

Aus dem Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Direktor: Prof. Dr. med. Christof Schmid

**Prädiktoren für neue Schrittmacherimplantationen und
Reizleitungsstörungen mit einer neuen, selbst-expandierenden
Transkatheter-Klappenprothese**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Fakultät für Medizin der

Universität Regensburg

durchgeführt am

Deutschen Herzzentrum München

Betreuer: Prof. Dr.med. Michael Hilker

vorgelegt von

Costanza Pellegrini

2019

Aus dem Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Direktor: Prof. Dr. med. Christof Schmid

**Prädiktoren für neue Schrittmacherimplantationen und
Reizleitungsstörungen mit einer neuen, selbst-expandierenden
Transkatheter-Klappenprothese**

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Fakultät für Medizin der

Universität Regensburg

durchgeführt am

Deutschen Herzzentrum München

Betreuer: Prof. Dr.med. Michael Hilker

vorgelegt von

Costanza Pellegrini

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Michael Hilker

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	2
II. DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG DER ORIGINALPUBLIKATION	3
1. EINLEITUNG	3
2. METHODEN	4
2.1 <i>Patientenkollektiv und Definition der Endpunkte</i>	4
2.2 <i>Multislice-Computertomographie</i>	4
2.3 <i>Auswahl der Prothesengröße und Prozedur</i>	4
2.4 <i>Implantationstiefe</i>	5
2.5 <i>Statistische Analyse</i>	5
3. ERGEBNISSE	6
3.1 <i>Neue Schrittmacherimplantation</i>	6
3.2 <i>Neue Schrittmacherimplantation/neu aufgetretene Reizleitungsstörungen</i>	7
4. DISKUSSION	8
4.1 <i>Neue Schrittmacherimplantation</i>	8
4.2 <i>Neu auftretende Reizleitungsstörungen</i>	10
4.3 <i>Limitationen</i>	11
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	13
6. LITERATURVERZEICHNIS	14
III. ORIGINALPUBLIKATION	18
IV. DANKSAGUNG	29
V. CURRICULUM VITAE	30

I. Abkürzungsverzeichnis

AV-Block	Atrioventrikulärer Block
KI	Konfidenzintervall
LSB	Linksschenkelblock
OR	Odds Ratio
PAV	Prothesen zu Anulus Verhältnis
RLS	Reizleitungsstörung
RSB	Rechtsschenkelblock
SMI	Schrittmacherimplantation
TAVI	Transkatheter Aortenklappenimplantation (Transcatheter aortic valve implantation)
TKP	Transkatheter-Klappenprothese

II. Deutsche Zusammenfassung der Originalpublikation

1. Einleitung

Eine der häufigsten Komplikationen nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist das Auftreten neuer Reizleitungsstörungen (RLS), die eine Schrittmacherimplantation (SMI) notwendig machen (1). Obwohl frühere Analysen, sowie aktuelle Daten aus der SURTAVI-Studie keine negative Auswirkung einer neuen SMI auf das Ergebnis nach TAVI gezeigt haben (2, 3), veranschaulicht die PARTNER-Studie jedoch, dass eine chronische Schrittmacherabhängigkeit ein unabhängiger Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität nach TAVI ist (4, 5). Darüber hinaus erhöht eine SMI die Behandlungskosten und verlängert den Krankenhausaufenthalt (4, 6).

Die Notwendigkeit der Implantation eines neuen Schrittmachers nach TAVI bei selbst-expandierenden Transkatheter-Klappenprothesen (TKP) wurde mit Prothesen der älteren Generation mit Inzidenzen von bis zu 40% beispielsweise mit der CoreValve TKP (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) beschrieben (7). Mit der Entwicklung einer neuen Generation selbst-expandierender TKP hat die Notwendigkeit einer SMI abgenommen mit Inzidenzen von 12% bis 15% für die CoreValve Evolut R TKP (Medtronic, Inc., Minneapolis, Minnesota, USA) und 9% bis 10% für die Portico TKP (St Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA) (8–11).

Im Jahr 2014 erhielt die ACURATE neo (SYMETIS SA, Ecublens, Schweiz), eine neue selbst-expandierende TKP die CE-Kennzeichnung und Post-Market-Register Daten von 1000 Patienten zeigten eine vielversprechende SMI-Rate von 8,2% (12). Allerdings wurde bis dato keine detaillierte Analyse der Schrittmacherinzidenz, sowie möglicher zugrunde liegender Mechanismen durchgeführt. Abgesehen von nicht veränderbaren, patientenbezogenen Faktoren, wie z. B. dem Vorliegen eines vollständigen Rechtsschenkelblocks (RSB), eines atrioventrikulären (AV) Blocks I° oder von Vorhofflimmern, deren Einfluss auf neue SMI bereits bekannt sind, können gerätespezifische Faktoren wie die Implantationstiefe oder das Prothesen zu Anulus Verhältnis (PAV) eine zusätzliche Rolle spielen (1).

Daher haben wir den Einfluss einer umfassenden Reihe von klinischen und elektrokardiographischen Parametern, sowie von PAV und Implantationstiefe auf neue SMI und neu aufgetretene RLS nach TAVI mit der ACURATE neo TKP analysiert.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Definition der Endpunkte

Für diese Analyse wurden insgesamt 311 Patienten aus dem MORENA Register rekrutiert, die mit der selbst-expandierenden ACURATE neo TKP behandelt wurden. Das MORENA Register wurde zwischen Januar 2014 und Januar 2016 an drei deutschen Zentren, dem Deutschen Herzzentrum München, dem Herz- und Lungenzentrum der Kerckhoff Klinik in Bad Nauheim sowie dem Universitätsklinikum Regensburg etabliert.

Ziel des MORENA Registers war die prospektive Datenerhebung von Patienten, die wegen einer symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose eine transfemorale TAVI, entweder mittels der Ballon-expandierbaren SAPIEN 3 TKP (n=810) (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien) oder mittels der selbst-expandierenden ACURATE neo TKP (n=311) behandelt wurden. Die Datenkodierung erfolgte gemäß den aktuellen Kriterien des Valve Academic Research Consortiums (VARC-2) (13).

Der primäre Endpunkt der Studie war die Notwendigkeit einer neuen SMI nach TAVI. Hierfür wurden Patienten, die bereits vor dem Eingriff einen Schrittmacher (n=28) erhielten ausgeschlossen. Dies führte final zu 283 Patienten, welche für die Analyse zur Verfügung standen. Der sekundäre Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus neuer SMI und neu aufgetretenen RLS (hiernach SMI/neue RLS). Hierfür wurden neben den bereits genannten Patienten mit Schrittmacher, auch Patienten mit vollständigem Schenkelblock (n=47), Patienten mit nicht verwertbarem EKG (n=3) sowie intraprozeduralem Tod (n=1) ausgeschlossen, sodass 232 Patienten für diese Analyse zur Verfügung blieben. Eine neue RLS wurde als das Vorhandensein eines vollständigen Rechts- oder Linksschenkelblocks (LSB) vor Entlassung definiert. Die EKG-Auswertung bei Aufnahme und bei Entlassung wurde von zwei Ärzten, verblindet zu klinischen Daten, gemäß der aktuellen Richtlinien überprüft (14). Aufgrund möglicher Stimulationsartefakte wurde bei Patienten mit neuer SMI die intraventrikuläre Reizleitung als „Schrittmacher“ gewertet.

2.2 Multislice-Computertomographie

Zur Ausmessung des Aortenanus wurden EKG-getriggert Multislice-Computertomographiebilder verwendet, welche mittels FDA-zugelassener 3D Rekonstruktionssoftwares (OsiriX MD 3.9.4, Pixmeo, Schweiz und 3Mensio, Bilthoven, Niederlande) nach den aktuellen Richtlinien vermessen wurden (15). Neben der Vermessung des Anulusdiameters, -fläche und -perimeters wurden weitere wichtige Parameter, wie der Exzentrizitätsindex (berechnet als $[1 - \text{minimaler Durchmesser} / \text{maximaler Durchmesser}]$), und die visuelle Einschätzung des Verkalkungsgrades der Klappentaschen, welche als keine/leichte Verkalkung im Vergleich zu mäßiger/schwerer Verkalkung dichotomisiert wurde, evaluiert.

2.3 Auswahl der Prothesengröße und Prozedur

Die selbst-expandierende ACURATE neo TKP ist in drei Größen (small, medium und large) erhältlich und deckt einen Anulusdiameter von 21mm bis 27mm ab. Zur Auswahl der geeigneten Prothesengröße wurden die Empfehlungen des Herstellers, sowie die anatomischen Merkmale der einzelnen Patienten berücksichtigt. Das Verhältnis zwischen der Größe der implantierten Prothese zum Anulus wurde mithilfe folgender Formel berechnet: $[(\text{nominale Prothesenfläche} / \text{Anulusfläche des Patienten} - 1) * 100]$ und wird im Folgenden als Prothesen zu Anulus Verhältnis (PAV) bezeichnet. Beispiele von verschiedenen PAV werden in Figur 1 der Originalpublikation gezeigt.

Alle Prozeduren wurden mittels transfemoralem Zugang in einem Hybrid-OP unter Allgemeinnarkose oder Sedierung, wie bereits beschrieben (16) durchgeführt. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zu diesem Verfahren.

2.4 Implantationstiefe

Die Prothesenimplantationstiefe wurde im ISAResearch Center (Deutsches Herzzentrum München) vermessen. Hierfür wurden die Prothesen nach Implantation und eventueller Nachdilatation in orthogonaler Ansicht ausgemessen. Der native Aortenannulus wurde auf der Höhe des Valsalvasinus markiert. Die Prothesentiefe wurde an der septalen (akoronaren Tasche) und nicht-septalen Seite (linken Koronartasche) gemessen. Die Implantationstiefe wurde als Abstand vom Aortenannulus zum distalen Teil der Prothese definiert (Figur 2 der Originalpublikation).

Die Prothesenimplantationstiefe wurde für 276/283 (98%) Patienten mit auswertbaren Aortenangiogramm bestimmt. Wenn mehrere Klappen implantiert wurden (n=6), wurde die Implantationstiefe der im linksventrikulären Ausflusstrakt am tiefsten sitzenden Prothese gemessen. Für alle Messungen wurde das Programm QAngio XA Version 7.3 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, Niederlande) mit Isocenterkalibrierung verwendet.

2.5 Statistische Analyse

Alle statistischen Auswertungen wurden mittels IBM SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median [Interquartilbereich] ausgedrückt und mit dem Student-t-Test oder dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Diskrete Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Fisher's exact-Test verglichen. Zur Identifizierung unabhängiger Prädiktoren für den primären und sekundären Endpunkt wurden multivariable Analysen durchgeführt, in welchen für Variablen adjustiert wurde, die in univariaten Analysen einen p-Wert $<0,1$ ergeben hatten. Zusätzlich wurden Variablen, deren Einfluss auf Schrittmachernotwendigkeit bereits bekannt ist, i.e Implantationstiefe, das PAV und das Vorhandensein eines AV-Blocks I, unabhängig von ihren p-Wert in die Modelle aufgenommen. Odds Ratios (OR) mit 95% Konfidenzintervallen (KI) wurden berechnet. Ein 2-seitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der gesamten Studienpopulation betrug $80,8 \pm 5,5$ Jahre, 61,1% (173/283) waren weiblich und der logistische EuroScore lag im Mittel bei $17,0 \pm 9,9\%$. Die durchschnittliche Implantationstiefe betrug $7,1 \pm 1,6$ mm, wohingegen das PAV im Mittel bei $42,2 \pm 9,8\%$ lag. Der VARC-2 definierte Endpunkt "device success" als Parameter für den Eingriffserfolg konnte in 88,7% (251/283) der Fälle erreicht werden und die Krankenhausmortalität betrug 1,4% (4/283).

3.1 Neue Schrittmacherimplantation

Eine neue SMI war in 9,9% (28/283) der Fälle erforderlich, hauptsächlich aufgrund eines persistierenden AV-Blocks III° (42,9% (12/28) der Fälle) oder einer symptomatischen Bradykardie (25,0% (7/28) der Fälle). Eine Übersicht der Indikation zur SMI ist in Tabelle 1 des Ergänzungsmaterials der Originalpublikation zu finden. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Schrittmacherraten der teilnehmenden Zentren (10,3%, 8,6% und 9,9%; p für den Trend 0,768). Patienten mit neuer SMI hatten einen höheren Body-Mass-Index ($29,3 \pm 6,3$ vs. $27,2 \pm 5,0$ kg / m²; p = 0,040), eine höhere Rate an Bradykardie (Herzfrequenz <60 bpm) bei Aufnahme (28,6% vs. 12,9%; p = 0,042) sowie erhöhte Raten an vollständigen RSB (21,4% vs. 6,3%; p = 0,013) im Vergleich zu Patienten ohne SMI (Tabelle 1 der Originalpublikation). Im Vergleich zu Patienten, die keinen Schrittmacher benötigten, betrug die Eingriffsdauer ($67,4 \pm 49,0$ vs. $53,5 \pm 27,7$ min; p = 0,022) und die Durchleuchtungszeit ($13,8$ [8,3-17,5] vs. $9,1$ [5,8-13,5] min; p = 0,010) bei Patienten mit neuer SMI signifikant länger. Es gab keinen Unterschied in der Art der Sedierung oder der Prä- und Postdilationsstrategie zwischen beiden Gruppen. Die Komplikationsraten während des Aufenthaltes unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht (Tabelle 2 der Originalpublikation), wohingegen der gesamte Krankenhausaufenthalt bei Patienten, die einen neuen Schrittmacher benötigten deutlich länger war ($12,5$ [8,5-16,0] vs. $8,0$ [5,0-10,0] Tage; p <0,001). Der Bedarf an Schrittmachern war unabhängig von der Auswahl der Prothesengröße (p für den Trend 0,555).

Eine angiographische Analyse zeigte, dass sich die mittlere Implantationstiefe bei Patienten mit SMI im Vergleich zu denen ohne SMI ($7,1 \pm 2,0$ gegenüber $7,1 \pm 1,5$ mm; p = 0,850) nicht unterschied (Tabelle 2 und Figur 3A der Originalpublikation). MS-CT-Daten und der Grad des PAV je nach Notwendigkeit einer SMI sind in Tabelle 3 der Originalpublikation abgebildet. Es gab einen nicht signifikanten Trend von höherer SMI bei schwerer Kalzifizierung der Klappentaschen (35,7% vs. 21,2%; p = 0,081), wobei sich die Aortenmorphologie hinsichtlich der Klappenkuspide und der Exzentrizität nicht unterschied.

In der multivariaten Analyse blieben nur der Body-Mass-Index, sowie eine vorbestehende Bradykardie und kompletter RSB als unabhängige Prädiktoren für SMI bestehen (Tabelle 4 der Originalpublikation). Weder das PAV (OR,

1,010; 95% KI [0,967-1,055]; $p = 0,650$), noch die Tiefe der Implantation (OR, 0,972; 95% KI [0,743-1,272]; $p = 0,838$) oder ein vorbestehender AV-Block I (OR, 1,447; 95% KI [0,552-3,792]; $p = 0,453$) waren mit einer neuen SMI assoziiert. Darüber hinaus war die Rate an SMI über die Tertiale von aufeinanderfolgenden Prozeduren konstant, was einen Lernkurveneffekt ausschließt (p für den Trend 0,845).

Nach Entlassung benötigte nur ein Patient eine SMI bei Sick-Sinus-Syndrom innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI, was zu einer kumulativen SMI-Rate von 10,2% (29/283) nach 30 Tagen führte.

3.2 Neue Schrittmacherimplantation/neu aufgetretene Reizleitungsstörungen

Der kombinierte Endpunkt SMI/neue RLS trat in 22,8% (53/232) der Fälle auf. Die Entwicklung von RLS vor und nach TAVI ist in Figur 4 der Originalpublikation dargestellt. Patienten mit neuen SMI/neue RLS hatten einen höheren logistischen EuroScore im Vergleich zu Patienten ohne SMI/neue RLS ($19,2 \pm 11,4$ vs. $15,7 \pm 9,3\%$; $p = 0,024$) (Tabelle 1 der Originalpublikation). Die prozeduralen Charakteristika und das Ergebnis nach neuen SMI/neue RLS sind in Tabelle 2 der Originalpublikation dargestellt. Es gab keinen Unterschied zwischen der ausgewählten Prothesengröße (p für den Trend 0,467) bei Patienten mit und ohne neuen SMI/neue RLS, während der Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit SMI/neue RLS signifikant länger war ($9,0 [7,0-12,0]$ vs. $7,0 [5,0-10,0]$ Tage; $p = 0,016$). Die Vor- und Nachdilatation unterschied sich in den beiden Gruppen nicht (Tabelle 2 der Originalpublikation). Ebenso unterschieden sich die beiden Gruppen weder in der Tiefe der Implantation (mittlere Implantationstiefe $7,3 \pm 1,9$ vs. $7,1 \pm 1,5$ mm; $p = 0,544$) (Figur 3B der Originalpublikation) noch in dem PAV ($41,0 \pm 7,9$ vs. $42,2 \pm 10,1\%$; $p = 0,412$) (Tabelle 3 der Originalpublikation).

In einer multivariaten Analyse blieb nur der logistische EuroScore (OR, 1,039; 95% KI [1,008-1,071]; $p = 0,013$) als unabhängiger Prädiktor für SMI/neue RLS bestehen, während weder PAV (OR, 0,988; 95% KI [0,954-1,023]; $p = 0,502$) noch die Implantationstiefe (OR, 1,068; 95% KI [0,875-1,303]; $p = 0,520$) oder der AV-Block I° (OR, 1,008; 95% KI [1,008-1,071]; $p = 0,986$) SMI/neue RLS vorhersagten (Tabelle 5 der Originalpublikation).

In 12,9% (30/232) der Fälle kam es zu einem neu aufgetretenen LSB. Ein multivariates Modell wurde berechnet, um Risikoprädiktoren für isolierten neu aufgetretenen LSB zu bestimmen (Tabelle 2 des Ergänzungsmaterials der Originalpublikation), und als einziger Prädiktor ergab sich ein erhöhter logistischer EuroScore als einziger Prädiktor (OR, 1,038; 95% KI [1,002-1,076]; $p = 0,038$). Die Rate von neuen SMI/neue RLS war über die Tertiale von aufeinanderfolgenden Prozeduren stabil, was für keinen Effekt einer Lernkurve spricht (p für den Trend 0,237).

4. Diskussion

In einer multizentrischen Studienpopulation analysierten wir erstmalig die Inzidenz und Prädiktoren von SMI und neu aufgetretenen RLS mit der ACURATE neo TKP, wobei wir uns insbesondere auf den Einfluss von PAV und die Implantationstiefe konzentrierten. Die Ergebnisse zeigen niedrigere Raten für beide Endpunkte. Eine angiographische Auswertung der Implantationstiefe in einem Zentrallabor, sowie eine Analyse computertomographischer Daten ergab keinen Einfluss von Implantationstiefe oder PAV auf SMI oder neue RLS. Diese scheinen primär durch patientenbezogene Faktoren, insbesondere durch vorbestehende elektrokardiographische Parameter wie kompletter RSB und Bradykardie, beeinflusst zu werden.

4.1 Neue Schrittmacherimplantation

Während einige bisherige Analysen keinen Einfluss von neuen SMI auf die Mortalität nach TAVI zeigten (3), identifizierte eine kürzlich durchgeführte Analyse der PARTNER-Studie die chronische Schrittmacherstimulation als unabhängigen Prädiktor der 1-Jahres-Mortalität nach TAVI (4, 5). Daher ist eine Senkung der Schrittmacherraten besonders in Hinblick auf die Erweiterung der Indikation auf eine jüngere, risikoärmere Bevölkerung vorrangig. Mit der ACURATE neo TKP berichten wir über eine Schrittmacherrate von 9,9%, vergleichbar mit den Registerdaten von 8,2% (12). Kürzlich wurde eine sehr niedrige Schrittmacherrate von 2,3% mit der ACURATE neo beschrieben (17). Obwohl diese Studie nur 175 Patienten umfasste, legt sie nahe, dass sogar eine noch niedrigere Schrittmacherrate erreicht werden kann. Es muss berücksichtigt werden, dass unsere Analyse die ersten Erfahrungen mit dieser TKP einschließt, während die niedrigere Schrittmacherrate Patienten umfasst, die zu einem späteren Zeitpunkt behandelt wurden. Die Raten von SMI ändern sich im Verlauf der Zeit mit zunehmender Erfahrung des Operateurs. So lag zum Beispiel die anfängliche Schrittmacherrate mit der SAPIEN 3 TKP zwischen 13% und 21% (18, 19), während neuere Erfahrungen Raten von nur 9,9% und 13,2% nach einem Jahr zeigten (20, 21). Weitere Analysen sind erforderlich um festzustellen, ob eine größere Erfahrung des Operateurs oder eine andere Implantationstechnik zu niedrigeren Schrittmacherimplantationen mit der ACURATE neo führen kann.

Studien mit anderen selbst-expandierenden TKP der nächsten Generation haben Schrittmacherraten von 12% bis 15% für die CoreValve Evolut R TKP (9, 11) und 9% bis 10% für die Portico Prothese hervorgebracht (8, 10). Bislang sind noch keine Daten, welche Schrittmacherraten der TKP der nächsten Generation miteinander vergleichen, aus randomisierten Studien verfügbar. Mehrere prospektive Studien, die sich mit diesem Thema befassen, sind noch in der Rekrutierungsphase und werden weitere Einblicke und Informationen gewähren. So z. B. SCOPE I (Safety and Efficacy of the Symetis ACURATE Neo/TF Compared to the Edwards SAPIEN 3 Bioprosthesis), gemeldet bei ClinicalTrials.gov

(Nr: NCT03011346); SCOPE II (Safety and Efficacy Comparison Of Two TAVI Systems in a Prospective Randomized Evaluation II), gemeldet bei ClinicalTrials.gov (Nr: NCT03192813) und SOLVE-TAVI (SecOnd-generation seLf-expandable Versus Balloon-expandable Valves and gEneral Versus Local Anesthesia in TAVI) registriert bei ClinicalTrials.gov (Nr: NCT02737150). Darüber hinaus ermöglichen diese randomisierten Studien einen umfassenderen Vergleich der einzelnen Prothesen über die Schrittmacherrate hinaus und werden ebenso die klinischen Ergebnisse und den Erfolg des Eingriffs vergleichen. In dieser Analyse bestätigten wir einen VARC-2 definierten Eingriffserfolg (i. e. device success) von 89%. Dieser Wert mag auf den ersten Blick im Vergleich zu anderen Berichten aus großen Studien, wie beispielsweise den PARTNER-Studien, niedrig erscheinen. Jedoch berichten viele Studien nicht über den VARC-2-definierten Endpunkt, was einen direkten Vergleich zwischen den Studien erschwert. Studien, die über diesen spezifischen Endpunkt berichten, zeigen ähnliche Erfolgsquoten für die ACURATE neo (89,1%), SAPIEN 3 (75,7% -90,4%) und LOTUS Prothese (77,1%) (22, 23). Ein wichtiger Bestandteil des Eingriffserfolges ist die paravalvuläre Leckage, die in dieser Analyse 4,9% betrug. Gegenwärtig rekrutiert eine neue Version, die ACURATE neo AS, Patienten, um eine CE-Kennzeichnung zu erlangen. Diese Prothese verfügt über einen zusätzlichen Abdichtungsmantel, um die paravalvuläre Leckage zu reduzieren. Zukünftige Studien werden klären müssen, ob eine geringere paravalvuläre Leckage und damit ein höherer Eingriffserfolg erreicht werden kann, ohne dafür eine höhere Schrittmacherrate einzubüßen.

In der Literatur werden vielzählige Prädiktoren für neue SMI beschrieben. In einer neueren Metaanalyse bezüglich SMI haben Siontis et al. diese in patientenbezogene, elektrokardiographische und prozedurale Faktoren unterteilt (1). Während die ersten beiden Kategorien nicht von den Entscheidungen oder Fähigkeiten des Operateurs beeinflusst werden, können prozedurale oder gerätebezogene Faktoren durch das PAV und die Implantationstechnik beeinflusst werden.

Der Einfluss der Implantationstiefe auf SMI wurde bereits für verschiedene TKP beschrieben. Im Fall der CoreValve Evolut R hatten Patienten, die eine SMI benötigten, eine mittlere Implantationstiefe von 9 mm an der akoronaren Klappentasche, während eine Implantationstiefe <7 mm mit niedrigeren Schrittmacherraten für die CoreValve Prothese (7) assoziiert wurden. Bei der SAPIEN 3 wurde hingegen ein Cut-Off von 8 mm beschrieben, um den Bedarf an SMI vorherzusagen (18). In der vorliegenden Studie fanden wir eine mittlere Implantationstiefe im linksventrikulären Ausflusstrakt von 7 mm; es lag keine Assoziation der Implantationstiefe mit neuer SMI oder des kombinierten Endpunkts SMI/neue RLS vor.

Die ACURATE neo Prothese wird in zwei Schritten mit einem Top-Down-Mechanismus eingesetzt. Zuerst werden 3 Stabilisierungsbögen in der Aorta ascendens und die obere Krone geöffnet, dann wird in einem zweiten Schritt

der untere Teil der Prothese im linksventrikulären Ausflusstrakt freigesetzt. Diese Top-Down-Freisetzung, gegensätzlich zu den meisten gegenwärtig verwendeten selbst-expandierenden Prothesen, führt möglicherweise zu einem geringeren mechanischen Trauma des Reizleitungssystems.

Bisher wurde der Einfluss von PAV vor allem im Zusammenhang mit der paravalvulärer Leckage untersucht. Als selbst-expandierende Klappenprothese verankert sich die ACURATE neo im Aortenannulus, indem es eine kontinuierliche Radialkraft auf das umgebende Klappenapparat ausübt und ein gewisses Maß an Überdimensionierung (i.e hohes PAV) wird benötigt, um eine paravalvuläre Leckage zu vermeiden. Der Einfluss auf neue SMI ist jedoch noch unklar. Erfahrungen mit der CoreValve TKP zeigten keinen Einfluss von PAV auf SMI (24). In der vorliegenden Analyse war PAV mit bis zu 40% relativ hoch, nichtdestotrotz wurden keine Auswirkungen auf die SMI beobachtet. Diese Erkenntnis mag nicht überraschend sein, wenn man bedenkt, dass selbst-expandierende Klappenprothesen eine geringere Radialkraft ausüben, sich besser an die Anatomie des Patienten anpassen, weniger Druck auf das umliegende Klappenapparat ausüben und daher das Reizleitungssystem schonen. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass ein größeres PAV das Reizleitungssystem nicht beeinträchtigt, da die Prothese in den Aortenannulus implantiert wird und eine geringe Radialkraft, insbesondere auf die ventrikuläre Extremität der Prothese ausübt.

Diese Studie zeigte, dass das Risiko für SMI hauptsächlich durch patientenbezogene Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehören ein hoher Body-Mass-Index, eine vorbestehende Bradykardie sowie ein vollständiger RSB. Insbesondere gilt der vollständige RSB, unabhängig von der verwendeten Klappenprothese als starker Prädiktor für SMI (1). Eine traumatische Verletzung an einem bereits degenerierten Reizleitungssystems (sichtbar als RSB oder Bradykardie) kann zu einen vollständigen AV-Block mit dem Bedarf einer neuen SMI führen. Die Beobachtung, dass ein hoher Body-Mass-Index, die SMI beeinflusst, könnte ein Zufallsbefund sein, der durch weitere Studien bestätigt werden muss. Eine mögliche Erklärung könnte jedoch sein, dass adipöse Patienten generell einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ebenso wie neuen RLS ausgesetzt sind (25).

RLS nach TAVI entwickeln sich dynamisch, ein Anteil der Patienten hat daher ein erhöhtes Risiko für späte SMI, während sich bei anderen Patienten die RLS zurückbilden können und somit keine SMI benötigen (26). Wir fanden eine stabile Rate von SMI von 10,2% nach 30 Tagen. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass diese Klappenprothese im Vergleich zu anderen selbst-expandierenden Prothesen eine geringere Radialkraft ausübt und daher keine längerfristige Belastung auf das umliegende Reizleitungssystem verursacht.

4.2 Neu auftretende Reizleitungsstörungen

Neue RLS wurden als häufige Komplikation nach TAVI beschrieben. Zu den zugrundeliegenden Mechanismen gehören eine direkte Verletzung des Reizleitungssystems, aber auch die intrinsische Degeneration und Verkalkung des Reizleitungssystems, die gerade in der älteren TAVI-Population stark verbreitet sind. Dies könnte auch die Hypothese, dass ein höherer EuroScore, der eine ältere und kränkere Bevölkerung widerspiegelt, den kombinierten Endpunkt SMI/neue RLS voraussagt, erklären.

Die meisten Analysen, die sich mit neuen RLS nach TAVI auseinandersetzen, befassten sich mit neuen kompletten Schenkelblöcken, insbesondere mit dem neu aufgetretenen LSB. Dies lässt sich dadurch erklären, dass das Auftreten eines neuen LSB nach TAVI das Langzeitüberleben durch erhöhten Raten an kardialer Mortalität, linksventrikulärer Dysfunktion und erhöhtem Schrittmacherbedarf nach einem Jahr (5, 27) beeinträchtigt. Daher ist es von großer Bedeutung das Auftreten neuer RLS zu minimieren, um ein ereignisfreies Überleben zu versichern.

Die Häufigkeit eines neu aufgetretenen LSB lag bei ballon-expandierbaren TKPs in einem Bereich zwischen 8% und 30%, bei selbst-expandierenden Prothesen wie der CoreValve TKP sogar zwischen 22,2% und 50,0% (28, 29). In dieser Analyse berichten wir über eine Inzidenz von SMI/neue RLS von 22,8%. Insbesondere kam es bei 12,9% der Patienten zu einem neu aufgetretenen LSB, welches niedriger ist als die bisherige Inzidenz für andere selbst-expandierenden Prothesen. Dies könnte durch eine höhere Implantation sowie durch eine geringere Radialkraft der ACURATE neo und den damit verbundenen niedrigeren mechanischen Verletzungen des Reizleitungssystems erklärt werden. In der multivariaten Analyse für neu aufgetretenen LSB ergab sich nur ein höherer logistischer EuroScore als unabhängiger Risikoprädiktor, während andere zuvor beschriebene Prädiktoren wie eine koronare Bypassoperation das Risiko nicht beeinflussten (30).

In verschiedenen Studien wurde von neuen RLS über den neuen LSB hinweg berichtet (28, 31), jedoch wurde deren Einfluss auf das Endergebnis noch nicht so gründlich analysiert. In Hinblick auf die Behandlung jüngerer Patienten sind zukünftige Studien notwendig, um zu beurteilen, ob diese „kleineren“ RLS Auswirkungen auf das langfristige Ergebnis haben.

4.3 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Studie ist die geringe Anzahl von SMI und des kombinierten Endpunkts SMI/neue RLS, welche die statistische Fähigkeit zur Risikoerkennung von unabhängigen Prädiktoren dieser Endpunkte verringert. Dies ist jedoch der erste Bericht mit der neuen ACURATE neo TKP, der sich speziell mit dieser Fragestellung befasst. Größere Studien sind erforderlich, um dieses Ergebnis zu bestätigen. Obwohl die Beurteilung der fluoroskopischen Implantationstiefe in einem Zentrallabor durchgeführt wurde, ist die Messung dieses Parameters nicht immer gut

durchführbar und schwer quantifizierbar (32). Neu auftretende RLS nach TAVI können sich im Laufe der Zeit zurückbilden. In dieser Studie befassten wir uns mit dem Entlassungs-EKG, weshalb mögliche vorübergehende RLS nicht berücksichtigt wurden.

5. Zusammenfassung

Dies ist die erste Analyse von Prädiktoren für neue Schrittmacherimplantation und neu aufgetretene Reizleitungsstörungen mit der ACURATE neo Transkatheter-Herzklappe und zeigt niedrige Raten für beide Endpunkte. In einer umfassenden Analyse haben wir festgestellt, dass der Bedarf an SMI und das Auftreten neuer RLS hauptsächlich von patientenbezogenen Eigenschaften und nicht von Faktoren wie dem PAV oder der Implantationstiefe beeinflusst wird.

6. Literaturverzeichnis

1. Siontis GCM, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:129–140.
2. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:493–501.
3. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 0:null.
4. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8:60–69.
5. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart* 2015;101:1665–1671.
6. Chevreul K, Brunn M, Cadier B, et al. Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2013;106:209–219.
7. Petronio AS, Sinning J-M, Van Mieghem N, et al. Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System: The CoreValve Prospective, International, Post-Market ADVANCE-II Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8:837–846.
8. Manoharan G, Linke A, Moellmann H, et al. Multicentre clinical study evaluating a novel resheathable annular functioning self-expanding transcatheter aortic valve system: safety and performance results at 30 days with the Portico system. *EuroIntervention* 2016;12:768–774.
9. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10:276–282.

10. Perlman GY, Cheung A, Dumont E, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve: one-year results of the early Canadian experience. *EuroIntervention* 2017;12:1653–1659.
11. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015;8:1359–1367.
12. Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, et al. Real-world experience using the ACURATE neo™ prosthesis: 30-day outcomes of 1000 patients enrolled in the SAVI-TF registry. *EuroIntervention* 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00628>.
13. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012;42:S45–S60.
14. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53:976–981.
15. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. SCCT expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.* 2012;6:366–380.
16. Möllmann H, Diemert P, Grube E, Baldus S, Kempfert J, Abizaid A. Symetis ACURATE TF™ aortic bioprosthesis. *EuroIntervention* 2013;9 Suppl:S107–10.
17. Toggweiler S, Nissen H, Mogensen B, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention* 2017. Available at: <http://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00252>.
18. Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention* 2015;11:343–350.

19. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;64:2235–2243.
20. Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur. Heart J.* 2017;38:2717–2726.
21. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N. Engl. J. Med.* 2016;374:1609–1620.
22. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, et al. Multicenter Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2017;10:2078–2087.
23. Pilgrim T, Stortecky S, Nietlispach F, et al. Repositionable Versus Balloon-Expandable Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.004088>.
24. Popma JJ, Gleason TG, Yakubov SJ, et al. Relationship of Annular Sizing Using Multidetector Computed Tomographic Imaging and Clinical Outcomes After Self-Expanding CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003282>.
25. Ebong IA, Goff DC Jr, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2014;8:e540–8.
26. Bjerre Thygesen J, Loh PH, Cholteesupachai J, Franzen O, Søndergaard L. Reevaluation of the indications for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *J. Invasive Cardiol.* 2014;26:94–99.
27. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2016;9:e003635.
28. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9:244–254.

29. Urena M, Webb JG, Cheema A, et al. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014;7:128–136.
30. Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, et al. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur. Heart J.* 2014;35:1599–1607.
31. Husser O, Kessler T, Burgdorf C, et al. Conduction Abnormalities and Pacemaker Implantations After SAPIEN 3 Vs SAPIEN XT Prosthesis Aortic Valve Implantation. *Rev. Esp. Cardiol.* 2016;69:141–148.
32. Sawaya FJ, Spaziano M, Lefèvre T, Chevalier B. The Role of Valve Implantation Height: Are We Measuring Depth the Right Way? *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016;9:1308–1309.

III. Originalpublikation

Predictors of Need for Permanent Pacemaker Implantation and Conduction Abnormalities with a Novel Self-Expanding Transcatheter Heart Valve

Short title: New PPI and conduction abnormalities with ACURATE neo

Costanza Pellegrini, MD¹, Oliver Husser, MD, PhD¹, Won-Keun Kim, MD,² Andreas Holzamer, MD³, Thomas Walther, MD⁴, Tobias Rheude, MD¹, N. Patrick Mayr, MD⁵, Teresa Trenkwalder, MD¹, Michael Joner, MD¹, Jonathan Michel, MBBS, BSc¹, Fabian Chaustre, PhD¹, Adnan Kastrati, MD^{1,6}, Heribert Schunkert, MD^{1,6}, Christof Burgdorf, MD⁷, Michael Hilker MD³, Helge Möllmann, MD², Christian Hengstenberg, MD^{1,6,8}

¹Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technical University Munich, Germany

²Department of Cardiology, Kerckhoff Heart and Lung Center, Bad Nauheim, Germany

³Klinik für Herz-, Thorax-, und herznahe Gefäßchirurgie, University of Regensburg Medical Center, Regensburg, Germany

⁴Department of Cardiovascular Surgery, Kerckhoff Heart and Lung Center, Bad Nauheim, Germany

⁵Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum München, Technical University Munich, Germany

⁶Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislauf-Forschung (DZHK) e.V. (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Munich Heart Alliance, Munich, Germany

⁷Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen, Klinik für Kardiologie, Bad Bevensen, Germany

⁸Division of Cardiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Publiziert in Revista Española de Cardiología (Engl Ed). 2019 Feb;72(2):145-153. doi: 10.1016/j.rec.2018.01.011.

Epub 2018 Mar 16.

Impact factor 2018: 5,126

Original article

Predictors of Need for Permanent Pacemaker Implantation and Conduction Abnormalities With a Novel Self-expanding Transcatheter Heart Valve



Costanza Pellegrini,^a Oliver Husser,^a Won-Keun Kim,^{b,c} Andreas Holzamer,^d Thomas Walther,^c Tobias Rheude,^a Nicola Patrick Mayr,^e Teresa Trenkwalder,^a Michael Joner,^{a,f} Jonathan Michel,^a Fabian Chaustre,^a Adnan Kastrati,^{a,f} Heribert Schunkert,^{a,f} Christof Burgdorf,^g Michael Hilker,^d Helge Möllmann,^b and Christian Hengstenberg^{a,f,h,*}

^a Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Technical University Munich, Munich, Germany

^b Department of Cardiology, Kerckhoff Heart and Lung Center, Bad Nauheim, Germany

^c Department of Cardiovascular Surgery, Kerckhoff Heart and Lung Center, Bad Nauheim, Germany

^d Klinik für Herz-, Thorax-, und herznahe Gefäßchirurgie, University of Regensburg Medical Center, Regensburg, Germany

^e Institut für Anästhesiologie, Deutsches Herzzentrum München, Technical University Munich, Munich, Germany

^f Deutsches Zentrum für Herz- und Kreislauf-Forschung (DZHK) e.V. (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Munich Heart Alliance, Munich, Germany

^g Herz- und Gefäßzentrum Bad Bevensen, Klinik für Kardiologie, Bad Bevensen, Germany

^h Division of Cardiology, Department of Internal Medicine II, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Article history:

Received 14 September 2017

Accepted 30 January 2018

Available online 16 March 2018

Keywords:

Transcatheter aortic valve implantation

Conduction abnormalities

Permanent pacemaker implantation

Predictors

ABSTRACT

Introduction and objectives: The incidence of permanent pacemaker implantation (PPI) and new conduction abnormalities (CA) with the ACURATE neo (Symetis S.A., Eclubens, Switzerland) has not been studied in detail. We aimed to analyze their predictors, evaluating patient- and device-related factors, including implantation depth and device-to-annulus ratio (DAR).

Methods: Two analyses of a multicenter population were performed: new PPI in pacemaker-naive patients (n = 283), and PPI/new-CA in patients without prior CA or pacemaker (n = 232).

Results: A new PPI was required in 9.9% of patients, who had a higher body mass index, higher rate of right bundle branch block and bradycardia. Neither implantation depth nor DAR differed in patients with PPI compared with those without. In the multivariable analysis neither DAR (OR, 1.010; 95%CI, 0.967-1.055; P = .7) nor implantation depth (OR, 0.972; 95%CI, 0.743-1.272; P = .8) predicted PPI. Only high body mass index, bradycardia and right bundle branch block persisted as independent predictors. PPI/new-onset CA occurred in 22.8% of patients and was associated with a higher logistic EuroSCORE. Neither implantation depth nor DAR differed in patients with PPI/new-CA vs those without (7.3 ± 1.9 vs 7.1 ± 1.5 mm; P = .6 and 41.0 ± 7.9 vs 42.2 ± 10.1%; P = .4). The only predictor of PPI/new-CA was a higher logistic EuroSCORE (OR, 1.039; 95%CI, [1.008-1.071]; P = .013).

Conclusions: New PPI and new-onset CA rates were low with the ACURATE neo. These were mainly influenced by patient characteristics and not by device-depending factors.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Predicadores de necesidad de marcapasos permanente y alteraciones de la conducción con el implante transcáteter de una nueva válvula aórtica autoexpandible

RESUMEN

Introducción y objetivos: La incidencia de implante de marcapasos permanente (IMP) y nuevas alteraciones de la conducción (AC) con la ACURATE neo (Symetis S.A., Eclubens, Suiza) no se ha estudiado en detalle. Nuestro objetivo fue analizar sus predictores, evaluándose los factores relacionados con el paciente y con el dispositivo, tal como la profundidad del implante y la relación entre el dispositivo y el anillo (RDA).

Métodos: De una población multicéntrica, se realizaron 2 análisis: nuevos IMP (n = 283), e IMP/nuevas AC en pacientes sin AC previas o marcapasos (n = 232).

Resultados: En el 9,9% de los pacientes se necesitó nuevo IMP, que se asoció con un mayor índice de masa corporal, mayor proporción de bloqueo de rama derecha y bradicardia. Ni el implante de la prótesis ni la RDA difirieron entre pacientes con o sin IMP. En el análisis multivariante ni la RDA (OR = 1,010; IC95%, 0,967-1,055; p = 0,7), ni la profundidad del implante (OR = 0,972; IC95%, 0,743-1,272; p = 0,8) fueron

Palabras clave:

Implante percutáneo de válvula aórtica

Alteraciones de la conducción

Implante de marcapasos permanente

Predictores

* Corresponding author: Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Austria.

E-mail address: christian.hengstenberg@meduniwien.ac.at (C. Hengstenberg).

predictores de IMP. Solo el índice de masa corporal, la bradicardia y el bloqueo de rama derecha persistieron como predictores independientes. El IMP/nueva aparición de AC ocurrió en el 22,8% de los pacientes y se asoció con un mayor EuroSCORE logístico. Ni la profundidad del implante ni la RDA eran diferentes en pacientes con o sin IMP/nueva aparición de AC ($7,3 \pm 1,9$ frente a $7,1 \pm 1,5$ mm; $p = 0,6$ y $41,0 \pm 7,9$ frente a $42,2 \pm 10,1\%$; $p = 0,4$). El único predictor de IMP/nuevo inicio de AC fue un mayor EuroSCORE logístico (OR = 1,039; IC95%, 1,008-1,071; $p = 0,013$).

Conclusiones: La proporción de nuevos IMP y nueva aparición de AC eran inferiores con la ACURATE neo. Estos hechos están principalmente influenciados por las características de los pacientes y no por los factores dependientes del dispositivo.

© 2018 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

CA: conduction abnormalities
 DAR: device-to-annulus ratio
 PPI: permanent pacemaker implantation
 TAVI: transcatheter aortic valve implantation
 THV: transcatheter heart valve

INTRODUCTION

Cardiac conduction abnormalities (CA) leading to new permanent pacemaker implantation (PPI) are a frequent complication after transcatheter aortic valve implantation (TAVI).¹ While earlier investigations as well as recent data from the SURTAVI trial have found no negative effect of new PPI on outcome,^{2,3} data from the PARTNER trial have identified chronic pacing as an independent predictor of 1-year mortality after TAVI.^{4,5} Moreover, PPI increases overall costs and is an important cause of prolonged hospital stay.^{4,6}

The rate of new PPI with self-expanding transcatheter heart valves (THVs) has been thoroughly analyzed with older generation devices such as the CoreValve (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota, United States) with incidences of up to 40%.⁷ With the new generation of self-expanding THV, the PPI rate has decreased, showing rates of 12% to 15% for the CoreValve Evolut R (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota, United States) and 9% to 10% for the Portico (St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, United States).^{8–11}

In 2014, a novel self-expanding THV, the ACURATE neo (Symetis S.A., Ecublens, Switzerland) obtained CE-mark, and postmarket registry data of 1000 patients showed a promising PPI rate of 8.2%.¹² However, a detailed analysis of the PPI rate and possible underlying mechanisms has not been performed. Apart from nonmodifiable patient-related factors, such as prior right bundle branch block, atrioventricular block I or atrial fibrillation, which have been shown to influence PPI rates, device-specific mechanisms, such as implantation depth and the device-to-annulus ratio (DAR), may play an additional role.¹

Therefore, we analyzed the association of a comprehensive set of clinical and electrocardiographic characteristics as well as multislice computed tomography-derived DAR and implantation depth with PPI and new-onset CA after TAVI with the ACURATE neo.

METHODS

Patient Population and Definition of Endpoints

Between January 2014 and January 2016, 311 consecutive patients with severe native aortic valve stenosis underwent

transfemoral TAVI with the ACURATE neo at 3 German centers.¹³ The endpoints of this study were: *a*) the need for PPI before discharge, and *b*) the composite of new PPI and/or new-onset CA (PPI/new-onset CA). For the new PPI analysis, patients with a prior pacemaker were excluded ($n = 28$) leaving 283 patients for analysis.

To analyze PPI/new-onset CA, patients with a prior pacemaker ($n = 28$), complete bundle branch block at baseline ($n = 47$), as well as incomplete electrocardiography data ($n = 3$) and procedural death ($n = 1$) were excluded, leaving 232 for analysis. New-onset CA was defined as new left bundle branch block or right bundle branch block before discharge.

A 12-lead electrocardiogram was performed on admission and before discharge and was reviewed by 2 physicians blinded to clinical data according to current recommendations.¹⁴ Doubtful cases were solved by consensus. In patients with a new PPI, intraventricular conduction was not evaluated due to potential interference of pacemaker stimulation and was denoted as “pacemaker”. Data were prospectively collected and classified according to the updated Valve Academic Research Consortium criteria (VARC-2).¹⁵

Multislice Computed Tomography Analysis

Electrocardiography-gated multislice computed tomography was performed in all cases either with the SOMATOM Force or SOMATOM Definition Flash (both Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Aortic annulus measurements were performed in multiple plane reconstruction according to current guidelines as previously described.^{16,17} In short, minimal and maximal diameters, annulus area and perimeter were determined at the nadir of the coronary cusps. Annulus eccentricity was assessed through the eccentricity index as $[1 - \text{minimum diameter}/\text{maximum diameter}]$. Calcification of the aortic cusps was visually graded and dichotomized as none/mild vs moderate/severe. Food and Drug Administration approved software OsiriX MD 3.9.4 (Pixmeo, Switzerland) or 3Mensio (3Mensio, Bilthoven, the Netherlands) were used.

Prosthesis Size Selection and Procedure

The ACURATE neo is available in 3 sizes, small, medium and large, covering an annulus range of 21 mm to 27 mm. The final decision of prosthesis selection was left at the discretion of the physician performing the procedure, taking into consideration the manufacturer’s sizing recommendations, calcification, and anatomical features. Technical features and sizing recommendations are depicted in the [Figure of the supplementary material](#). DAR was calculated as a surrogate for prosthesis oversizing using the formula: $(\text{nominal prosthesis dimension}/\text{patient’s anatomy}-1) \times 100$.¹⁶ Adherence to the sizing guidelines according to area was categorized as “within range”, “undersized”, and “oversized”.²⁰ Examples are given

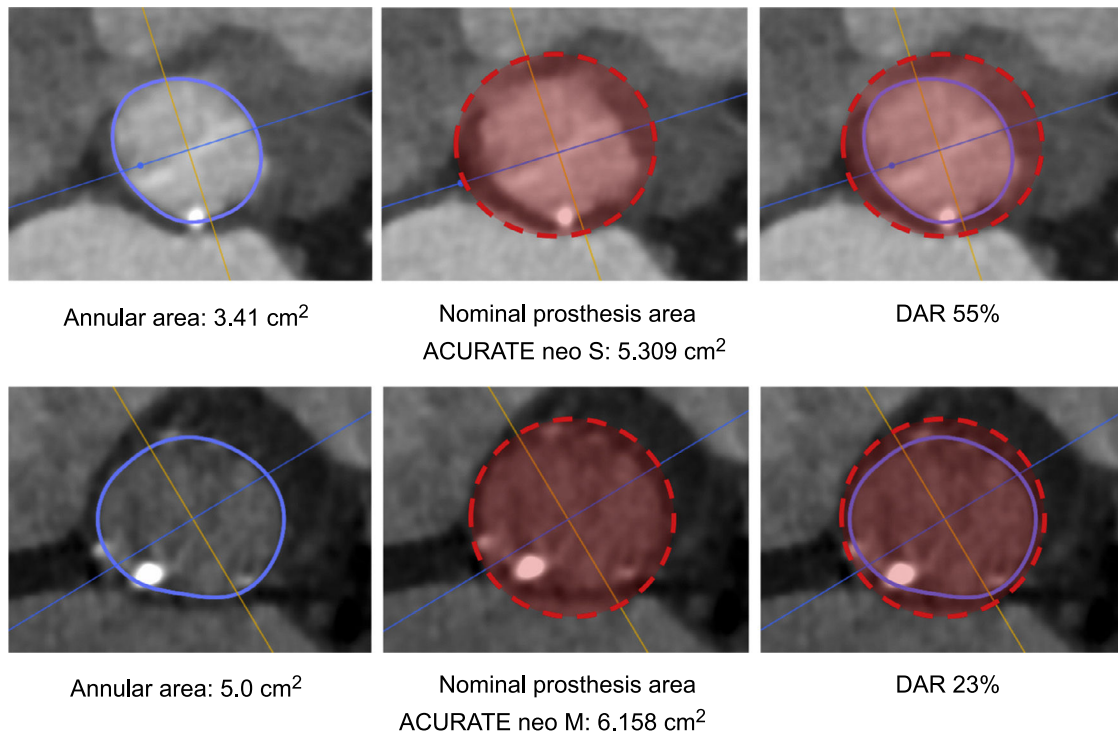


Figure 1. Examples of different DARs. DAR, device-to-annulus ratio.

in [Figure 1](#). The procedure was performed as previously described.¹⁸ All patients provided written informed consent for the procedure.

Prosthesis Depth Assessment

Prosthesis implantation depth was assessed in a core laboratory (ISAResearch Center, Deutsches Herzzentrum München, Munich, Germany) using the final aortic angiogram showing the prosthesis in an orthogonal view as previously described.¹⁶ The native aortic annulus was marked by intersecting the nadir point of the sinuses of Valsalva. The prosthesis stent body height and the portion below the aortic annulus were measured at the septal (ie, noncoronary cusp) and nonseptal (ie, left coronary cusp) sides. Implantation depth was defined as the distance from the aortic annulus to the distal part of the prosthesis ([Figure 2](#)). QAngio XA Version 7.3

(Medis Medical Imaging Systems, Leiden, the Netherlands) with isocenter calibration was used for all measurements. Prosthesis depth was assessed for 276/283 (98%) patients with evaluable postdeployment aortic angiogram. When multiple valves were deployed (n = 6), the depth of the prosthesis deepest protruding into the left ventricular outflow tract was assessed.

Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation or as median [interquartile range] and were compared using the unpaired Student *t* test or Mann-Whitney U test as appropriate. Discrete variables were compared with the chi-square test or Fisher exact test as appropriate. To identify independent predictors for PPI and new-onset CA, multivariable analyses were

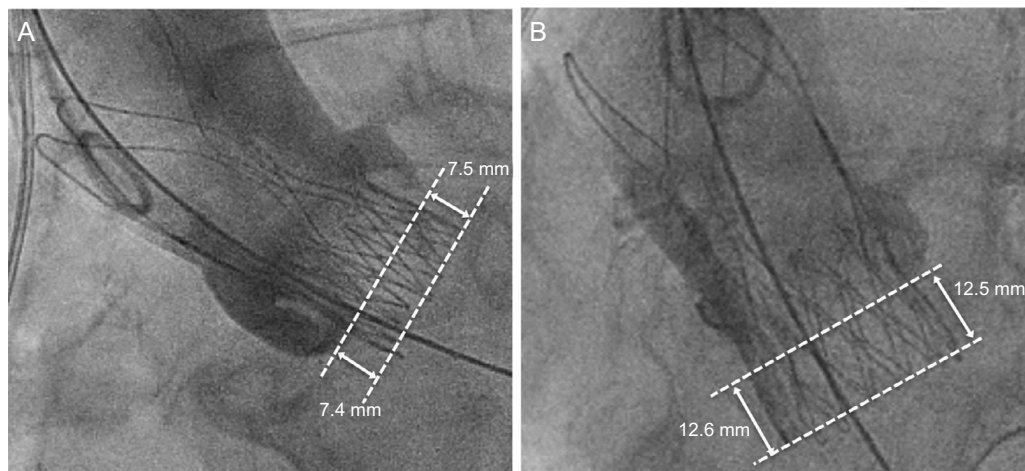


Figure 2. Examples of target (A) and deep (B) prosthesis implantation in the left ventricular outflow tract. Angiographic implantation depth was assessed as part of the prosthesis protruding from the virtual aortic annulus in the left ventricular outflow tract.

performed, adjusted by variables yielding a $P < .1$ in univariate analyses. In order to assess the impact of DAR, implantation depth as well as atrioventricular block I, which have been described to influence PPI rates,¹ these variables were included into the models independently of their P -value in univariate analyses. Due to multicollinearity between risk scores, EuroSCORE was the only risk score included in the multivariable analysis. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (95%CI) were computed. A 2-sided P value of $< .05$ was considered statistically significant. IBM SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, United States) was used for analyses.

RESULTS

The mean age of the whole study population was 80.8 ± 5.5 years, 61.1% (173/283) were female, and the mean logistic EuroSCORE and Society of Thoracic Surgeon Score were $17.0 \pm 9.9\%$ and $5.5 \pm 4.1\%$, respectively. Mean implantation depth was 7.1 ± 1.6 mm. Mean DAR was $42.2 \pm 9.8\%$ and prosthesis size selection was within range in 75.6%, undersized in 4.2%, and oversized in 20.2% of cases. Device success was achieved in 88.7% (251/283) and in-hospital mortality was 1.4% (4/283).

New Permanent Pacemaker Implantation

New PPI was required in 9.9% (28/283) mostly due to persistent atrioventricular block III in 42.9% (12/28) and symptomatic bradycardia in 25.0% (7/28). For detailed PPI indication see [Table 1 of the supplementary material](#). The PPI rates did not differ among participating centers (10.3%, 8.6%, and 9.9%; P for the trend .768). Patients with PPI had a higher body mass index (29.3 ± 6.3 vs

27.2 ± 5.0 kg/m²; $P = .040$), a higher rate of bradycardia (heart rate < 60 bpm) on admission (28.6% vs 12.9%; $P = .042$) and of complete right bundle branch block (21.4% vs 6.3%; $P = .013$) compared with those without PPI ([Table 1](#)). Procedural duration (67.4 ± 49.0 vs 53.5 ± 27.7 min; $P = .022$) and fluoroscopy time (13.8 [8.3–17.5] vs 9.1 [5.8–13.5] min; $P = .010$) were significantly longer in patients with new PPI compared with those without. There was no difference in use of conscious sedation or pre- and postdilatation strategy between the 2 groups. In-hospital outcome was similar in patients with PPI compared with those without ([Table 2](#)). Need for PPI was independent of prosthesis size selection (P for trend .555). Overall hospital stay was longer in patients requiring PPI (12.5 [8.5–16.0] vs 8.0 [5.0–10.0] days; $P < .001$).

Angiographic core laboratory analysis revealed that mean implantation depth did not differ in patients with PPI compared with those without (7.1 ± 2.0 vs 7.1 ± 1.5 mm; $P = .850$) ([Table 2](#) and [Figure 3A](#)). Multislice computed tomography data and the degree of DAR according to need for PPI are displayed in [Table 3](#). There was a nonsignificant trend of higher rates of severe cusp calcification in patients with need for PPI than in those without (35.7% vs 21.2%; $P = .081$), whereas there was no difference in aortic anatomy in terms of bicuspid valves and annular eccentricity.

In the multivariable analysis, only body mass index, bradycardia and complete right bundle branch block at baseline persisted as independent predictors of PPI ([Table 4](#)). Device-to-annulus ratio (OR, 1.010; 95%CI, 0.967–1.055; $P = .650$), implantation depth (OR, 0.972; 95%CI, 0.743–1.272; $P = .838$) and atrioventricular block I (OR, 1.447; 95%CI, 0.552–3.792; $P = .453$) were not associated with new PPI. Furthermore, the PPI rate was constant across the tertiles of consecutive procedures, indicating no effect of a learning curve on PPI rates (P for trend .845).

Table 1
Baseline and Electrocardiography Characteristics

	PPI		P	PPI/new-onset CA		P
	Yes (n = 28)	No (n = 255)		Yes (n = 53)	No (n = 179)	
<i>Clinical characteristics</i>						
Age, y	81.1 ± 5.8	80.8 ± 5.5	.757	81.2 ± 5.4	80.45.5	.349
Female sex	18 (64.3)	155 (60.8)	.718	35 (66.0)	106 (59.2)	.372
Logistic EuroSCORE, %	19.1 ± 9.9	16.8 ± 9.9	.243	19.2 ± 11.4	15.7 ± 9.3	.024
STS score, %	6.7 ± 4.6	5.3 ± 4.0	.110	6.6 ± 5.4	5.0 ± 3.9	.021
BMI, kg/m ²	29.3 ± 6.3	27.2 ± 5.0	.040	28.4 ± 5.7	27.3 ± 5.0	.244
NYHA III/IV	24 (85.7)	207 (81.2)	.556	47 (88.7)	145 (81.0)	.194
Hypercholesterolemia	10 (35.7)	110 (43.1)	.451	22 (41.5)	73 (40.8)	.925
Arterial hypertension	27 (96.4)	245 (96.1)	.999	51 (96.2)	172 (96.1)	.999
COPD	2 (7.1)	36 (14.1)	.394	9 (17.0)	26 (14.5)	.661
Peripheral artery disease	1 (3.6)	30 (11.8)	.335	6 (11.3)	18 (10.1)	.791
GFR, mL/min	58.7 ± 28.0	61.4 ± 26.6	.612	62.3 ± 30.1	63.4 ± 25.7	.786
Coronary artery disease	13 (46.4)	157 (61.6)	.120	29 (54.7)	112 (62.6)	.340
CABG	4 (14.3)	24 (9.4)	.499	9 (17.0)	16 (8.9)	.101
LVEF < 35%	2 (7.1)	12 (4.7)	.637	4 (7.5)	6 (3.4)	.242
<i>Electrocardiographic data</i>						
Atrial fibrillation	9 (32.1)	55 (21.6)	.204	11 (20.8)	38 (21.2)	.941
Heart rate, bpm	71.5 ± 20.3	73.4 ± 15.8	.559	72.3 ± 14.7	73.7 ± 16.2	.571
Bradycardia (< 60 bpm)	8 (28.6)	33 (12.9)	.042	7 (13.2)	22 (12.3)	.859
Atrioventricular block I	8 (28.6)	46 (18.0)	.178	10 (18.9)	33 (18.4)	.943
RBBB	6 (21.4)	16 (6.3)	.013	–	–	–
LBBB	4 (14.4)	21 (8.2)	.289	–	–	–

BMI, body mass index; CA, conduction abnormalities; CABG, coronary artery bypass graft; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomerular filtration rate; LBBB, left bundle branch block; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; PPI, permanent pacemaker implantation; RBBB, right bundle branch block; STS, Society of Thoracic Surgeons.

Data are expressed as mean ± standard deviation or No. (%).

Table 2
Procedural Characteristics and Outcome

	PPI			PPI/new-onset CA		
	Yes (n = 28)	No (n = 255)	P	Yes (n = 53)	No (n = 179)	P
<i>Procedural characteristics</i>						
Small size	10 (35.7)	79 (31.0)	.555	17 (32.1)	54 (30.2)	.467
Medium size	11 (39.3)	101 (39.6)		22 (41.5)	65 (36.3)	
Large size	7 (25.0)	75 (29.4)		14 (26.4)	60 (33.5)	
Conscious sedation	11 (39.3)	123 (48.2)	.368	29 (54.7)	90 (50.3)	.570
Procedural duration, min	67.4 ± 49.0	53.5 ± 27.7	.022	54.7 ± 37.5	51.7 ± 20.1	.450
Fluoroscopy time, min	13.8 [8.3-17.5]	9.1 [5.8-13.5]	.010	10.3 [5.8-15.2]	9.2 [5.5-13.4]	.236
Contrast, mL	124.6 ± 68.7	115.1 ± 54.0	.393	113.6 ± 54.0	115.8 ± 51.6	.794
Predilatation	26 (92.9)	247 (97.9)	.259	49 (92.5)	173 (96.6)	.242
Postdilatation	12 (42.9)	110 (43.1)	.977	21 (39.6)	81 (45.3)	.468
Multiple valves	2 (7.1)	4 (1.6)	.110	2 (3.8)	1 (0.6)	.131
Paravalvular leakage II+	1 (3.6)	13 (5.1)	.999	2 (3.8)	11 (6.1)	.738
Device success	25 (89.3)	226 (88.6)	.999	49 (92.5)	158 (88.3)	.388
<i>Implantation depth</i>						
Septal side	6.9 ± 2.7	7.0 ± 1.6	.966	7.2 ± 2.4	6.9 ± 1.6	.397
Nonseptal side	7.2 ± 1.5	7.3 ± 1.5	.663	7.3 ± 1.7	7.3 ± 1.5	.909
Mean	7.1 ± 2.0	7.1 ± 1.5	.850	7.3 ± 1.9	7.1 ± 1.5	.591
<i>In-hospital outcome</i>						
Life-threatening bleeding	3 (10.7)	9 (3.5)	.104	2 (3.8)	6 (3.4)	.999
Major vascular complications	5 (17.9)	25 (9.8)	.196	5 (9.4)	17 (9.5)	.989
All stroke	0 (0.0)	6 (2.4)	.999	1 (1.9)	2 (1.1)	.542
Acute kidney injury, stage II+	1 (3.6)	9 (3.5)	.999	2 (3.8)	5 (2.8)	.660
Days on ICU	3.0 [2.0-4.0]	1.0 [1.0-2.0]	< .001	2.0 [1.0-3.0]	1.0 [1.0-2.0]	< .001
Days in hospital	12.5 [8.5-16.0]	8.0 [5.0-10.0]	< .001	9.0 [7.0-12.0]	7.0 [5.0-10.0]	.016
In-hospital death	0 (0.0)	4 (1.6)	.999	0 (0.0)	1 (0.6)	.999

CA, conduction abnormalities; ICU, intensive care unit; PPI, permanent pacemaker implantation. Data are expressed as No. (%), mean ± standard deviation, or median [interquartile range].

After discharge only 1 patient required PPI at 30 days follow-up due to sick sinus syndrome, leading to a cumulative PPI rate of 10.2% (29/283) at 30 days.

New Permanent Pacemaker Implantation or New-onset Conduction Abnormalities

Permanent pacemaker implantation/new-onset CA occurred in 22.8% (53/232) of cases. Changes in cardiac conduction before and after TAVI is depicted in Figure 4. Patients with new PPI/new-onset

CA had a higher logistic EuroSCORE than patients without (19.2 ± 11.4 vs $15.7 \pm 9.3\%$; $P = .024$) (Table 1). Procedural characteristics and outcome according to PPI/new-onset CA are depicted in Table 2. Selected prosthesis size (P for trend .467) did not differ in patients with PPI/new-onset CA, whereas hospital stay was significantly longer ($9.0 [7.0-12.0]$ vs $7.0 [5.0-10.0]$ days; $P = .016$). Pre- and postdilatation did not differ in the 2 groups (Table 2). Between the 2 groups neither implantation depth (mean implantation depth 7.3 ± 1.9 vs 7.1 ± 1.5 mm; $P = .591$) (Table 2 and Figure 3B) nor DAR (41.0 ± 7.9 vs $42.2 \pm 10.1\%$; $P = .412$) (Table 3) differed.

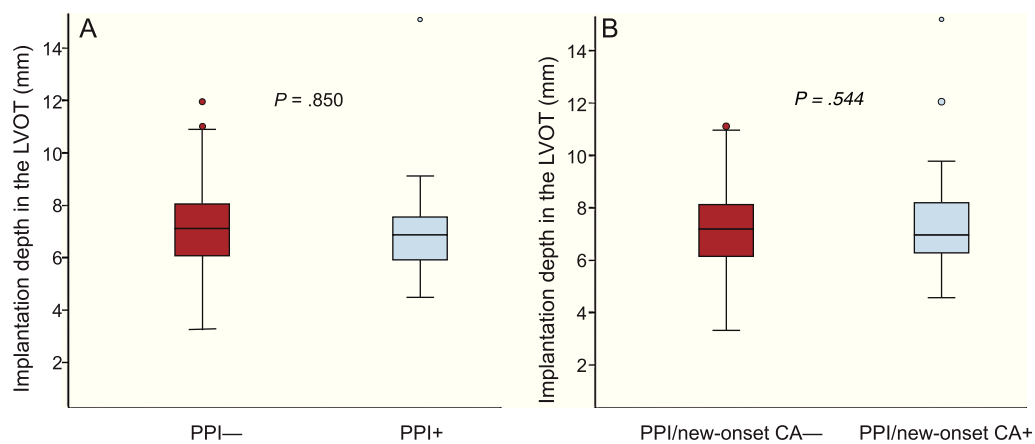


Figure 3. Implantation depth according to need for PPI (A) and PPI/new-onset CA (B). CA, conduction abnormalities; LVOT, left ventricular outflow tract; PPI, permanent pacemaker implantation.

Table 3
Multislice Computed Tomography Measurements of the Aortic Annulus and Oversizing

	PPI		P	PPI/new-onset CA		P
	Yes (n = 28)	No (n = 255)		Yes (n = 53)	No (n = 179)	
Minimal diameter, mm	20.6 ± 1.7	21.0 ± 1.9	.290	20.9 ± 1.7	21.1 ± 1.9	.549
Maximal diameter, mm	26.1 ± 1.9	26.2 ± 2.0	.761	26.3 ± 1.8	26.3 ± 2.1	.931
Perimeter, mm	74.6 ± 4.5	75.1 ± 5.5	.657	75.3 ± 4.6	75.4 ± 5.7	.875
Area, cm ²	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.7	.588	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.7	.706
DAR, %	42.0 ± 8.3	42.3 ± 10.0	.884	41.0 ± 7.9	42.2 ± 10.1	.412
Eccentricity index	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	.364	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	.520
Bicuspid valve	0 (0.0)	9 (3.5)	.606	1 (1.9)	8 (4.5)	.688
Severe cusp calcification	10 (35.7)	54 (21.2)	.081	11 (20.8)	39 (21.8)	.872

CA, conduction abnormalities; DAR, device-to-annulus ratio; PPI, permanent pacemaker implantation. Data are expressed as No. (%) or mean ± standard deviation.

In a multivariable analysis, only logistic EuroSCORE (OR, 1.039; 95%CI, 1.008-1.071; $P = .013$) persisted as an independent predictor of PPI/new-onset CA, whereas neither DAR (OR, 0.988; 95%CI, 0.954-1.023; $P = .502$), nor implantation depth (OR, 1.068; 95%CI, 0.875-1.303; $P = .520$) or atrioventricular block I (OR, 1.008; 95%CI, 1.008-1.071; $P = .986$) predicted PPI/new-onset CA (Table 5). New-onset left bundle branch block occurred in 12.9% (30/232) of cases. A multivariable model was computed to assess risk predictors for isolated new-onset left bundle branch block (Table 2 of the supplementary material) and a higher logistic EuroSCORE was the only predictor (OR, 1.038; 95%CI, 1.002-1.076; $P = .038$). The rate of PPI/new-onset CA was stable across the tertiles of consecutive procedures, indicating no effect of a learning curve (P for trend .237).

DISCUSSION

For the first time, we analyzed the incidence and predictors of PPI and new-onset CA with the ACURATE neo THV in a multicenter population, focusing particularly on the influence of DAR and implantation depth. Our findings show low rates of both endpoints. Angiographic core laboratory and multislice computed tomography data analysis revealed no influence of implantation depth or DAR on PPI and new-onset CA, which appears to be primarily determined by patient-related factors, especially by baseline electrocardiography variables (complete right bundle branch block and baseline bradycardia).

Permanent Pacemaker Implantations

While some investigations showed no effect of PPI on mortality,³ a recent analysis of the PARTNER trial identified chronic pacing as an independent predictor of 1-year mortality

Table 4
Multivariate Analysis for New Permanent Pacemaker Implantation

Variable	aOR (95%CI)	P
Device to annulus ratio, %	1.010 (0.967-1.055)	.650
Depth of implantation, mm	0.972 (0.743-1.272)	.838
Atrioventricular block I	1.447 (0.552-3.792)	.453
BMI, kg/m ²	1.107 (1.025-1.195)	.009
Bradycardia (< 60 bpm)	3.239 (1.194-8.785)	.021
RBBB	3.824 (1.238-11.815)	.020
Severe cusp calcification	1.810 (0.697-4.700)	.223

95%CI, 95% confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; bpm, beats per minute; RBBB, right bundle branch block.

after TAVI.^{4,5} Therefore, a reduction in PPI rates is paramount, especially when extending indications toward a younger, lower risk population. With the ACURATE neo, we report a rate of PPI of 9.9%, consistent with registry data of 8.2%.¹² More recently, a very low PPI rate of 2.3% using the ACURATE neo has been described.¹⁹ Although this analysis comprised only 175 patients, it suggests that an even lower PPI rate can be achieved. It needs to be considered that our analysis features the initial experience with this THV, while the lower PPI rate comprises patients treated more recently. Permanent pacemaker implantation rates change over time with increasing operator experience. For example, the initial PPI rate with the SAPIEN 3 ranged from 13% to 21%,^{20,21} whereas more recent experience reported rates as low as 9.9% and 13.2% at 1 year.^{22,23} Further research will assess whether increasing operator experience and a different implantation technique result in lower PPI rates with the ACURATE neo.

Studies on other next-generation self-expanding THVs have reported PPI rates of 12% to 15% for the Evolut R^{8,9} and 9% to 10% for the Portico.^{10,11} To date no data are available from randomized trials directly comparing next-generation THV regarding PPI rates. Several clinical trials addressing this issue are ongoing, namely, the SCOPE I (Safety and Efficacy of the Symetis ACURATE Neo/TF Compared to the Edwards SAPIEN 3 Bioprosthesis) registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03011346); the SCOPE II (Safety and Efficacy Comparison Of Two TAVI Systems in a Prospective Randomized Evaluation II) registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03192813), and the SOLVE-TAVI (SecOnd-generation seLf-expandable Versus Balloon-expandable Valves and gEneral Versus Local Anesthesia in TAVI) registered at ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02737150) and will provide further insights on this topic. Furthermore, these randomized comparisons will allow an extensive comparison of THVs beyond the PPI rate, evaluating clinical outcome and device success. In this analysis, we acknowledge a VARC-2 defined device success of 89%, which at first glance may appear low compared with other reported rates from large studies ie, the PARTNER trials. However, many studies do not report the VARC-2 defined device success, making interstudy comparison difficult. Studies that do report this endpoint showed similar rates of device success for the ACURATE neo (89.1%), the SAPIEN 3 (75.7%-90.4%) and for the LOTUS Valve (77.1%).^{13,24} An important contributor to device success is paravalvular leakage, which in this analysis was 4.9%. Currently, a next-generation THV, the ACURATE neo AS, is enrolling patients to achieve CE-mark. This device is featured with an additional sealing skirt to reduce paravalvular leakage. Future studies will elucidate whether a lower rate of paravalvular leakage and hence higher device success can be achieved, without leading to a higher PPI rate.

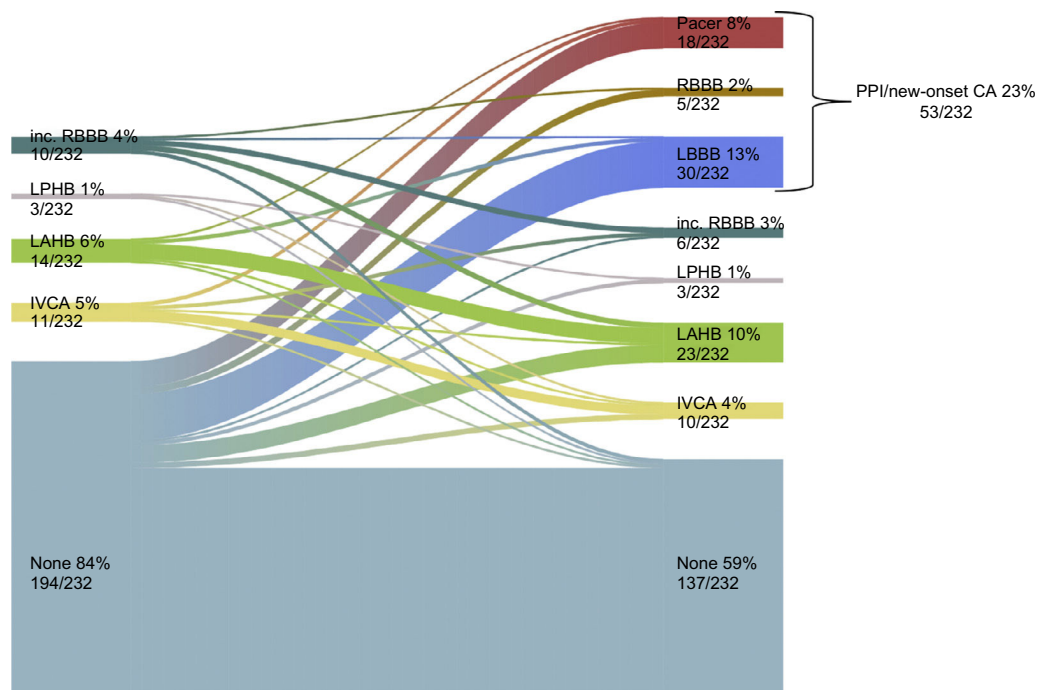


Figure 4. Evolution of cardiac conduction at baseline and before discharge in the population for PPI/new-onset CA analysis. CA, conduction abnormalities; IVCA, intraventricular conduction abnormality; LAHB, left anterior hemiblock; LBBB, left bundle branch block; LPHB, left posterior hemiblock; PPI, permanent pacemaker implantation; RBBB, right bundle branch block.

Multiple predictors for PPI after TAVI have been described in the literature. In a recent meta-analysis of PPI, Siontis et al. categorized these into patient-related, electrocardiographic, and procedural factors. While the former 2 categories cannot be influenced by the operator's choices or skills, procedural or device-related factors may be influenced by sizing or implantation technique.¹

The influence of implantation depth on PPI has been described for different THV. In the case of CoreValve Evolut R, patients requiring PPI had a mean implantation depth of 9 mm at the noncoronary cusp,⁸ while an implantation depth < 7 mm has been associated with lower PPI rates for the CoreValve.⁷ Considering balloon-expandable valves, such as the SAPIEN 3, a cutoff of 8 mm has been revealed to predict the need for PPI.²⁰ In the present study, we acknowledge a protrusion into the left ventricular outflow tract with a mean depth of 7 mm; notably, there was no association of implantation depth with new PPI or PPI/new-onset CA.

The ACURATE neo is deployed in 2 steps with a top-down release, first opening 3 stabilization arches in the ascending aorta and the upper crown, then in a second step, the lower part of the prosthesis is released in the left ventricular outflow tract. This top-down release, which stands in contrast to most currently used self-expanding THV, may result in less mechanical trauma to the conduction system.

Table 5

Multivariate Analysis for Permanent Pacemaker Implantation/new-onset Conduction Abnormalities

Variable	aOR 95%CI	P
Device-to-annulus ratio, %	0.988 (0.954-1.023)	.502
Depth of implantation, mm	1.068 (0.875-1.303)	.520
Atrioventricular block I	1.008 (1.008-1.071)	.986
Logistic EuroSCORE % (per each % increase)	1.039 (1.008-1.071)	.013

95%CI, 95% confidence interval; aOR, adjusted odds ratio.

To date, the influence of DAR or prosthesis oversizing has been evaluated primarily in the context of paravalvular leakage. As a self-expanding system, the ACURATE neo anchors in the aortic annulus by exerting a continuous radial force on the surrounding valvular apparatus and certain degree of oversizing is required to avoid paravalvular leakage. However, its influence on new PPI is still unclear. Experience with the CoreValve prosthesis showed no influence of DAR on PPI rates.²⁵ In the present analysis, DAR was relatively high—up to 40% by area—but no effect was observed on PPI rates. This finding may not be surprising, if we consider that self-expanding THVs exert a lower radial force and adapt to the patient's anatomy, exerting less pressure on the surrounding tissue and causing less damage to the conduction system. A further possible explanation is that a larger DAR does not negatively affect the conduction system as the prosthesis is implanted within the aortic annulus and exerts a low radial force especially on the ventricular extremity of the THV.

The present study shows that the risk of PPI is mainly influenced by patient-related factors. These include a high body mass index, baseline bradycardia, and pre-existing complete right bundle branch block. In particular, prior complete right bundle branch block has been consistently reported as a strong predictor of PPI, regardless of the THV model used¹. Presumably device induced traumatic injury to a degenerated conduction system (visible as right bundle branch block or bradycardia) leads to complete heart block with requirement of new PPI. The observation of a high body mass index influencing PPI rate may be a chance finding requiring confirmation in other studies. However, one explanation may be that adipose patients are generally at higher risk for cardiovascular diseases as well as CA.²⁶

Conduction disturbances after TAVI are dynamic and a proportion of patients are at higher risk for late PPI, while in some patients, CA may resolve not requiring PPI at all.²⁷ We found a stable rate of PPI of 10.2% at 30 days. This may be explained by the fact that this THV exerts a lower radial force compared with other self-expanding THVs and therefore does not apply prolonged stress on the underlying conduction system.

New-onset Conduction Abnormalities

New-onset or worsened CA have been described as a common complication following TAVI. The underlying mechanisms include direct injury to the conduction system, but also the intrinsic degeneration and calcification of the conduction system, which are highly prevalent in the elderly TAVI population. This may also explain the finding that a higher logistic EuroSCORE, reflecting an older and sicker population, predicts PPI/new-onset CA.

Most of the analyses conducted on new CA after TAVI have focused on new complete bundle branch blocks, especially new-onset left bundle branch block. This may be because the presence of new left bundle branch block after TAVI negatively affects long-term survival with an increased rate of cardiac death, left ventricular dysfunction, and increased need for PPI at 1 year.^{5,28} Therefore, it is of importance to minimize CA to prolong event-free survival.

The incidence of new-onset left bundle branch block has been reported in a range from 8% to 30% with balloon-expandable valves and is even higher with self-expanding devices such as the CoreValve from 22.2% to up to 50.0%.^{16,29–31} In this analysis, we report a PPI/new-onset CA rate of 22.8%. In particular, new-onset left bundle branch block occurred in 12.9% of patients, which is lower than the reported incidence for other self-expanding THV. This could be explained by higher implantation as well as lower radial force of the ACURATE neo and therefore less mechanical trauma to the conduction system. Considering new-onset left bundle branch block, only a higher logistic EuroSCORE was an independent predictor in the multivariate analysis, whereas other previously described predictors such as coronary artery bypass graft did not influence left bundle branch block rates.³⁰

The incidence of new-onset CA after TAVI beyond complete left bundle branch block has been reported in several studies,^{16,31} but its influence on outcome has not yet been thoroughly analyzed. Moving toward a younger population, future studies are necessary to assess whether these “minor” CA affect long-term outcome.

Limitations

A limitation of this analysis is the small number of PPI and new-onset CA, which reduce the statistical ability to identify risk predictors for these endpoints. However, this is the first report to specifically address this question using this novel THV. Larger trials are warranted to further address this issue. Furthermore, although core laboratory assessment of fluoroscopic implantation depth was performed, this measurement is not always well predictable and may be hard to quantify.³² New-onset CA after TAVI may resolve over time,²⁷ in this analysis we focused on the discharge electrocardiogram, and therefore transient CA were not considered.

CONCLUSIONS

This is the first analysis of predictors of PPI and new-onset CA with the ACURATE neo THV and shows low rates for both endpoints. In a comprehensive analysis, we found that the need for PPI and new-onset CA seems to be mainly affected by patient-related characteristics and not by operator or device-related factors such as prosthesis oversizing or implantation depth.

CONFLICTS OF INTEREST

C. Pellegrini declares minor travel grants from Symetis S.A.; O. Husser declares minor travel grants, proctor and minor lecturing

fees from Symetis S.A.; W.-K. Kim declares proctor fees from Symetis S.A. and St. Jude Medical and minor lecturing fees from Edwards Lifesciences; T. Trenkwalder declares minor travel grants from Symetis S.A.; C. Burgdorf declares proctor fees from Symetis S.A.; M. Hilker declares proctor fees from Symetis S.A.; H. Möllmann declares proctor fees and speaker honoraria from Symetis S.A. and C. Hengstenberg declares proctor fees and speaker honoraria from Symetis S.A.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- Cardiac CA leading to new PPI are a frequent and important complication after TAVI. Using the novel self-expanding ACURATE neo, postmarket registry data of 1000 patients showed a promising PPI rate of 8.2%. However, a detailed analysis of the PPI rate and of possible underlying mechanisms has not been performed.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- This is the first analysis of the incidence and predictors of PPI and new-onset CA with the ACURATE neo THV and shows low rates for both endpoints. In a comprehensive analysis, we found that need for PPI and new-onset CA seems to be mainly affected by patient-related characteristics and not by operator or device-related factors such as prosthesis oversizing or implantation depth.

SUPPLEMENTARY MATERIAL



Supplementary material associated with this article can be found in the online version available at <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.04.021>.

REFERENCES

1. Siontis CG, Juni P, Pilgrim T, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:129–140.
2. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, et al. Impact of permanent pacemaker implantation on clinical outcome among patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:493–501.
3. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376:1321–1331.
4. Nazif TM, Dizon JM, Hahn RT, et al. Predictors and Clinical Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) Trial and Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:60–69.
5. Dizon JM, Nazif TM, Hess PL, et al. Chronic pacing and adverse outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2015;101:1665–1671.
6. Chevrel K, Brunn M, Cadier B, et al. Cost of transcatheter aortic valve implantation and factors associated with higher hospital stay cost in patients of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013;106:209–219.
7. Petronio AS, Sinning J-M, Van Mieghem N, et al. Optimal Implantation Depth and Adherence to Guidelines on Permanent Pacing to Improve the Results of Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic CoreValve System: The CoreValve Prospective, International, Post-Market ADVANCE-II Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:837–846.
8. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:1359–1367.
9. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:276–282.

10. Perlman GY, Cheung A, Dumont E, et al. Transcatheter aortic valve replacement with the Portico valve: one-year results of the early Canadian experience. *EuroIntervention*. 2017;12:1653–1659.
11. Manoharan G, Linke A, Moellmann H, et al. Multicentre clinical study evaluating a novel resheathable annular functioning self-expanding transcatheter aortic valve system: safety and performance results at 30 days with the Portico system. *EuroIntervention*. 2016;12:768–774.
12. Möllmann H, Hengstenberg C, Hilker M, et al. Real-world experience using the ACURATE neo prosthesis: 30-day outcomes of 1,000 patients enrolled in the SAVI-TF registry. *EuroIntervention*. 2017. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-17-00628>. Accessed 25 Jan 2018
13. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, et al. Multicenter Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10:2078–2087.
14. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part III: Intraventricular Conduction Disturbances A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:976–981.
15. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42:S45–S60.
16. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, et al. Predictors of Permanent Pacemaker Implantations and New-Onset Conduction Abnormalities With the SAPIEN 3 Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:244–254.
17. Achenbach S, Delgado V, Hausleiter J, Schoenhagen P, Min JK, Leipsic JA. ST expert consensus document on computed tomography imaging before transcatheter aortic valve implantation (TAVI)/transcatheter aortic valve replacement (TAVR). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2012;6:366–380.
18. Möllmann H, Diemert P, Grube E, Baldus S, Kempfert J, Abizaid A. Symetis ACURATE TFTM aortic bioprosthesis. *EuroIntervention*. 2013;9:S107–S110.
19. Toggweiler S, Nissen H, Mogensen B, et al. Very low pacemaker rate following ACURATE neo transcatheter heart valve implantation. *EuroIntervention*. 2017;13:1273–1280.
20. Tarantini G, Mojoli M, Purita P, et al. Unravelling the (arte)fact of increased pacemaker rate with the Edwards SAPIEN 3 valve. *EuroIntervention*. 2015;11:343–350.
21. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2235–2243.
22. Wendler O, Schymik G, Treede H, et al. SOURCE 3: 1-year outcomes post-transcatheter aortic valve implantation using the latest generation of the balloon-expandable transcatheter heart valve. *Eur Heart J*. 2017;38:2717–2726.
23. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2016;374:1609–1620.
24. Pilgrim T, Stortecky S, Nietlispach F, et al. Repositionable Versus Balloon-Expandable Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Aortic Stenosis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e004088.
25. Popma JJ, Gleason TG, Yakubov SJ, et al. Relationship of Annular Sizing Using Multidetector Computed Tomographic Imaging and Clinical Outcomes After Self-Expanding CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003282.
26. Ebong IA, Goff Jr DC, Rodriguez CJ, Chen H, Bertoni AG. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8:e540–e548.
27. Bjerre Thygesen J, Loh PH, Cholteesupachai J, Franzen O, Søndergaard L. Reevaluation of the indications for permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation. *J Invasive Cardiol*. 2014;26:94–99.
28. Regueiro A, Abdul-Jawad Altisent O, Del Trigo M, et al. Impact of New-Onset Left Bundle Branch Block and Periprocedural Permanent Pacemaker Implantation on Clinical Outcomes in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003635.
29. Urena M, Webb JG, Cheema A, et al. Impact of new-onset persistent left bundle branch block on late clinical outcomes in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:128–136.
30. Nazif TM, Williams MR, Hahn RT, et al. Clinical implications of new-onset left bundle branch block after transcatheter aortic valve replacement: analysis of the PARTNER experience. *Eur Heart J*. 2014;35:1599–1607.
31. Husser O, Kessler T, Burgdorf C, et al. Conduction Abnormalities and Pacemaker Implantations After SAPIEN 3 Vs SAPIEN XT Prosthesis Aortic Valve Implantation. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:141–148.
32. Sawaya FJ, Spaziano M, Lefèvre T, Chevalier B. The Role of Valve Implantation Height: Are We Measuring Depth the Right Way? *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:1308–1309.

Supplemental Table 1: Indication for patients requiring PPI

Indication	Total PPI (n=28)
Persistent AV-Block III°	12 (42.9)
Transient AV-Block III°	1 (3.6)
Intermittent AV-Block II°	6 (21.4)
LBBB and AV-Block I°	1 (3.6)
Sick Sinus Syndrome	1 (3.6)
Bradycardia	7 (25.0)

Supplemental Table 2: Multivariate analysis for new-onset LBBB

Variable	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Device to annulus ratio %	0.972	[0.928-1.018]	0.226
Mean implantation depth (mm)	1.159	[0.909-1.478]	0.235
AV-Block I°	0.844	[0.282-2.527]	0.761
EuroScore %	1.038	[1.002-1.076]	0.038

IV. Danksagung

Ich möchte allen herzlich danken, die mich in dieser Zeit unterstützt haben.

Prof. Dr.med. Michael Hilker für die fruchtbare Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft.

Ebenso möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr.med. Christian Hengstenberg danken, der mich von Anfang an verstanden und unterstützt hat und ermutigt das Beste zu geben.

Außerdem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Oliver Husser für seine unendliche Verfügbarkeit und sein Können, mich mit Geduld und Sympathie durch das Labyrinth der Statistik zu führen.

Danke an unser TEAM, nicht nur eine fruchtbare Arbeitsgruppe voller Anregungen und Ratschlägen, sondern ein Freundeskreis um die schweren und glücklichen Momente zu teilen.

Dies alles wäre natürlich nicht ohne die stetige Unterstützung und Liebe von Marco möglich gewesen. Danke.

V. Curriculum Vitae

CURRICULUM VITAE



Personal data

Full name	Pellegrini, Costanza
Date of Birth	23.09.1989
Address	Schneckenburgerstr. 24 81675 München
Contact	pellegrini.costanza@gmail.com

Education

09/2008	06/2014	Medical school at Alma Mater Studiorum, Bologna, Italy
10/2011	08/2012	Erasmus exchange program to Ludwig Maximilians University Munich, Germany
09/2003	07/2008	High school at Realgymnasium Bozen, Italy
08/2006	02/2007	High school exchange programm to Rockridge Highschool, Vancouver, Canada

Professional experience

03/2015	ongoing	Cardiology assistant at Department of Cardiovascular Diseases, Munich, Germany
01/2014	04/2014	Erasmus placement program at German Heart Center Munich, Germany

Professional memberships

01/2017	DGK - Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
---------	---------------------------------------------

Languages

Native language	Italian, German
Other languages	English (advanced)

Clincial Trial experience

05/2017	concluded	GALILEO	Sub-Investigator	AMG
06/2017	ongoing	SCOPE I	Sub-Investiagtor	MPG
06/2017	ongoing	SCOPE II	Sub-Investiagtor	MPG
01/2018	ongoing	Envisage	Sub-Investiagtor	AMG