erschweren ein enges therapeutisches Fenster, viele Nahrungsmittel- und Medikamenteninteraktionen sowie ein notwendig hohes Maß an Compliance den Gebrauch von VKAs im klinischen Alltag (Shendre et al. 2018, Turpie 2008). Diese Limitationen könnten durch die Anwendung der NOACs verbessert werden. In einer Vielzahl großer randomisierter Studien zeigten die NOACs verglichen mit den VKAs ein signifikant niedrigeres Blutungsprofil (Granger et al. 2011, Ruff et al. 2014). Darüber hinaus zeigten NOACs sogar eine Reduktion von Myokardinfarkten und eine Mortalitätsreduktion bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Chiarito et al. 2018). Bisweilen gibt es keine ausreichende Evidenz hinsichtlich der Anwendung von NOACs bei Patienten nach TAVI. In den aktuellen europäischen Leitlinien werden die NOACs als mögliche Therapieoption empfohlen (Klasse IIa, Evidenzlevel C) (Baumgartner et al. 2017), wohingegen die amerikanischen Leitlinien von dem Gebrauch der NOACs bei Patienten nach TAVI abraten (Nishimura et al. 2017).





**Abbildung 5.** Unadjustiertes und adjustiertes Risiko für das 1-Jahres Outcome nach TAVI in Abhängigkeit des Typs der oralen Antikoagulation

Ziel dieser großen multizentrischen Studie war es, den Einfluss des Typs der oralen Antikoagulation (NOACs versus VKAs) auf das *outcome* nach TAVI zu untersuchen. Hierfür wurden an vier großen europäischen Zentren in Deutschland und Italien die Daten von Patienten mit OAK zum Zeitpunkt der Entlassung *gepooled* und analysiert. Insgesamt wurden 962 konsekutive Patienten eingeschlossen. Hiervon wurden 326 Patienten mit NOACs und 636 Patienten mit VKAs nach erfolgreicher TAVI entlassen. Die statistische Methode des „Inverse Probability of Treatment Weighting“ (IPTW) als *propensity scores* wurde hier angewandt, um für potenzielle *confounder* zu korrigieren. Für folgende Faktoren wurde die Analyse adjustiert: Zentrum und Jahr der TAVI Prozedur, Patientenalter zum Zeitpunkt der TAVI, Geschlecht, Inzidenz von ZVEs in der Vorgeschichte, chronische Nierenerkrankung,

STS-PROM *score*, linksventrikuläre Pumpfunktion und Prothesentyp. Der primäre Endpunkt war die kombinierte Inzidenz aus Mortalität, Myokardinfarkt und jeglichen zerebrovaskulären Ereignissen 1 Jahr nach TAVI. Die Gesamtpopulation zeichnete sich durch ein intermediäres Risiko aus, mit einem durchschnittlichen STS-Score von 4.5% (*interquartile range*: 3.0% - 7.3%) und einem mittleren Alter von 81.3±6.3 Jahren. In der NOACs Gruppe wurden 53.7% mit Rivaroxaban, 39.2% mit Apixaban und nur 7.1% mit Dabigatran entlassen. Hinsichtlich der antithrombotischen Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 1**). Insgesamt wurden 21.1% der Patienten mit Triple-Therapie entlassen.

Antithrombozytäre Medikation bei Entlassung	Gesamt	NOAC	VKA	p-Wert
- Aspirin	510 (53.0)	171 (52.5)	339 (53.3)	0.85
- ADP-Rezeptor Inhibitoren	84 (8.7)	21 (6.4)	63 (9.9)	0.09
- Triple Therapie	204 (21.1)	75 (23.0)	129 (20.3)	0.37

**Tabelle 1.** Antithrombozytäre Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Entlassung in beiden Behandlungsgruppen

Die Inzidenz des 1-Jahres kombinierten primären Endpunktes war 21.2% mit NOAC versus 15.0% mit VKA Therapie (*hazard ratio* [HR], 1.44; 95% Konfidenzintervall [KI], 1.00 - 2.07; p = 0.050, adjustiert) (**Abbildung 5**). Hinsichtlich der 1-Jahres-Inzidenz jeglicher Blutungskomplikationen und Mortalität gab es keine Unterschiede zwischen NOACs und VKAs 33.9% versus 34.1% (HR, 0.97; 95% KI, 0.74 - 1.26; p = 0.838, adjustiert) und 16.5% versus 12.2% (HR, 1.36; 95% KI, 0.90 - 2.06; p = 0.136, adjustiert) (**Abbildung 5**). Zusammenfassend konnten wir hiermit erstmalig zeigen, dass trotz der gleichen Blutungsrate der Gebrauch von NOACs verglichen zu VKAs nach TAVI mit einem erhöhten Risiko für

ischämische Ereignisse assoziiert sein könnte. Ein ähnlicher Trend konnte bereits in einer kleinen Studie von Seeger et al. beobachtet werden (Seeger et al. 2017). Ein möglicher Pathomechanismus für die zugrunde liegenden Ergebnisse könnte die breitere und somit ggf. effektivere Interferenz der VKAs mit der Gerinnungskaskade sein (Turpie et al. 2008). Ein ähnliches Phänomen wurde bereits bei Patienten nach mechanischem Klappenersatz beobachtet (Eikelboom et al. 2013). Randomisierte Daten nach Bioprothesen Implantation sind zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht verfügbar. Abschließend bleibt es daher noch offen, welche medikamentöse Begleittherapie bei diesen Patienten am effektivsten wirkt. Die Ergebnisse wurden 2019 im *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Interventions* publiziert (Jochheim et al. 2019).

## **5.4 Stellenwert der kontrastmittel-gestützten Computertomographie zur Planung und Risikostratifizierung**

### **5.4.1 Evaluierung und Entwicklung einer neuen Methodik zur Quantifizierung der Kalklast im Bereich des linksventrikulären Ausflustraktes und dessen Einfluss auf das Outcome nach TAVI**

*(JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Jan;12(1):207-208.)*

Die prä-prozedurale Durchführung einer CTA zur Planung der TAVI ist eines der wichtigsten diagnostischen bildgebenden Verfahren und hat sich mittlerweile gegenüber der TEE im klinischen Alltag durchgesetzt (Jilaihawi et al. 2013). Neben der genauen Beurteilung der peripheren Zugangswege ist die Beurteilung der Aortenwurzel (Aortenannulus, Abstand der Koronarien, Sinus Valsalva) von zentraler Bedeutung (Blanke et al. 2019, Heinrich-Rothweiler et al. 2017). Ein großer Vorteil der CTA ist zudem die Beurteilung der Morphologie und der Verteilung von Verkalkungen. Obwohl man weiß, dass ein gewisser Verkalkungsgrad die Verankerung der Prothese im Bereich der nativen Aortenklappe begünstigt (Abramowitz et al. 2017), kann es bei zu starken Kalzifikationen zur Prothesendislokation, Prothesenmalposition, Anulusruptur, schwerer PVL oder Herzleitungsstörungen kommen (Barbanti et al. 2013, Maeno et al. 2017, Clavel et al. 2014). Ein weiteres Problem der CTA ist die erschwerte Quantifizierung der Kalzifikationen aufgrund unterschiedlicher Dichtewerte, bedingt durch intravaskuläres Kontrastmittel. In der hier publizierten Arbeit sollte unter Anwendung einer neuen Methodik zur Kalkbestimmung in der CTA der Einfluss der schweren LVOT Verkalkung ( $SCA_{LVOT}$ ) auf das Outcome bei Patienten nach TAVI mit BEV untersucht werden. Insgesamt wurden hierfür 587 konsekutive Patienten mit schwerer symptomatischer AS, die mittels BEV behandelt wurden, eingeschlossen (**Abbildung 6**). Hiervon erhielten 455 Patienten eine Sapien 3 und 132

Patienten eine Sapien XT-Prothese.

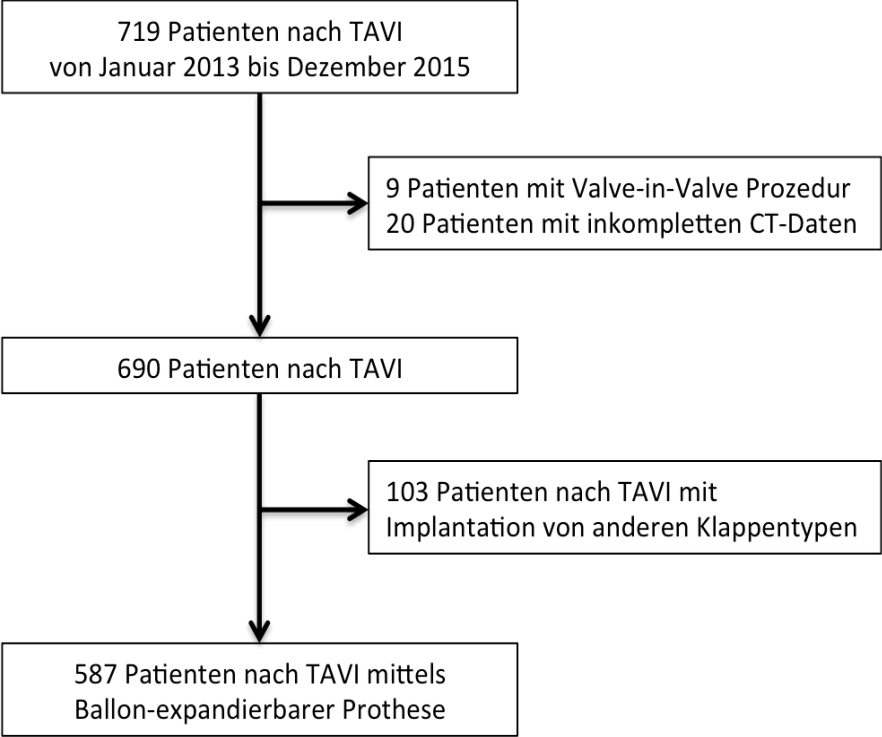
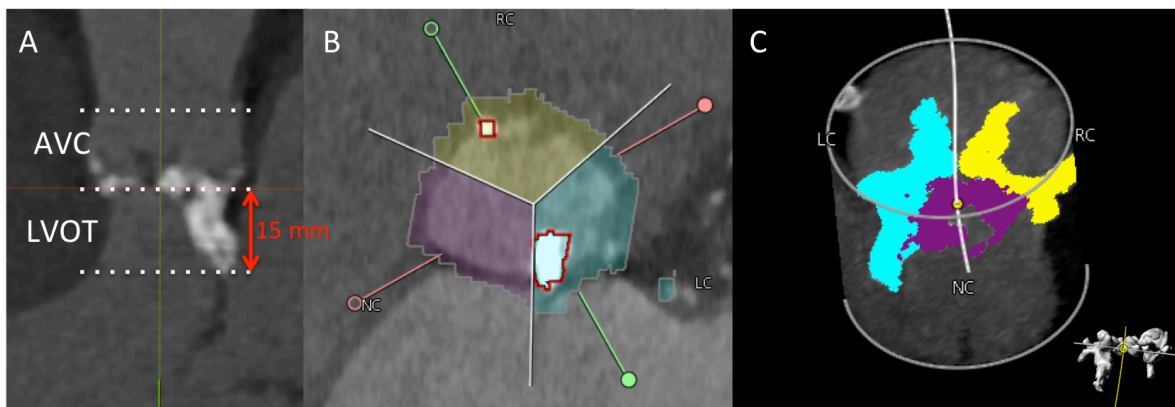


Abbildung 6. Studienpopulation

Der primäre Endpunkt war ein nicht hierarchischer kombinierter Endpunkt aus Mortalität, ZVEs, Prothesendislokation, Anulusruptur oder schwerer PVL innerhalb von 30 Tagen. Die hier neu entwickelte Methodik erlaubt, durch Anwendung eines individuellen Kalibrierungsfaktors, eine genaue Quantifizierung des Kalkvolumens im Bereich des LVOT. Hierfür wurden die prä-prozeduralen CTAs der TAVI Patienten analysiert. Die LVOT Region wurde definiert als die Region zwischen dem Anulus (basaler Ring) und 15 mm inferior in den linken Ventrikel (**Abbildung 7.**)

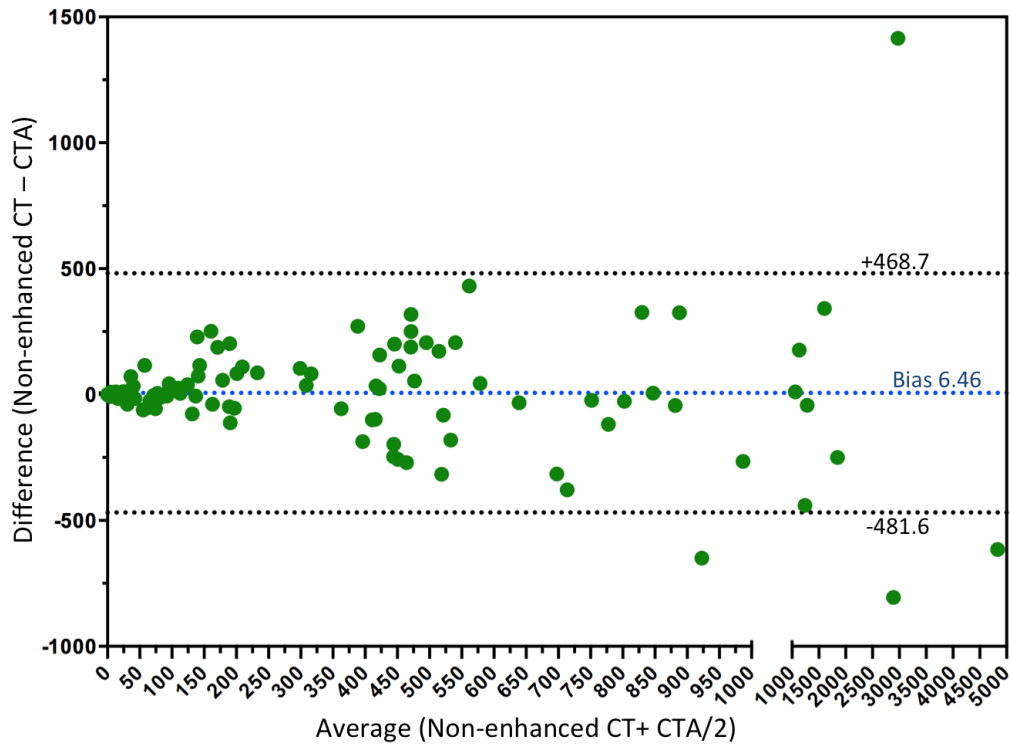


Der Standard der Kalkquantifizierung wird im klinischen Alltag in der nativen CT Untersuchung durchgeführt, da Kontrastmittel in den Gefäßen durch unterschiedliche Dichtewerte, den sogenannte Hounsfield Units (HU), die Bestimmung erschweren. In der vorliegenden Arbeit, wurde der optimale HU-Schwellenwert durch die Analyse von 110 Patienten die sowohl ein natives CT, als auch eine CTA erhielten, bestimmt. Zuerst wurde das Kalkvolumen in der nativen CT Untersuchung bestimmt. Anschließend wurde der durchschnittliche Dichtewert (HU) im Bereich der Aorta ascendens in den jeweiligen CTAs bestimmt. Für die Kalk-Quantifizierung in der CTA wurde ein Schwellenwert der jeweils individuellen Aortendichte + 100% der individuellen Dichte als optimaler HU Schwellenwert identifiziert, bei der die automatisierte Software das Kalkvolumen am genauesten interpretiert

hat. Unter Anwendung dieses Algorithmus konnte für jeden einzelnen Patienten ein individueller HU Schwellenwert, in Abhängigkeit der Kontrastmitteldichte in der Aorta ascendens, bestimmt werden. In dem Datensatz (n=110) wurde anschließend ein lineares Regressionsmodell in Abhängigkeit des individuellen Dichte-Schwellenwertes und des Quotienten zwischen Kalkvolumen in der CTA und Kalkvolumen im nativen CT angewendet. Die Regressionslinie zeigte ein Gefälle von -0.0003 und einen Schnittpunkt mit der Y-Achse bei 0.4065. Somit errechnet sich der Kalibrationsfaktor nach der folgenden Formel:

$$\text{Kalibrationsfaktor} = \frac{1}{(\text{individuelle HU Schwellenwert} \times \text{Gefälle}) + \text{Schnittpunkt Y-Achse}}$$

Die CTA Kalkvolumina, unter Anwendung des +100% Dichte Schwellenwertes über der intravaskulären Dichte, wurden dann mit dem Kalibrierungsfaktor multipliziert. Zur weiteren Validierung wurde dieser Ansatz in einer weiteren unabhängigen Kohorte von 100 TAVI Patienten validiert (**Abbildung 8**).

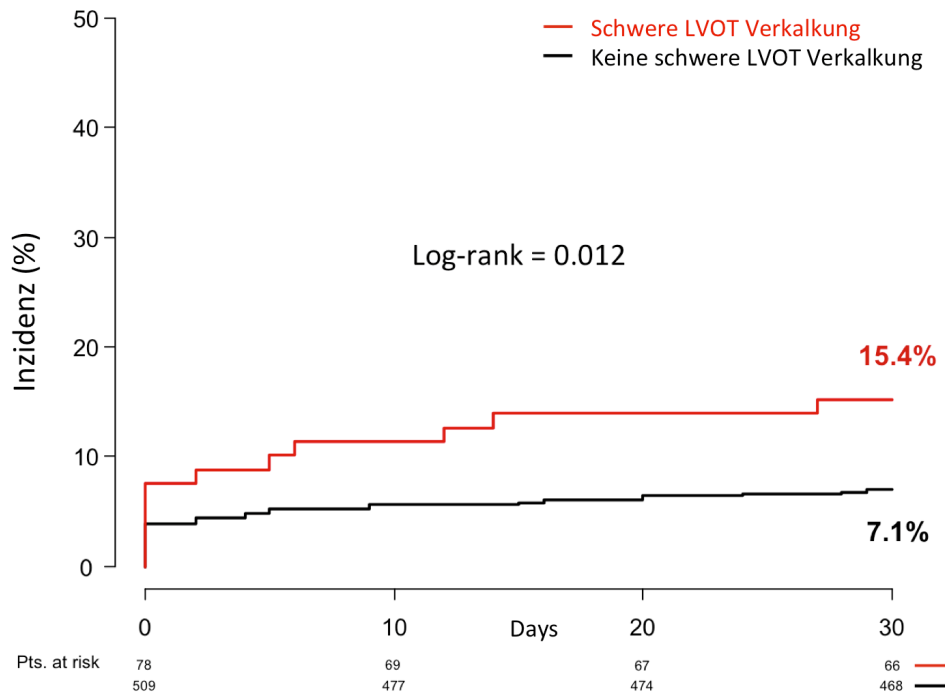


**Abbildung 8.** Bland-Altman Plot bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem gemessenen Kalkvolumen der nativen CT und den kalibrierten Kalkvolumen in der CTA

In der *receiveroperating curve* (ROC) Statistik konnte ein *cut-off* von 609 mm<sup>3</sup> Kalkvolumen als stärkster prädiktiver Wert hinsichtlich des kombinierten Endpunktes identifiziert werden.

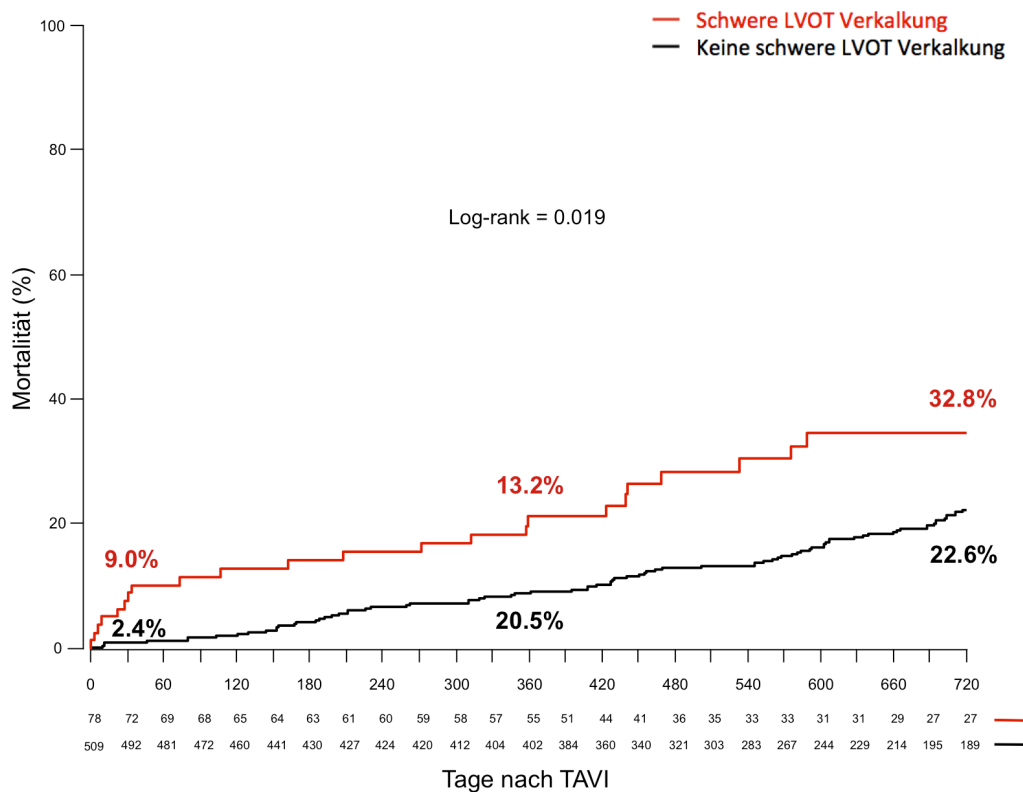
Das mittlere Alter der Population war 80.7±7.3, der durchschnittliche STS-score war 5.8±4.7 und 47.4% der Patienten waren Frauen. Von den insgesamt 578 Patienten, präsentierten sich 78 (13.3%) mit SCA<sub>LVOT</sub>. Der kombinierte klinische Endpunkt trat signifikant häufiger bei Patienten mit SCA<sub>LVOT</sub> im Vergleich zu NSCA<sub>LVOT</sub> auf (**Abbildung 9**).





**Abbildung 9.** Inzidenz des primären Endpunktes in Abhängigkeit der LVOT Verkalkung

Darüber hinaus zeigten Patienten mit  $SCA_{LVOT}$  eine höhere Inzidenz signifikanter post-TAVI PVL (2.4% versus 6.4%,  $p=0.046$ ) und zeigten auch im Kurz- und Langzeitverlauf (30-Tage und 2 Jahre) eine deutlich erhöhte Mortalität (2.4% vs. 9.0%,  $\log\text{-rank } p = 0.001$ ; 22.6% vs. 32.8%,  $\log\text{-rank } p = 0.019$ ) (**Abbildung 10.**). Wenn auch nicht signifikant, zeigte sich ein Trend zur höheren prozeduralen Erfolgsrate, wenn  $SCA_{LVOT}$  nicht vorhanden war (96.9% vs. 93.6%,  $p=0.14$ ). In der multivariaten Analyse konnte  $SCA_{LVOT}$  als unabhängiger Prädiktor für den 30 Tages kombinierten Endpunkt (HR: 2.44; 95% Konfidenzintervall [KI]: 1.26 to 4.73) und für die 2 Jahres Mortalität (HR: 1.86; 95% KI: 1.17 to 2.93) identifiziert werden.



**Abbildung 10.** Mortalität bis zu 2 Jahre nach TAVI in Abhängigkeit der LVOT Verkalkung

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Anwendung der neuen Kalibrationsmethode zur Kalkquantifizierung effektiv und akkurat ist. Die Inzidenz der  $SCA_{LVOT}$  bei Patienten mit hochgradiger AS ist relativ hoch (13.3%). Darüber hinaus haben Patienten mit  $SCA_{LVOT}$  ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten peri-prozeduraler Komplikationen und ein erhöhtes Risiko für Mortalität sowohl im Kurzzeit-, als auch im Langzeitverlauf, bis zu 2 Jahre nach TAVI. Hiermit konnte bestätigt werden, dass die prä-prozedurale CTA ein obligates bildgebendes Verfahren ist, welches neben der akkuraten Evaluation der anatomischen Verhältnisse auch Hoch-Risiko Patienten mit  $SCA_{LVOT}$  identifizieren kann.  $SCA_{LVOT}$  sollte daher bei der Risikostratifizierung vor TAVI als wesentlicher Prädiktor für das Outcome berücksichtigt werden. Die Ergebnisse wurden 2019 im *Journal of the American College of Cardiology Cardiovasc. Imaging* publiziert (Jochheim, et al. 2019).

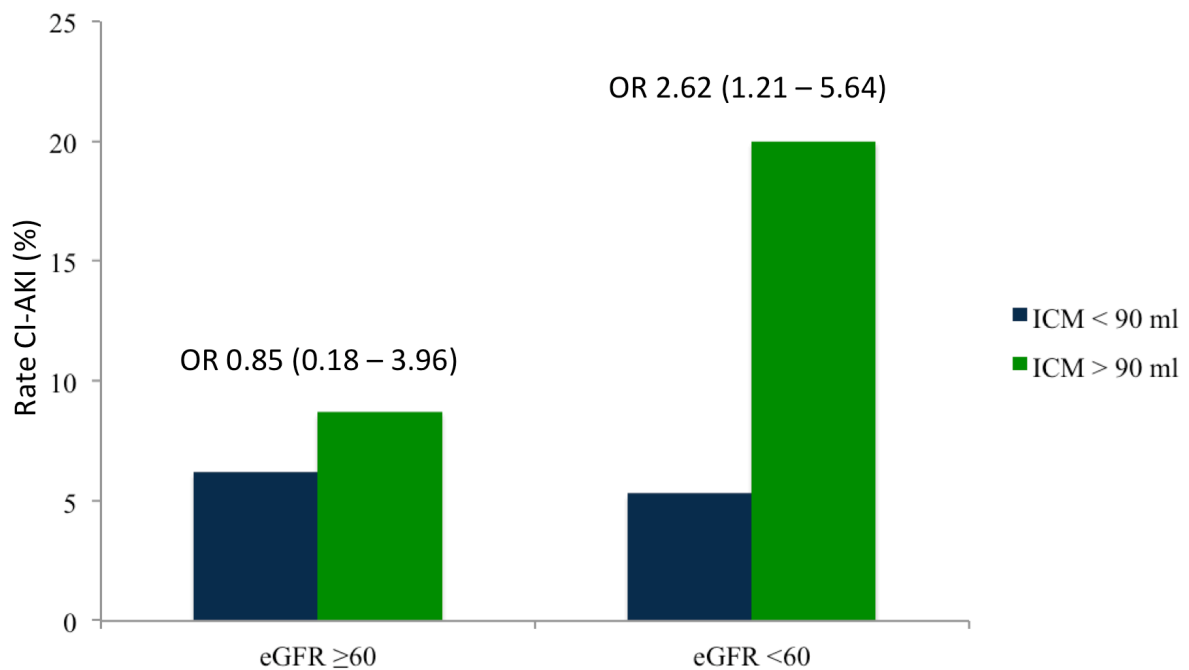
## 5.4.2 Inzidenz und Risikofaktoren des kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens nach CTA vor geplanter TAVI

*(Clin Radiol. 2014 Oct;69(10):1034-8.)*

Wie bereits unter Punkt 8.1 erläutert wurde, ist die Durchführung einer CTA vor TAVI ein zentrales bildgebendes Verfahren, das neben der Beurteilung der anatomischen Verhältnisse auch eine wichtige Rolle bei der Risikostratifizierung spielt. Nichtsdestotrotz erfordert eine CTA die intravenöse Gabe von jodhaltigem, potenziell nephrotoxischem Kontrastmittel, welches vor allem bei Risikopatienten Folgeschäden nach sich ziehen kann (McDonald et al. 2013). Patienten mit hochgradiger AS, die aufgrund der Begleiterkrankungen oder des zu hohen Alters nicht für einen konventionell operativen Klappenersatz in Frage kommen, bilden eine solche Risikogruppe (Gilard et al. 2012).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neben der Inzidenz auch mögliche Risikofaktoren eines kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (CI-AKI) zu untersuchen. Insgesamt wurden 361 Patienten mit prä-präprozeduraler CTA im klinischen Verlauf untersucht. CI-AKI wurde hierbei definiert als ein Serum Kreatinin Anstieg von  $\geq 25\%$  oder  $\geq 0.5$  mg/dl in mindestens einem gemessenen Wert oberhalb des Ausgangswertes (24 h vor der CTA) sowie 24, 48, und 72 Stunden nach CTA.

Von den 361 untersuchten Patienten hatten 38 (10.5%) ein CI-AKI. Verglichen zu Patienten ohne CI-AKI, hatten Patienten mit CI-AKI häufiger eine geringere Baseline eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, (81.6% versus 64.4%,  $p = 0.045$ ) und erhielten ein höheres Kontrastmittelvolumen (55.3% versus 39%,  $p = 0.057$ ). Es bestand eine signifikante Interaktion zwischen der Baseline eGFR und dem verabreichten Kontrastmittelvolumen ( $p < 0.001$  für Interaktion). Das Kontrastmittelvolumen  $> 90$  ml konnte als unabhängiger Prädiktor bei Patienten mit eGFR  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> für CI-AKI identifiziert werden (OR 2.62; 95% KI: 1.21-5.64) (**Abbildung 11.**).



**Abbildung 11.** Interaktion zwischen eGFR und Kontrastmittelvolumen und deren Einfluss auf die Häufigkeit von CI-AKI.

Hiermit konnte erstmalig ein erhöhtes Risiko für ein CI-AKI bei Patienten mit hochgradiger, symptomatischer AS beschrieben werden, welche für eine TAVI geplant waren. Die Inzidenz von 10.5% unterstreicht die Notwendigkeit der Volumenreduktion bei der intravenösen Gabe von Kontrastmittel insbesondere bei Risikopatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Die Arbeit wurde im Jahr 2014 im *Journal of Clinical Radiology* publiziert (Jochheim et al. 2014).

## 6. Zusammenfassung

Innerhalb der letzten Dekaden zeigte sich neben einer steigenden Prävalenz auch ein konstanter Anstieg der altersstandardisierten Sterbeziffer der Herzklappenerkrankungen in Deutschland (Deutscher Herzbericht 2017). Hierbei stellt die senile kalzifizierende AS eines der häufigsten Herzklappenvitien dar. Ab dem Beginn von Symptomen ist sie mit einer sehr schlechten Prognose assoziiert (Ross et al. 1968). Mittlerweile hat sich neben dem konventionellen chirurgischen Klappenersatz das TAVI Verfahren als eine zentrale Therapieoption etabliert. So sind im Jahr 2016 in Deutschland nahezu gleiche Fallzahlen beider Verfahren durchgeführt worden. Laut Daten einer großen Metaanalyse der größten randomisierten Studien, zeigte sich unabhängig des operativen Risikos eine Überlegenheit des TAVI Verfahrens gegenüber dem konventionellem Verfahren (Siontis et al. 2019). Diese Ergebnisse beruhen jedoch meist auf der Basis von Kurzzeitverläufen (1-2 Jahren). Bekanntermaßen werden beim TAVI Verfahren weiterhin ausschließlich Bioprothesen verwendet, deren Haltbarkeit im Langzeitverlauf gegenüber mechanischen Prothesen limitiert ist (Goldstone et al. 2017). Nichtsdestotrotz scheint es auch hinsichtlich der Haltbarkeit von Bioprothesen stark schwankende Verläufe zu geben.

Die Weiterentwicklung und Optimierung von Bioprothesen ist daher ein zentraler Aspekt um die Haltbarkeit zukünftig zu verlängern. Mittlerweile hat sich die dritte Generation der BEV (SAPIEN 3) als eine der meist angewendeten Prothesen weltweit etabliert. Ein wichtiger Grund dafür ist zum einen die hervorragende klinische Performance, aber auch eine hervorragende post-prozedurale Hämodynamik der Prothese. In dem größten *head-to-head* Vergleich der zweiten mit der dritten Generation BEV, konnten wir die hämodynamische Überlegenheit der neusten Generation BEV nochmals untermauern (Jochheim et al. 2015). Sowohl eine Reduktion der signifikanten PVL als auch eine Reduktion von

Blutungskomplikationen konnte hiermit gezeigt werden. Neben der interventionellen Therapie der nativen AS konnten wir eine neue, innovative Behandlungsstrategie degenerierter Prothesen in Mitralposition mittels BEV der dritten Generation über eine transseptale Implantation demonstrieren (Jochheim et al. 2015). Somit konnten auch neue Behandlungsoptionen und Möglichkeiten dieser Systeme beschrieben werden. Die Identifikation der frühen oder späten Degeneration bleibt weiterhin Bestandteil aktueller Forschungen. Ein möglicher Grund der frühen Degeneration der TAVI-Prothesen ist die Klappen-Thrombose. Wenn auch die Inzidenz der Klappenthrombosen in der Literatur deutlich schwankt (Chakravarty et al. 2017, Hansson et al. 2016), so konnten wir zeigen, dass möglicherweise auch zusätzliche Manipulationen, wie z.B. die Prothesen Postdilatation, diesen Prozess beeinflussen könnten. Hierbei war die Postdilatation mit einem zweifach erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse vier Jahre nach TAVI assoziiert (Jochheim et al. 2017). Das Ergebnis der hier publizierten Arbeit untermauert zudem die Hypothese einer komplexen, multifaktoriellen Genese später ischämischer Ereignisse.

Neue Strategien zur Prävention ischämischer Ereignisse fokussieren sich aktuell auf den Einsatz von Protektions-Systemen, welche als mechanischen Filter die Embolisation von Partikeln, Thromben oder Kalk verhindern sollen. Bis zu 75% der Patienten nach TAVI weisen MRT-morphologisch Läsionen auf, die den Einsatz dieser Systeme unterstützt (Daneault et al. 2011). Dennoch existieren widersprüchliche Daten hinsichtlich der Effektivität einer Reduktion klinisch relevanter ischämischer Ereignisse (Kapadia et al. 2017, Haussig et al. 2016). Daher bleibt der Nutzen dieser Systeme weiterhin fraglich.

Die Prävention ischämischer Ereignisse durch die richtige Wahl der OAK ist aufgrund Ermangelung randomisierter Daten weiterhin unklar. Wir konnten erstmalig in der bislang größten Analyse demonstrieren, dass die Anwendung der NOACs im Vergleich zu den VKAs bei Patienten mit Vorhofflimmern mit einem erhöhten Risiko ischämischer Ereignisse ein Jahr nach TAVI assoziiert ist, wohingegen sich keine Unterschiede hinsichtlich Blutungsraten

zeigten (Jochheim et al. 2019). Diese Ergebnisse sind wegweisend für die zukünftige Therapie der Patienten nach TAVI und könnten dazu beitragen, das Risiko ischämischer Ereignisse zu reduzieren. Weitere randomisierten Daten werden hier wegweisende Einblicke in die optimale antithrombotische Begleitmedikation geben können (Van Mieghem et al. 2018, Collet et al. 2018).

Einen wichtigen Stellenwert bei der prä-prozeduralen Risikostratifizierung hat mittlerweile die kontrastmittel-gestützte CTA erlangt. Wir konnten in einem ersten Projekt eine eigene Kalibrierungs-Methodik zur genauen Kalkquantifizierung in der CTA entwickeln, die im Anschluss in einer großen Kohorte validiert wurde. Hierbei wurde die schwere Verkalkung im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes als wichtiger Prädiktor peri-prozeduraler Komplikationen und Mortalität identifiziert (Jochheim et al. 2019). Eine anknüpfende, zuletzt publizierte Arbeit von uns, konnte zudem zeigen, dass durch die Anwendung der gleichen Methodik die  $SCA_{LVOT}$  auch ein starker Prädiktor für den prozeduralen Erfolg darstellt (Jochheim et al. 2019). Diese Ergebnisse tragen weiter dazu bei, die prä-prozedurale CTA als eines der wichtigsten bildgebendem Verfahren zur Risikostratifizierung zu bestätigen. Nichtsdestotrotz ist die CTA durch die intravenöse Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel auch mit einem erhöhten Risiko für das akute Nierenversagen verbunden. Insbesondere Patienten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, sind hier maßgeblich gefährdet (Jochheim et al. 2014). Eine weitere Reduktion der Kontrastmittelmenge zusammen mit weiteren technischen Verbesserungen der CT-Geräte wird zukünftig dieses Risiko weiter minimieren können.

Zusammenfassend konnten durch die publizierten Ergebnisse dieser kumulativen Habilitationsschrift neben neuen Risikofaktoren auch optimierte Behandlungsstrategien der hochgradigen AS aufgezeigt werden, wodurch die Therapie des TAVI Verfahrens weiter verbessert werden konnte.

## 7. Perspektiven und zukünftige Entwicklungen

Die Zahl der TAVI Prozeduren wird innerhalb der nächsten Dekaden weiter stark zunehmen. In vielen Ländern stellen jedoch weiterhin die hohen Kosten zusammen mit der unterentwickelten Infrastruktur eine wesentliche Limitation für die globale Verfügbarkeit eines TAVI Programms dar. Trotz einer wesentlichen Vereinfachung der Prozedur, ist die kontinuierliche Aufrechterhaltung einer hohen Qualität durch Verbesserung der Ausbildungsprogramme innerhalb der Klappenzentren von zentraler Bedeutung. Durch die Revolutionierung, Erfahrung der Operateure sowie der Prozessoptimierung konnte bereits eine signifikante Reduktion der peri-operativen Mortalität und der schweren Komplikationen erreicht werden.

Der Übergang hin zu Niedrig-risiko Patienten stellt eine der größten Herausforderung im Bereich der interventionellen Klappentherapie dar. Die Effektivität konnte bereits bei Niedrig-Risiko-Patienten im Kurzzeitverlauf demonstriert werden. Dennoch verbleiben offene Fragen, die durch intensivierete Forschung beantwortet werden müssen. Die Prothesen müssen eine äquivalente Haltbarkeit gegenüber chirurgischen Prothesen demonstrieren und die Prozesse der Degeneration müssen besser verstanden werden. Zusätzlich müssen alternative Therapieoption und präventive Strategien hinsichtlich des Auftretens der schweren Klappen Degeneration entwickelt werden. Die Entwicklung von innovativen Klappenprothesen, insbesondere zur Therapie von schwierigen Anatomien wie beispielsweise einer bikuspiden Aortenklappe, müssen verbessert werden. Es bleibt ebenfalls unklar, welche Patienten-subgruppen von einer dualen Plättchenhemmung und/oder oralen Antikoagulation zukünftig profitieren werden. Zuletzt ist die Reduktion der Schrittmacherraten bei gleichzeitiger Reduktion des Risikos für eine PVL eine weitere große Herausforderung, die bewältigt werden muss, bevor die TAVI auch bei jüngeren Patienten angewendet werden kann.



## 8. Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, M., J. Mehilli, C. Frerker, F. J. Neumann, T. Kurz, R. Tölg, D. Zachow, E. Guerra, S. Massberg, U. Schäfer, M. El-Mawardy, G. Richardt, and CHOICE investigators. 2014. "Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial." *JAMA* 311 (15):1503-14.

Abramowitz, Y., H. Jilaihawi, P. Pibarot, T. Chakravarty, M. Kashif, Y. Kazuno, Y. Maeno, H. Kawamori, G. Mangat, J. Friedman, W. Cheng, and R. R. Makkar. 2017. "Severe aortic stenosis with low aortic valve calcification: characteristics and outcome following transcatheter aortic valve implantation." *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 18 (6):639-647.

Athappan, G., E. Patvardhan, E. M. Tuzcu, L. G. Svensson, P. A. Lemos, C. Fraccaro, G. Tarantini, J. M. Sinning, G. Nickenig, D. Capodanno, C. Tamburino, A. Latib, A. Colombo, and S. R. Kapadia. 2013. "Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature." *J Am Coll Cardiol* 61 (15):1585-95.

Barbanti, M., T. H. Yang, J. Rodès Cabau, C. Tamburino, D. A. Wood, H. Jilaihawi, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, R. K. Binder, G. Nguyen, M. Freeman, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurtvich, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. S. de Brito, S. Kodali, B. L. Norgaard, N. C. Hansson, G. Pache, S. J. Canovas, H. Zhang, M. B. Leon, J. G. Webb, and J. Leipsic. 2013. "Anatomical and procedural features associated with aortic root rupture during balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." *Circulation* 128 (3):244-53.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. R. Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjögren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, and J. L. Zamorano. 2017. "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)." *Eur Heart J*.

Baumgartner, H., V. Falk, J. J. Bax, M. De Bonis, C. Hamm, P. J. Holm, B. Iung, P. Lancellotti, E. Lansac, D. Rodriguez Muñoz, R. Rosenhek, J. Sjögren, P. Tornos Mas, A. Vahanian, T. Walther, O. Wendler, S. Windecker, J. L. Zamorano, and ESC Scientific Document Group. 2017. "2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." *Eur Heart J* 38 (36):2739-2791.

Blanke, P., J. R. Weir-McCall, S. Achenbach, V. Delgado, J. Hausleiter, H. Jilaihawi, M. Marwan, B. L. Norgaard, N. Piazza, P. Schoenhagen, and J. A. Leipsic. 2019. "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* 13 (1):1-20.

Chakravarty, T., L. Søndergaard, J. Friedman, O. De Backer, D. Berman, K. F. Kofoed, H. Jilaihawi, T. Shiota, Y. Abramowitz, T. H. Jørgensen, T. Rami, S. Israr, G. Fontana, M. de Knegt, A. Fuchs, P. Lyden, A. Trento, D. L. Bhatt, M. B. Leon, R. R. Makkar, RESOLVE, and SAVORY Investigators. 2017. "Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study." *Lancet* 389 (10087):2383-2392.

Chiarito, M., D. Cao, F. Cannata, C. Godino, C. Lodigiani, G. Ferrante, R. D. Lopes, J. H. Alexander, B. Reimers, G. Condorelli, and G. G. Stefanini. 2018. "Direct Oral Anticoagulants in Addition to Antiplatelet Therapy for Secondary Prevention After Acute Coronary Syndromes: A Systematic Review and Meta-analysis." *JAMA Cardiol* 3 (3):234-241.

Clavel, M. A., P. Pibarot, D. Messika-Zeitoun, R. Capoulade, J. Malouf, S. Aggarwal, P. A. Araoz, H. I. Michelena, C. Cueff, E. Larose, J. D. Miller, A. Vahanian, and M. Enriquez-Sarano. 2014. "Impact of aortic valve calcification, as measured by MDCT, on survival in patients with aortic stenosis: results of an international registry study." *J Am Coll Cardiol* 64 (12):1202-13.

Collet, J. P., S. Berti, A. Cequier, E. Van Belle, T. Lefevre, P. Leprince, F. J. Neumann, E. Vicaut, and G. Montalescot. 2018. "Oral anti-Xa anticoagulation after trans-aortic valve implantation for aortic stenosis: The randomized ATLANTIS trial." *Am Heart J* 200:44-50.

Daneault, B., A. J. Kirtane, S. K. Kodali, M. R. Williams, P. Genereux, G. R. Reiss, C. R. Smith, J. W. Moses, and M. B. Leon. 2011. "Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review." *J Am Coll Cardiol* 58 (21):2143-50.

Dvir, D., J. G. Webb, S. Bleiziffer, M. Pasic, R. Waksman, S. Kodali, M. Barbanti, A. Latib, U. Schaefer, J. Rodés-Cabau, H. Treede, N. Piazza, D. Hildick-Smith, D. Himbert, T. Walther, C. Hengstenberg, H. Nissen, R. Bekeredjian, P. Presbitero, E. Ferrari, A. Segev, A. de Weger, S. Windecker, N. E. Moat, M. Napodano, M. Wilbring, A. G. Cerillo, S. Brecker, D. Tchetché, T. Lefèvre, F. De Marco, C. Fiorina, A. S. Petronio, R. C. Teles, L. Testa, J. C. Laborde, M. B. Leon, R. Kornowski, and Valve-in-Valve International Data Registry Investigators. 2014. "Transcatheter aortic valve implantation in failed bioprosthetic surgical valves." *JAMA* 312 (2):162-70.

Eikelboom, J. W., S. J. Connolly, M. Brueckmann, C. B. Granger, A. P. Kappetein, M. J. Mack, J. Blatchford, K. Devenny, J. Friedman, K. Guiver, R. Harper, Y. Khder, M. T. Lobmeyer, H. Maas, J. U. Voigt, M. L. Simoons, F. Van de Werf, and RE-ALIGN Investigators. 2013. "Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves." *N Engl J Med* 369 (13):1206-14.

Gilard, M., H. Eltchaninoff, B. Iung, P. Donzeau-Gouge, K. Chevreul, J. Fajadet, P. Leprince, A. Leguerrier, M. Lievre, A. Prat, E. Teiger, T. Lefevre, D. Himbert, D. Tchetché, D. Carrié, B. Albat, A. Cribier, G. Rioufol, A. Sudre, D. Blanchard, F. Collet, P. Dos Santos, N. Meneveau, A. Tirouvanziam, C. Caussin, P. Guyon, J. Bosch, H. Le Breton, F. Collart, R. Houel, S. Delpine, G. Souteyrand, X. Favereau, P. Ohlmann, V. Doisy, G. Grollier, A. Gommeaux, J. P. Claudel, F. Bourlon, B. Bertrand, E. Van Belle, M. Laskar, and FRANCE 2 Investigators. 2012. "Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients." *N Engl J Med* 366 (18):1705-15.

Goldstone, A. B., P. Chiu, M. Baiocchi, B. Lingala, W. L. Patrick, M. P. Fischbein, and Y. J. Woo. 2017. "Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement." *N Engl J Med* 377 (19):1847-1857.

Granger, C. B., J. H. Alexander, J. J. McMurray, R. D. Lopes, E. M. Hylek, M. Hanna, H. R. Al-Khalidi, J. Ansell, D. Atar, A. Avezum, M. C. Bahit, R. Diaz, J. D. Easton, J. A. Ezekowitz, G. Flaker, D. Garcia, M. Ghalib, B. J. Gersh, S. Golitsyn, S. Goto, A. G. Hermosillo, S. H. Hohnloser, J. Horowitz, P. Mohan, P. Jansky, B. S. Lewis, J. L. Lopez-Sendon, P. Pais, A. Parkhomenko, F. W. Verheugt, J. Zhu, L. Wallentin, and ARISTOTLE Committees and Investigators. 2011. "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med* 365 (11):981-92.

Hansson, N. C., E. L. Grove, H. R. Andersen, J. Leipsic, O. N. Mathiassen, J. M. Jensen, K. T. Jensen, P. Blanke, T. Leetmaa, M. Tang, L. R. Krusell, K. E. Klaaborg, E. H. Christiansen, K. Terp, C. J. Terkelsen, S. H. Poulsen, J. Webb, H. E. Bøtker, and B. L. Nørgaard. 2016. "Transcatheter Aortic Valve Thrombosis: Incidence, Predisposing Factors, and Clinical Implications." *J Am Coll Cardiol* 68 (19):2059-2069.

Hansson, N. C., B. L. Nørgaard, M. Barbanti, N. E. Nielsen, T. H. Yang, C. Tamburino, D. Dvir, H. Jilaihawi, P. Blanke, R. R. Makkar, A. Latib, A. Colombo, G. Tarantini, R. Raju, D. Wood, H. R. Andersen, H. B. Ribeiro, S. Kapadia, J. Min, G. Feuchtner, R. Gurvitch, F. Alqoofi, M. Pelletier, G. P. Ussia, M. Napodano, F. Sandoli de Brito, S. Kodali, G. Pache, S. J. Canovas, A. Berger, D. Murphy, L. G. Svensson, J. Rodés-Cabau, M. B. Leon, J. G. Webb, and J. Leipsic. 2015. "The impact of calcium volume and distribution in aortic root injury related to balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement." *J Cardiovasc Comput Tomogr* 9 (5):382-92.

Hart, R. G., O. Benavente, R. McBride, and L. A. Pearce. 1999. "Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis." *Ann Intern Med* 131 (7):492-501.

Haussig, S., N. Mangner, M. G. Dwyer, L. Lehmkuhl, C. Lücke, F. Woitek, D. M. Holzhey, F. W. Mohr, M. Gutberlet, R. Zivadinov, G. Schuler, and A. Linke. 2016. "Effect of a Cerebral Protection Device on Brain Lesions Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Severe Aortic Stenosis: The CLEAN-TAVI Randomized Clinical Trial." *JAMA* 316 (6):592-601.

Hein-Rothweiler, R., D. Jochheim, K. Rizas, A. Egger, H. Theiss, A. Bauer, S. Massberg, and J. Mehilli. 2017. "Aortic annulus to left coronary distance as a predictor for persistent left bundle branch block after TAVI." *Catheter Cardiovasc Interv* 89 (4):E162-E168.

Jilaihawi, H., N. Doctor, M. Kashif, T. Chakravarty, A. Rafique, M. Makar, A. Furugen, M. Nakamura, J. Mirocha, M. Gheorghiu, J. Stegic, K. Okuyama, D. J. Sullivan, R. Siegel, J. K. Min, S. V. Gurudevan, G. P. Fontana, W. Cheng, G. Friede, T. Shiota, and R. R. Makkar. 2013. "Aortic annular sizing for transcatheter aortic valve replacement using cross-sectional 3-dimensional transesophageal echocardiography." *J Am Coll Cardiol* 61 (9):908-16.

Jochheim, D., M. Abdel-Wahab, J. Mehilli, J. Ellert, N. Wübken-Kleinfeld, M. El-Mawardy, J. Pache, S. Massberg, A. Kastrati, and G. Richardt. 2015. "Significant aortic regurgitation after transfemoral aortic valve implantation: patients' gender as independent risk factor." *Minerva Cardioangiol* 63 (5):371-9.

Jochheim, D., M. Barbanti, G. Capretti, G. G. Stefanini, A. Hapfelmeier, M. Zadrozny, M. Baquet, J. Fischer, H. Theiss, D. Todaro, A. Chieffo, P. Presbitero, A. Colombo, S. Massberg, C. Tamburino, and J. Mehilli. 2019. "Oral Anticoagulant Type and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv. in Press*

Jochheim, D., S. Deseive, B. Bischoff, M. Zadrozny, S. Hausleiter, M. Baquet, C. Tesche, H. Theiss, C. Hagl, S. Massberg, J. Mehilli, and J. Hausleiter. 2019. "Severe Left Ventricular Outflow Tract Calcification Is Associated With Poor Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Imaging* 12 (1):207-208.

Jochheim, D., S. Deseive, S. Gschwendtner, B. Bischoff, S. Jochheim, S. Hausleiter, M. Zadrozny, M. Baquet, C. Tesche, S. Massberg, J. Mehilli, and J. Hausleiter. 2019. "Impact of severe left ventricular outflow tract calcification on device failure and short-term mortality in patients undergoing TAVI." *J Cardiovasc Comput Tomogr. in Press*

Jochheim, D., A. Khandoga, A. Bauer, M. Baquet, H. Theiss, J. Schenzle, J. Hausleiter, S. Massberg, and J. Mehilli. 2015. "Transseptal Transcatheter Implantation of a Third-Generation Balloon-Expandable Valve in Degenerated Mitral Bioprosthesis." *JACC Cardiovasc Interv* 8 (14):e241-3.

Jochheim, D., V. S. Schneider, F. Schwarz, C. Kupatt, P. Lange, M. Reiser, S. Massberg, J. L. Gutiérrez-Chico, J. Mehilli, and H. C. Becker. 2014. "Contrast-induced acute kidney injury after computed tomography prior to transcatheter aortic valve implantation." *Clin Radiol* 69 (10):1034-8.

Jochheim, D., M. Zadrozny, I. Ricard, T. M. Sadry, H. Theiss, M. Baquet, F. Schwarz, A. Bauer, A. Khandoga, S. Sadoni, M. Pichlmaier, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg, and J. Mehilli. 2017. "Predictors of cerebrovascular events at mid-term after transcatheter aortic valve implantation - Results from EVERY-TAVI registry." *Int J Cardiol* 244:106-111.

Jochheim, D., M. Zadrozny, H. Theiss, M. Baquet, F. Maimer-Rodrigues, A. Bauer, P. Lange, M. Greif, C. Kupatt, J. Hausleiter, C. Hagl, S. Massberg, and J. Mehilli. 2015. "Aortic regurgitation with second versus third-generation balloon-expandable prostheses in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." *EuroIntervention* 11 (2):214-20.

Jose, J., D. S. Sulimov, M. El-Mawardy, T. Sato, A. Allali, E. W. Holy, B. Becker, M. Landt, J. Kebernik, B. Schwarz, G. Richardt, and M. Abdel-Wahab. 2017. "Clinical Bioprosthetic Heart Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Incidence, Characteristics, and Treatment Outcomes." *JACC Cardiovasc Interv* 10 (7):686-697.

Kapadia, S. R., S. Kodali, R. Makkar, R. Mehran, R. M. Lazar, R. Zivadinov, M. G. Dwyer, H. Jilaihawi, R. Virmani, S. Anwaruddin, V. H. Thourani, T. Nazif, N. Mangner, F. Woitek, A. Krishnaswamy, S. Mick, T. Chakravarty, M. Nakamura, J. M. McCabe, L. Satler, A. Zajarias, W. Y. Szeto, L. Svensson, M. C. Alu, R. M. White, C. Kraemer, A. Parhizgar, M. B. Leon, A. Linke, and SENTINEL Trial Investigators. 2017. "Protection Against Cerebral Embolism During Transcatheter Aortic Valve Replacement." *J Am Coll Cardiol* 69 (4):367-377.

Kodali, S. K., M. R. Williams, C. R. Smith, L. G. Svensson, J. G. Webb, R. R. Makkar, G. P. Fontana, T. M. Dewey, V. H. Thourani, A. D. Pichard, M. Fischbein, W. Y. Szeto, S. Lim, K. L. Greason, P. S. Teirstein, S. C. Malaisrie, P. S. Douglas, R. T. Hahn, B. Whisenant, A. Zajarias, D. Wang, J. J. Akin, W. N. Anderson, M. B. Leon, and PARTNER Trial Investigators. 2012. "Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement." *N Engl J Med* 366 (18):1686-95.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. J. Mack, R. R. Makkar, L. G. Svensson, S. K. Kodali, V. H. Thourani, E. M. Tuzcu, D. C. Miller, H. C. Herrmann, D. Doshi, D. J. Cohen, A. D. Pichard, S. Kapadia, T. Dewey, V. Babaliaros, W. Y. Szeto, M. R. Williams, D. Kereiakes, A. Zajarias, K. L. Greason, B. K. Whisenant, R. W. Hodson, J. W. Moses, A. Trento, D. L. Brown, W. F. Fearon, P. Pibarot, R. T. Hahn, W. A. Jaber, W. N. Anderson, M. C. Alu, J. G. Webb, and PARTNER 2 Investigators. 2016. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 374 (17):1609-20.

Mack, M. J., M. B. Leon, V. H. Thourani, R. Makkar, S. K. Kodali, M. Russo, S. R. Kapadia, S. C. Malaisrie, D. J. Cohen, P. Pibarot, J. Leipsic, R. T. Hahn, P. Blanke, M. R. Williams, J. M. McCabe, D. L. Brown, V. Babaliaros, S. Goldman, W. Y. Szeto, P. Genereux, A. Pershad, S. J. Pocock, M. C. Alu, J. G. Webb, C. R. Smith, and PARTNER 3 Investigators. 2019. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." *N Engl J Med* 380 (18):1695-1705.

Maeno, Y., Y. Abramowitz, H. Jilaihawi, S. Israr, S. Yoon, R. P. Sharma, Y. Kazuno, H. Kawamori, M. Miyasaka, T. Rami, G. Mangat, N. Takahashi, K. Okuyama, M. Kashif, T. Chakravarty, M. Nakamura, W. Cheng, and R. R. Makkar. 2017. "Optimal sizing for SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in patients with or without left ventricular outflow

tract calcification." *EuroIntervention* 12 (18):e2177-e2185.

McDonald, J. S., R. J. McDonald, J. Comin, E. E. Williamson, R. W. Katzberg, M. H. Murad, and D. F. Kallmes. 2013. "Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis." *Radiology* 267 (1):119-28.

Mehilli, J., D. Jochheim, M. Abdel-Wahab, K. D. Rizas, H. Theiss, N. Spenkuch, M. Zadrozny, M. Baquet, M. El-Mawardy, T. Sato, P. Lange, C. Kuppatt, M. Greif, J. Hausleiter, A. Bauer, F. Schwarz, M. Pichlmaier, C. Hagl, G. Richardt, and S. Massberg. 2016. "One-year outcomes with two suture-mediated closure devices to achieve access-site haemostasis following transfemoral transcatheter aortic valve implantation." *EuroIntervention* 12 (10):1298-1304.

Nishimura, R. A., C. M. Otto, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, L. A. Fleisher, H. Jneid, M. J. Mack, C. J. McLeod, P. T. O'Gara, V. H. Rigolin, T. M. Sundt, and A. Thompson. 2017. "2017 AHA/ACC Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines." *Circulation* 135 (25):e1159-e1195.

Nkomo, V. T., J. M. Gardin, T. N. Skelton, J. S. Gottdiener, C. G. Scott, and M. Enriquez-Sarano. 2006. "Burden of valvular heart diseases: a population-based study." *Lancet* 368 (9540):1005-11.

Nombela-Franco, L., J. G. Webb, P. P. de Jaegere, S. Toggweiler, R. J. Nuis, A. E. Dager, I. J. Amat-Santos, A. Cheung, J. Ye, R. K. Binder, R. M. van der Boon, N. Van Mieghem, L. M. Benitez, S. Pérez, J. Lopez, J. A. San Roman, D. Doyle, R. Delarochellière, M. Urena, J. Leipsic, E. Dumont, and J. Rodés-Cabau. 2012. "Timing, predictive factors, and prognostic value of cerebrovascular events in a large cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve implantation." *Circulation* 126 (25):3041-53.

Otto, C. M., and B. Prendergast. 2014. "Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction." *N Engl J Med* 371 (8):744-56.

Overtchouk, P., P. Guedeney, S. Rouanet, J. P. Verhoye, T. Lefevre, E. Van Belle, H. Eltchaninoff, M. Gilard, P. Leprince, B. Iung, O. Barthelemy, H. Le Breton, G. Souteyrand, E. Vicaut, G. Montalescot, and J. P. Collet. 2019. "Long-Term Mortality and Early Valve Dysfunction According to Anticoagulation Use: The FRANCE TAVI Registry." *J Am Coll Cardiol* 73 (1):13-21.

Reardon, M. J., N. M. Van Mieghem, J. J. Popma, N. S. Kleiman, L. Søndergaard, M. Mumtaz, D. H. Adams, G. M. Deeb, B. Maini, H. Gada, S. Chetcuti, T. Gleason, J. Heiser, R. Lange, W. Merhi, J. K. Oh, P. S. Olsen, N. Piazza, M. Williams, S. Windecker, S. J. Yakubov, E. Grube, R. Makkar, J. S. Lee, J. Conte, E. Vang, H. Nguyen, Y. Chang, A. S. Mugglin, P. W. Serruys, A. P. Kappetein, and SURTAVI Investigators. 2017. "Surgical or

Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *N Engl J Med* 376 (14):1321-1331.

Rodés-Cabau, J., J. B. Masson, R. C. Welsh, B. Garcia Del Blanco, M. Pelletier, J. G. Webb, F. Al-Qoofi, P. Généreux, G. Maluenda, M. Thoenes, J. M. Paradis, C. Chamandi, V. Serra, E. Dumont, and M. Côté. 2017. "Aspirin Versus Aspirin Plus Clopidogrel as Antithrombotic Treatment Following Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Balloon-Expandable Valve: The ARTE (Aspirin Versus Aspirin + Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation) Randomized Clinical Trial." *JACC Cardiovasc Interv* 10 (13):1357-1365.

Ross, J., and E. Braunwald. 1968. "Aortic stenosis." *Circulation* 38 (1 Suppl):61-7.

Ruff, C. T., R. P. Giugliano, E. Braunwald, E. B. Hoffman, N. Deenadayalu, M. D. Ezekowitz, A. J. Camm, J. I. Weitz, B. S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita, and E. M. Antman. 2014. "Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials." *Lancet* 383 (9921):955-62.

Seeger, J., B. Gonska, C. Rodewald, W. Rottbauer, and J. Wöhrle. 2017. "Apixaban in Patients With Atrial Fibrillation After Transfemoral Aortic Valve Replacement." *JACC Cardiovasc Interv* 10 (1):66-74.

Shendre, A., G. M. Parmar, C. Dillon, T. M. Beasley, and N. A. Limdi. 2018. "Influence of Age on Warfarin Dose, Anticoagulation Control, and Risk of Hemorrhage." *Pharmacotherapy* 38 (6):588-596.

Siontis, G. C. M., P. Overtchouk, T. J. Cahill, T. Modine, B. Prendergast, F. Praz, T. Pilgrim, T. Petrinic, A. Nikolakopoulou, G. Salanti, L. Søndergaard, S. Verma, P. Jüni, and S. Windecker. 2019. "Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of symptomatic severe aortic stenosis: an updated meta-analysis." *Eur Heart J*.

Tarantini, G., M. Mojoli, M. Urena, and A. Vahanian. 2017. "Atrial fibrillation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: epidemiology, timing, predictors, and outcome." *Eur Heart J* 38 (17):1285-1293. doi: 10.1093/eurheartj/ehw456.

Turpie, A. G. 2008. "New oral anticoagulants in atrial fibrillation." *Eur Heart J* 29 (2):155-65.

Van Mieghem, N. M., M. E. Schipper, E. Ladich, E. Faqiri, R. van der Boon, A. Randjgari, C. Schultz, A. Moelker, R. J. van Geuns, F. Otsuka, P. W. Serruys, R. Virmani, and P. P. de Jaegere. 2013. "Histopathology of embolic debris captured during transcatheter aortic valve replacement." *Circulation* 127 (22):2194-201.

Van Mieghem, N. M., M. Unverdorben, M. Valgimigli, R. Mehran, E. Boersma, U. Baber, C. Hengstenberg, M. Shi, C. Chen, S. Saito, R. Veltkamp, P. Vranckx, and G. D. Dangas. 2018. "Edoxaban Versus standard of care and their effects on clinical outcomes in patients having undergone Transcatheter Aortic Valve Implantation in Atrial Fibrillation-Rationale and design of the ENVISAGE-TAVI AF trial." *Am Heart J* 205:63-69.

van Rosendael, P. J., V. Delgado, and J. J. Bax. 2018. "Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review." *Eur Heart J* 39 (21):2003-2013.



## **9. Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich zuallererst bei Frau Prof. Julinda Mehilli die mich während meiner gesamten Ausbildungszeit als Assistenzarzt unterstützt und motiviert hat. Ohne ihre hervorragenden Ideen, den stets professionellen Input sowie den kritischen Fragen wäre diese Arbeit nicht in diesem Zeitraum entstanden.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Steffen Massberg, Direktor der medizinischen Klinik und Poliklinik I, der es mir ermöglicht hat meine Forschungsarbeiten mit dem dazugehörigen Freiraum an seiner Klinik durchzuführen und der mir stets mit gutem Rat zur Seite stand.

Von ganzem Herzen bedanke ich mich vor allem auch bei meiner Frau Leonie und meiner Tochter Carlotta die mir immer den Rücken freigehalten haben wenn die Abende vor dem Schreibtisch mal wieder länger wurden.

Abschließend danke ich auch von Herzen meiner Familie, meiner Mutter Ulrike, meinem Vater Reinhard und meiner Schwester Sarah die immer für mich da sind.

## **10. Versicherung an Eides Statt**

Hiermit erkläre ich Dr. med. David Jochheim an Eides Statt, dass ich die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich an keiner anderen Hochschule habilitiert, ein Habilitationsgesuch eingereicht habe oder ein Habilitationsverfahren ohne Erfolg beendet habe.

Ich erkläre weiter, dass mir kein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein entsprechendes Verfahren gegen mich anhängig ist.

Dr. med. David Jochheim

München, 12.08.2019

**11. Kopien der in der Habilitationsschrift zusammengefassten  
Publikationen**