

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen
Aus der Klinik für Thorax- und kardiovaskuläre Chirurgie
Im Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum Essen

**Transapikales, selbst-expandierbares Transkatheterklappensystem der 2. Generation:
Erste tierexperimentelle und humane Implantationsergebnisse
am Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum Essen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von
Susanne Dita Pasa
aus Aussig, Tschechische Republik

2015

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buhr

1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Heinz Günther Jakob

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. S. Welter

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2015

Originalarbeiten

1. Wendt D, **Pasa S**, Kahlert P, Delaloye S, Al-Rashid F, Price V, Jánosi RA, Borenstein N, Behr L, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M (2013): A new self-expandable transcatheter aortic valve for transapical implantation: feasibility in acute and chronic animal experiments. *Scand Cardiovasc J.* 47, 145-53.

2. Wendt D, Kahlert P, **Pasa S**, El-Chilali K, Al-Rashid F, Tsagakis K, Dohle DS, Erbel R, Jakob H, Thielmann M (2014): Transapical transcatheter aortic valve for severe aortic regurgitation: expanding the limits. *JACC Cardiovasc Interv.* 7, 1159-67.

3. Wendt D, Tossios P, **Pasa S**, Thielmann M, Pizanis N, Tsagakis K, Jakob H (2011): Open balloon aortic valvuloplasty in aortic stenosis: implications for transcatheter aortic valve implantations. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 20, 95-100.

Abstracts

1. **Susanne Pasa**, Daniel Wendt, Phillip Kahlert, Rolf-Alexander Janosi, Nicolas Borenstein, Luc Behr, Thomas Konorza, Raimund Erbel, Heinz Jakob, and Matthias Thielmann. Acute and Chronic Experimental Animal Results of the New Self-Expandable Acurate TATM Valve for Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Circulation.* 2012;126:A14180.

2. **Susanne Pasa**, Daniel Wendt, Philipp Kahlert, Karim El-Chilali, Fadi Al-Rashid, Polykarpos Patsalis, Mareike Eißmann, Raimund Erbel, Heinz Jakob, and Matthias Thielmann. Transapical Aortic Valve Implantation With the 2nd Generation Self-Expandable Symetis Acurate TA™ TAVI System - First Clinical Experience and 1-Year Follow-up Results. *Circulation.* 2014;130:A17569.

Vorträge und Posterpräsentationen

1. **Pasa S**, Wendt D, Kahlert Ph, Delaloy S, Janosi R, Borenstein N, Behr L, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. A New Self-Expandable Transcatheter Aortic Valve for Transapical Implantation: Initial Experimental Results of the Acurate TA™ valve. 61st ESCVS Annual Meeting 2012 Dubrovnik, Young Investigator Award Session, 2. Platzierung. (Vortrag).

2. **Pasa S**, Wendt D, Kahlert Ph, Janosi R-A, Borenstein N, Behr L, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. Acute and Chronic Experimental Animal Results of the New Self-Expandable Acurate TATM Valve for Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation. Scientific Sessions der AHA, Los Angeles 2012. (Postervortrag).

3. **Pasa S**. The 2nd Generation Transapical Selfexpandable Symetis Acurate™ TAVI System: The Essen Experienc. Aortic Symposium, Zagreb, Croatia, 8. November, 2013. (Vortrag).

4. **Pasa S**, Wendt D, Kahlert Ph, El-Chilali K, Al-Rashid F, Plicht B, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. Transapical aortic valve implantation with the 2nd generation self-expandable Symetis accurate TA™ TAVI system — first clinical experience and 3-year follow-up results. 63rd ESCVS 2014, International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, Nizza, Frankreich (Vortrag).

5. **Pasa S**, Wendt D, Kahlert Ph, El Chilali K, Al-Rashid F, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. Expanding the limits of TAVI: transapical transcatheter aortic valve for pure aortic regurgitation. 63rd ESCVS 2014, International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery, Nizza, Frankreich (Vortrag).

6. **Pasa S**; Wendt D; Kahlert Ph; El-Chilali K; Al-Rashid F; Patsalis P; Eißmann M; Raimund Erbel; Jakob H; Thielmann M. Transapical Aortic Valve Implantation With the 2nd Generation Self-Expandable Symetis Acurate TA™ TAVI System - First Clinical Experience and 1-Year Follow-up Results. Scientific Sessions der AHA, Chicago, 2014 (Poster).

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG.....	8
Das Aortenklappenenvitium.....	9
Die Aortenklappenstenose.....	9
Epidemiologie.....	9
Ätiologie.....	9
Pathophysiologie.....	10
Diagnostik.....	11
Klassifikation der Aortenklappenstenose.....	12
Indikation zur Operation.....	14
Therapie der Aortenklappenstenose.....	16
Die Aortenklappeninsuffizienz.....	18
Epidemiologie, Ätiologie, Pathophysiologie.....	18
Indikation zur Operation.....	19
Therapie der Aortenklappeninsuffizienz.....	19
Risikoscores.....	20
EuroSCORE I und II.....	20
STS-Score.....	22
Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI).....	23
Zugangswege der TAVI.....	24
Derzeitige Prothesentypen.....	25
Prozeduraler Ablauf der TAVI.....	26
Komplikationen der TAVI.....	27
VARC-/VARC-2-Kriterien.....	28
ZIEL DER ARBEIT.....	29
FRAGESTELLUNG.....	30
Tierexperimentelle Akutversuche.....	30
Klinische Ergebnisse der Essener Symetisklappenimplantationen.....	30
MATERIAL UND METHODEN.....	31
Das Symetis Acurate TA Transkatheterklappensystem.....	31
Implantationstechnik und -prozedur der TAVI.....	33

Akute Implantationsversuche im experimentellen Tierversuch.....	36
Versuchsablauf.....	36
Humane Implantationen.....	41
Patienten.....	42
Primäre Studienendpunkte.....	42
Sekundäre Studienendpunkte.....	42
Indikationsstellung.....	43
Indikation zur TAVI.....	43
Kontraindikationen.....	44
Vorbereitende Untersuchungen und präoperative Diagnostik.....	44
Basisuntersuchungen.....	45
Nicht-invasive Untersuchungen.....	45
Invasive Untersuchungen.....	45
Operationsablauf einer transapikalen TAVI.....	46
Postoperativer Verlauf.....	48
STATISTIK.....	49
ERGEBNISSE.....	50
Akutversuche im Tiermodell.....	50
Humane Implantationen.....	54
Implantationsergebnisse.....	56
Primäre Studienendpunkte.....	59
30-Tage Letalität.....	59
Überlebensrate.....	59
Sekundäre Studienendpunkte.....	60
Verweildauer im Krankenhaus.....	60
Prothesenfunktion.....	60
Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläre Leckagen.....	61
Perioperativer Myokardinfarkt.....	62
Schlaganfall.....	62
Blutungen und vaskuläre Komplikationen.....	63
Akutes Nierenversagen.....	63
Schrittmacherneuimplantationen.....	63

Reintervention.....	63
Funktioneller Status – NYHA-Klassifikation.....	65
Ergebnisse der Patientensubgruppe mit reiner AI.....	66
DISKUSSION.....	70
Tierversuche mit der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe.....	74
Humane Implantationen mit der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe.....	75
Primärer Studienendpunkt.....	76
Sekundäre Studienendpunkte.....	77
Funktion der Prothese.....	77
Sicherheit des TAVI-Systems.....	79
Schlaganfall.....	80
Schrittmacher.....	80
Nierenversagen.....	81
Funktioneller Status – NYHA-Stadium.....	82
Implantation bei reiner Aortenklappeninsuffizienz.....	82
LIMITATIONEN.....	84
SCHLUSSFOLGERUNG.....	85
ZUSAMMENFASSUNG.....	86
LITERATURVERZEICHNIS.....	87
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	94
TABELLENVERZEICHNIS.....	96
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	97
DANKSAGUNG.....	98
LEBENS LAUF.....	99

EINLEITUNG

Erkrankungen der Aortenklappe stellen die mit Abstand am häufigsten auftretende Herzklappenerkrankung in den westlichen Industrienationen und Europa dar. Insbesondere die erworbene Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung mit steigender Prävalenz im Alter von über 3 % [Kirklin, Barratt-Boyes 2013; Braunwald 2015].

Die Aortenklappe sollte physiologischer Weise eine Öffnungsfläche über 3cm^2 oder spezifischer, über 1cm^2 pro m^2 Körperoberfläche aufweisen. Zu hämodynamischen Auswirkungen kommt es in der Regel ab einer Klappenöffnungsfläche von weniger als $1,5\text{cm}^2$ [Braunwald 2015]. Obwohl belegt werden konnte, dass eine medikamentös-konservative Therapie den Krankheitsverlauf nicht verbessern kann, besteht eine deutliche Zurückhaltung in der Zuweisung von älteren und/oder multimorbiden Patienten zur chirurgischen Therapie [Kirklin, Barratt-Boyes 2013]. Dadurch besteht ein Behandlungsdefizit einer stetig größer werdenden Bevölkerungsgruppe in der westlichen Welt. Somit besteht die Notwendigkeit eines weniger belastenden Therapieverfahrens. Um dieser Anforderung gerecht zu werden entstehen seit der ersten kathetergeführten Aortenklappenimplantation im Menschen durch den Kardiologen Alain Cribier im Jahr 2002 [Cribier et al. 2002] immer neue Weiterentwicklungen der interventionellen und minimal-invasiven Therapie der Aortenklappenstenose. Zusätzlich zu der Behandlung der Aortenklappenstenose konnte mit Weiterentwicklung der Herzklappenprothesen als neue Indikation auch die reine Aortenklappeninsuffizienz erfolgreich behandelt werden [Wendt, Kahlert, Pasa et al. 2014].

Diese Dissertationsschrift setzt sich zum Ziel dieser neuartige Transkatheterklappenprothese, die Symetis Acurate TA, sowohl im Tierversuch, als auch in einer Kohorte von 105 Patienten auf die Handhabung und Durchführbarkeit der Implantation, als auch die hämodynamischen und perioperativen Verlaufsparemeter zu untersuchen.

Das Aortenklappenitium

Die Aortenklappenitien können in Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz und kombinierte Aortenklappenitien eingeteilt werden. Insgesamt ist die Aortenklappe die am häufigsten krankhaft veränderte Herzklappe [Braunwald 2015].

Die Aortenklappenstenose

Definiert wird die Aortenklappenstenose als Einengung der Aortenklappe mit Ausbildung eines Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens.

Epidemiologie

Mit einem Anteil von etwa 25% der chronischen Herzklappenerkrankungen ist die Aortenklappenstenose das häufigste Herzklappenitium der westlichen Industrienationen [Braunwald 2015]. Die kalzifizierende, degenerative Aortenklappenstenose ist die häufigste Form, die bei über 65-jährigen eine Prävalenz von über 2 % aufweist, bei über 85-jährigen wird sogar eine Prävalenz von über 5% berichtet [Lung et al. 2003].

Ätiologie

Die Aortenklappenstenose wird in vier unterschiedliche Klassen mit unterschiedlicher Prävalenz, 1.) degenerativ-kalzifizierte (81,9 %), 2.) rheumatische (11,2 %), 3.) kongenitale (5,6 %), und 4.) post-endokarditische (1,3 %) Aortenklappenstenose unterteilt [Lung et al. 2003]. Bei der degenerativen-kalzifizierten Aortenklappenstenose kommt es durch Kalkablagerungen zu fokalen und segmentalen Verdickungen der Klappentaschen, was zur Einschränkung der physiologischen Funktion führt. Es werden verschiedene Ursachen, wie genetische, atherosklerotische oder infektiöse Faktoren und unterschiedliche Risikofaktoren, wie Alter, Nikotinabusus, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie diskutiert [Braunwald 2015]. Dabei stehen arteriosklerotische, degenerative

Prozesse im Vordergrund, die mit steigendem Alter zunehmen. Die Verkalkungsprozesse ähneln mit der Ablagerung von Lipiden und Proteinen denen der Atherosklerose, so dass die Risiken der Atherosklerose auch die Entstehung der kalzifizierenden degenerativen Aortenklappenstenose begünstigen.

Ursache für die Aortenklappenstenose kann eine kongenitale Fehlbildung in Form von bikuspidaler Klappenanlage, eine Verschmelzung der Kommissuren oder eine Segelasymmetrie sein, die auf Grund der abnormalen Strömungsverhältnisse eine Fibrose mit nachfolgender Verkalkung mit sich führt. Auch die rheumatische Entzündung mit nachfolgender Fibrose, Verklebung oder Schrumpfung kann eine Stenosierung der Aortenklappe bewirken, wird aber durch den konsequenten Einsatz von Antibiotika immer seltener [Lung et al. 2006; Braunwald 2015].

Pathophysiologie

Die physiologische Öffnungsfläche der Aortenklappe beträgt zwischen 2,5 und 3,5 cm². Bei der Aortenklappenstenose erhöht sich der Ausflusswiderstand durch eine abnehmende Klappenöffnungsfläche. Klappenöffnungsflächen von unter 1,0 cm² sind als bedeutsam, von weniger als 0,8 cm² als kritisch einzustufen. Der erhöhte Ausflusswiderstand führt über den erhöhten systolischen linksventrikulären Druck zu einer konzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels, zu einer Abnahme der Compliance der Ventrikelwand, sowie im Spätstadium zum Anstieg des enddiastolischen Druckes. Die Zunahme der linksventrikulären Wandspannung hat durch die Verminderung der diastolischen Koronarperfusion, insbesondere im Innenschichtbereich, eine myokardiale Ischämie zur Folge. Diese steht einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfs durch Zunahme der Muskelmasse entgegen [Braunwald 2015].

Die linksventrikuläre Druckerhöhung mit erhöhter Stimulation der Barorezeptoren führt reflektorisch zur peripheren Vasodilatation mit Nachlastsenkung. Somit können

Synkopen oder Schwindelanfälle als Folge zerebraler Mangeldurchblutung oder Angina pectoris und Rhythmusstörungen als Folge der Innenschichtischämie des linken Ventrikels die klinische Symptomatik bestimmen, ohne das latente Herzinsuffizienzzeichen vorliegen. Erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium kann es zur Dekompensation durch exzentrische Dilatation des linken Ventrikels und Zunahme des enddiastolischen Volumens kommen [Braunwald 2015].

Die degenerativ-kalzifizierende Aortenklappenstenose ist eine chronisch-progressive Erkrankung. Patienten mit Aortenklappenstenose können trotz höhergradiger Stenose über viele Jahre asymptomatisch bleiben. Dabei sind sie jedoch oftmals nur durch unbewusste körperliche Schonung symptomlos. Die Prognose der asymptomatischen Aortenklappenstenose wird mit einer Letalität von unter 1 % pro Jahr angegeben. Dem gegenüber ist die Prognose von Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose deutlich reduziert und wird in der Literatur mit einer 2-Jahresüberlebensrate von unter 50 % angegeben [Braunwald 2015].

Diagnostik

In der klinischen Untersuchung lässt sich ein spindelförmiges, systolisches Austreibungsgeräusch (Systolikum) mit Punctum maximum im 2. Interkostalraum rechts über der Herzbasis auskultieren, welches meistens in die Karotiden fortgeleitet wird. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich auf Grund der linksventrikulären Hypertrophie ein sich nach lateral verlagertes Herzspitzenstoß. Die peripheren Pulse sind langsam ansteigend und weich, was als „Pulsus parvus et tardus“ bezeichnet wird. Die Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive diagnostische Methode zur Beurteilung der Aortenklappenfunktion. Sowohl die transthorakale, als auch die transösophageale Echokardiographie erlaubt eine detaillierte Beurteilung des transvalvulären mittleren Gradienten, der Klappentaschenseparation, der KÖF, des Verkalkungsgrades der Klappe und der

Anulusgröße. Im fortgeschrittenen Stadium zeigt sich eine zunehmende linksventrikuläre Hypertrophie mit Verdickung von Hinterwand (HW) und Interventrikularseptum (IVS). Im weiteren Verlauf kann es zu einer Dilatation des linken Ventrikels mit zunehmender diastolischer Dysfunktion (E/E') und einer verringerten LV-EF kommen. Die Dilatation des linken Ventrikels kann zu einer Vergrößerung des Mitralklappenannulus führen und eine sekundäre funktionelle MI entstehen lassen. Auch in der Herzkatheter-Untersuchung kann mittels invasiver Hämodynamikmessung der Schweregrad der Erkrankung beurteilt werden, sowie die Pumpfunktion des linken Ventrikels und der Status der Koronargefäße erfasst werden.

Klassifikation der Aortenklappenstenose

Die Einteilung des Schweregrades der Aortenklappenstenose kann entsprechend den aktuellen Leitlinien der American Heart Association (AHA) und des American College on Cardiology (ACC) eingeteilt werden:

Stadium	Definition	Klappenanatomie	Hämodynamik	Hämodynamische Konsequenz	Symptome
A	Risiko für AS	Bikuspide AK, AK-Sklerose	<ul style="list-style-type: none"> Ausstromgeschwindigkeit $V_{max} < 2 \text{ m/s}$ 	<ul style="list-style-type: none"> keine 	<ul style="list-style-type: none"> keine
B	Progressive AS	Milde-moderate Verkalkung / Bewegungseinschränkung der AK	<ul style="list-style-type: none"> Milde AS: $V_{max} < 2-2,9 \text{ m/s}$ oder $\Delta P < 20 \text{ mmHg}$ Moderate AS: $V_{max} < 3-3,9 \text{ m/s}$ oder $\Delta P 20-39 \text{ mmHg}$ 	<ul style="list-style-type: none"> Frühe LV diastolische Dysfunktion kann vorhanden sein Normale LVEF 	<ul style="list-style-type: none"> keine
C: Asymptomatische, schwere AS					
C1	Asymptomatische schwere AS	schwere Taschenverkalkung oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	<ul style="list-style-type: none"> $V_{max} \geq 4$ oder $\Delta P \geq 40 \text{ mmHg}$ $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ (oder $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) Sehr schwere AS $V_{max} \geq 5$ oder $\Delta P \geq 60 \text{ mmHg}$ 	<ul style="list-style-type: none"> LV diastolische Dysfunktion Milde LV Hypertrophie Normale LVEF 	<ul style="list-style-type: none"> keine: Belastungstests sind sinnvoll zur Überprüfung des Status
C2	Asymptomatische schwere AS mit LV Dysfunktion	schwere Taschenverkalkung oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	<ul style="list-style-type: none"> $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ oder $\Delta P_{mean} \geq 40 \text{ mmHg}$ $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ (oder $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) 	<ul style="list-style-type: none"> LVEF < 50% 	<ul style="list-style-type: none"> keine
D: Symptomatische, schwere AS					
D1	Symptomatische schwere AS mit hohem Gradienten	Schwere Klappenverkalkung oder kongenitale Stenose mit stark eingeschränkter Klappenöffnung	<ul style="list-style-type: none"> $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ oder $\Delta P_{P_{mean}} \geq 40 \text{ mmHg}$ $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ (oder $\leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$); kann aber größer sein bei KAV 	<ul style="list-style-type: none"> LV diastolische Dysfunktion LV Hypertrophie Pulmonale Hypertonie kann vorhanden sein 	<ul style="list-style-type: none"> Belastungsdyspnoe oder geringere Belastbarkeit Belastungsangina Belastungsabhängige Synkope oder Präsynkope
D2	Symptomatische schwere AS mit geringem Fluss und geringem Gradienten mit reduzierter LVEF	Schwere Klappenverkalkung mit stark reduzierter Klappenbeweglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ mit $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ oder $\Delta P_{mean} < 40 \text{ mmHg}$ Dobutamin-Stress-Echo zeigt $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ mit $V_{max} \geq 4 \text{ m/s}$ bei jeder Flussrate 	<ul style="list-style-type: none"> LV diastolische Dysfunktion LV Hypertrophie LVEF < 50% 	<ul style="list-style-type: none"> Herzinsuffizienz Angina Synkope oder Präsynkope
D3	Symptomatische schwere AS mit geringem Gradienten mit normaler LVEF oder AS mit paradox geringem Fluss	Schwere Klappenverkalkung mit stark reduzierter Klappenbeweglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> $KÖF \leq 1 \text{ cm}^2$ mit $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ oder $\Delta P_{mean} < 40 \text{ mmHg}$ Indizierte $KÖF \leq 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ und Schlagvolumenindex $< 35 \text{ ml/m}^2$ bei Normotonie gemessen ($RR_{syst} < 140 \text{ mmHg}$) 	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhte relative LV Wanddicke Kleines LV Kavum mit geringem Schlagvolumen 	<ul style="list-style-type: none"> Herzinsuffizienz Angina Synkope oder Präsynkope

Tabelle 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose [Nishimura et al. 2014].

Indikation zur Operation

Da die medikamentöse Therapie den Krankheitsverlauf nicht wesentlich beeinflussen kann, ist bei schwerer Aortenklappenstenose der Klappenersatz die einzige nachhaltig wirksame Therapieoption. Für symptomatische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose wird eine 2-Jahresüberlebensrate von 50 % ohne entsprechende Behandlung angegeben; es besteht daher eine Klasse-I-Empfehlung für den operativen Aortenklappenersatz. Die Symptomentrias von Synkope, Angina pectoris und Herzinsuffizienz bei Fehlen einer koronaren Herzkrankheit und Arrhythmie sind unangezweifelte Operationsindikationen.

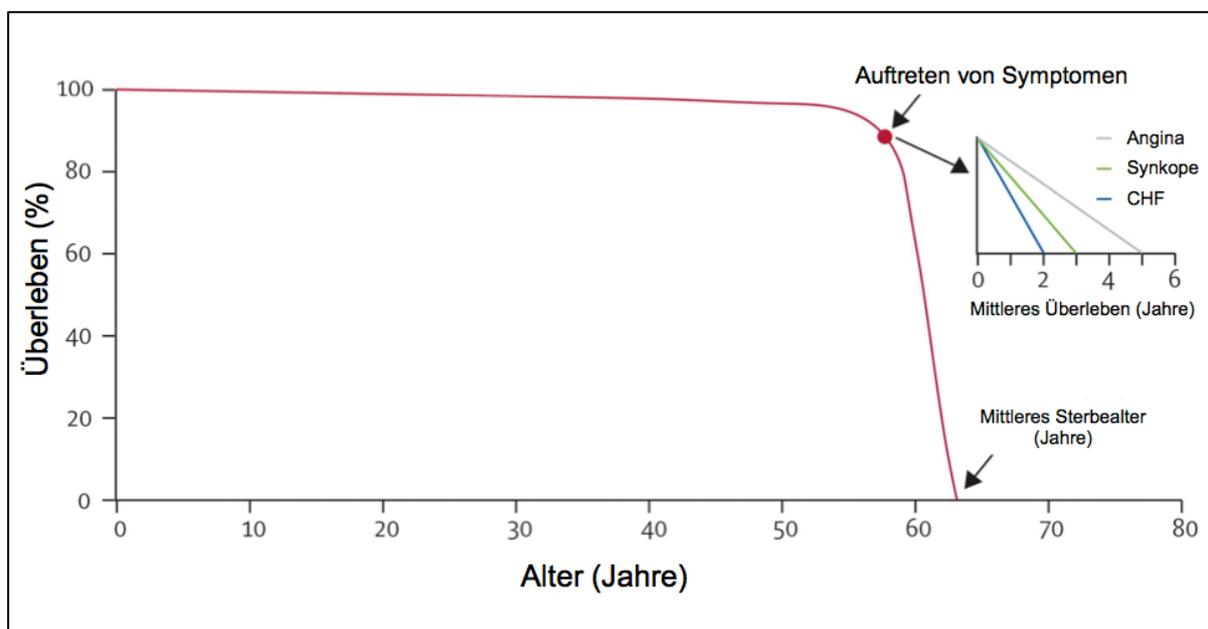


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose. [Ross Jr, Braunwald 1968].

Für asymptotische Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion oder rascher Progredienz des Vitiums oder pathologischem Belastungstest bestehen Empfehlungen der Klasse IIa oder IIb für die Indikation zum prothetischen Aortenklappenersatz. Bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen sind die grundsätzlich bestehende Progredienz des Vitiums und die geringe Krankenhausletalität bei elektiven Patienten mit Aortenklappenersatz von etwa 1,5 bis 2,5 Prozent [Beckmann et al. 2015]. Daher sollte es das Ziel sein, den Operationszeitpunkt vor dem Eintritt von die

Letalität negativ beeinflussenden Faktoren, wie etwa eingeschränkter LV-Funktion oder Eintritt einer Notfallindikation, zu wählen [Otto 2000].

Evidenzlevel	Beschreibung
IB	Patienten mit symptomatischer schwerer AS
IC	Patienten mit schwerer AS, die eine Bypass-Operation oder eine Operation an der Aorta oder anderen Herzklappen erhalten
IC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS und linksventrikulärer Dysfunktion (EF <50%) aufgrund der AS
IC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS mit Symptomen unter Belastungstests, die auf die AS zurückzuführen sind
IIaC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS und pathologischem Belastungstest (Blutdruckabfall unter den Ausgangswert)
IIaC	Patienten mit mittelgradiger AS, die eine Bypass-Operation oder eine Operation an der Aorta oder anderen Herzklappen erhalten
IIaC	Symptomatische Patienten mit low flow/low gradient (<40 mmHg) AS mit erhaltener EF nach sorgfältigem Nachweis einer schwergradigen AS
IIaC	Symptomatische Patienten mit low flow/low gradient AS mit reduzierter EF und dem Nachweis der kontraktilen Reserve
IIaC	Asymptomatische Patienten mit erhaltener EF mit keiner der oben genannten Belastungstestauffälligkeiten, wenn das Operationsrisiko gering ist und mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> - maximale transvalvuläre Flußgeschwindigkeit (Vmax) > 5,5m/s - schwere Kalzifizierung und eine Vmax Zunahme von $\geq 0,3$m/s pro Jahr
IIbC	Symptomatische Patienten mit schwerer low flow/low gradient AS und linksventrikulärer Dysfunktion ohne kontraktile Reserve
IIbC	Asymptomatische Patienten mit schwerer AS mit keiner der oben genannten Belastungstestauffälligkeiten, wenn das Operationsrisiko gering ist und mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft: <ul style="list-style-type: none"> - durch mehrmalige laborchemische Messung nachgewiesenes erhöhtes Level des natriuretischen Peptids, das nur auf die AS zurückzuführen ist - Erhöhung des mittleren Druckgradienten unter Belastung > 20mmHg - Starke linksventrikuläre Hypertrophie ohne vorliegende Hypertonie

Tabelle 2: Indikationen für Aortenklappenersatz [Vahanian et al. 2012].

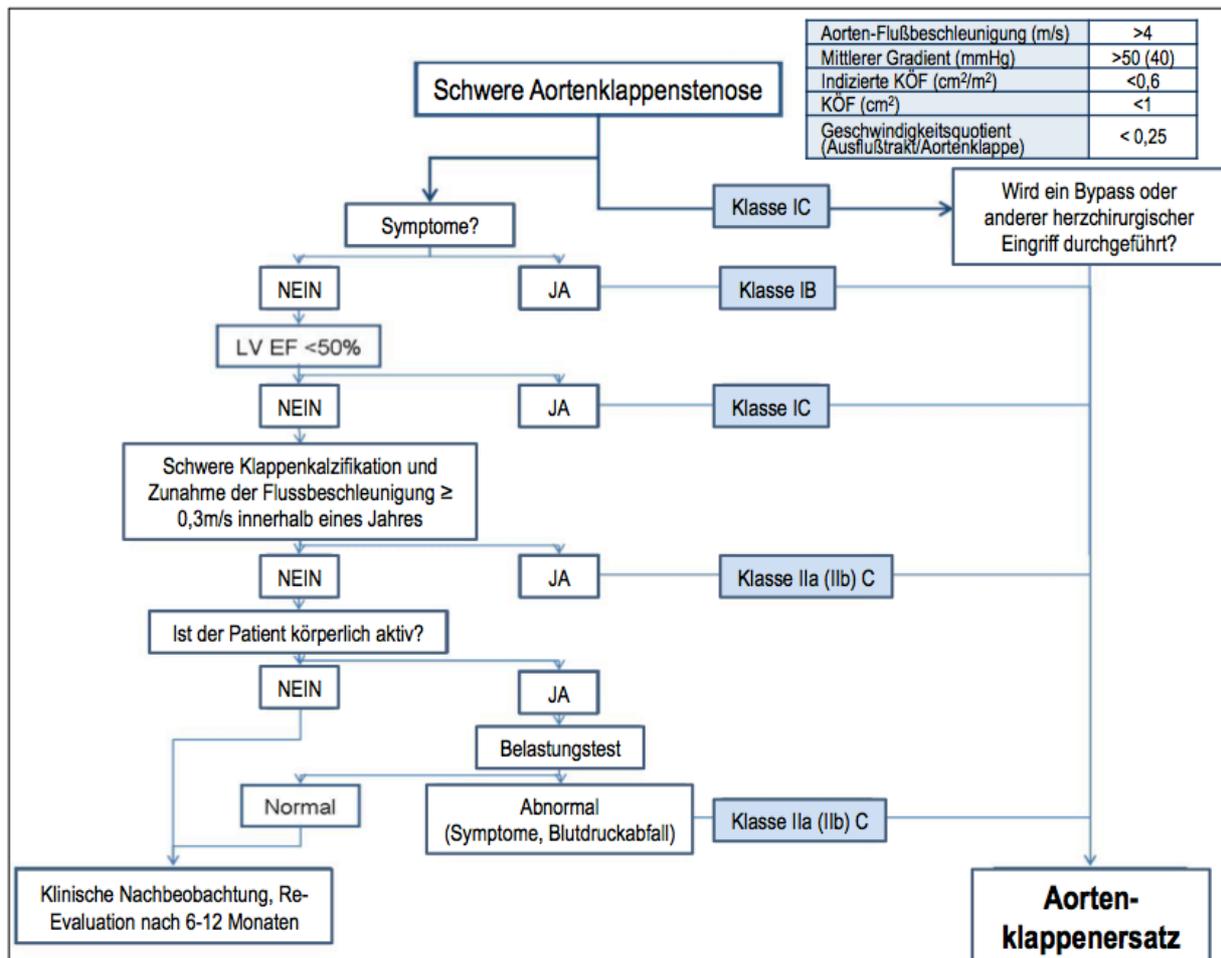


Abbildung 2: Management der Aortenklappenstenose [Vahanian et al. 2007].

Therapie der Aortenklappenstenose

Der Goldstandard zur Therapie der schweren, symptomatischen Aortenklappenstenose ist der konventionelle, prothetische Aortenklappenersatz unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine und kardioplegischem Herzstillstand. Das Operationsrisiko innerhalb von 30 Tagen liegt beim Gesamtkollektiv bei 2-3 % [Beckmann et al. 2015]. Es steigt jedoch mit zunehmendem Alter und zusätzlich bestehenden Co-Morbiditäten deutlich an. Die Prognose der Patienten nach konventionellem Aortenklappenersatz wurde bereits intensiv untersucht, und die gängigen Aortenklappenprothesen sind auch im Langzeitverlauf untersucht worden. Bei Patienten, die jünger als 55 Jahre alt sind wird derzeit die Implantation einer künstlichen Herzklappenprothese empfohlen [Rahimtoola 2010], da die biologischen Klappenprothesen degenerativen Veränderungen unterworfen sind, die bei einem jüngeren Patientenkollektiv

eine erneute Notwendigkeit zur Operation im weiteren Lebensverlauf wahrscheinlich machen.

Obwohl die konservative, d.h. medikamentöse Therapie dem chirurgischen Aortenklappenersatz weit unterlegen ist, werden viele Patienten als zu alt und zu morbid für eine konventionelle Operation erachtet und werden daher dem Kardiologen oder dem Kardiochirurgen nicht vorgestellt. Tatsächlich steigt das Operationsrisiko bei Multimorbidität deutlich an. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden sind neue Herzklappenprothesen entwickelt worden. Die Operationszeit soll durch die Weiterentwicklung von nahtlos implantierbaren Bioklappenprothesen so gering wie möglich werden. Diese Prothese ermöglicht zwar die Reduktion der Operationszeit, muss aber weiterhin unter kardioplegischem Herzstillstand und unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine implantiert werden.

Als erster interventioneller und perkutaner Ansatz einer Therapie der Aortenklappenstenose wurde bereits Anfang der 80iger Jahre durch mehrere Arbeitsgruppen in den USA und Europa die Aortenballonvalvuloplastie vorzugsweise bei Hochrisikopatienten im hohen Lebensalter durchgeführt [Cribier et al. 1986, Letac et al. 1988]. Allerdings zeigte sich, dass dieses Verfahren mit einer hohen intraprozeduralen Letalität von bis zu 3 % [Otto et al. 1994] und mit schwerwiegenden Komplikationen [Sack et al. 1992], wie einer akuten Aortenklappeninsuffizienz oder einer seltenen, aber in den meisten Fällen deletären Aortenklappenannulusruptur einhergehen konnte. Darüber hinaus wurden hohe 30-Tage Letalitäten von bis zu 11 % [NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants 1991; Pavlides 1996] mit schlechten Langzeitergebnissen bei hoher Rezidivrate berichtet [Sack et al. 2006].

Die Aortenklappeninsuffizienz

Die Aortenklappeninsuffizienz wird definiert als akut oder chronisch auftretende Schlussunfähigkeit in Folge von Deformierung, Prolaps oder Destruktion der Taschenklappen, oder einer Dilatation der Aortenwurzel.

Epidemiologie, Äthiologie und Pathophysiologie

Die Aortenklappeninsuffizienz wird mit einer Häufigkeit von 10,4 % aller erworbenen Herzklappenvitien in Europa angegeben. Es sind zu 75 % Männer betroffen [Jung et al. 2003].

Die akute Aortenklappeninsuffizienz entsteht in den häufigsten Fällen durch die bakterielle Endokarditis, seltener durch Trauma oder Aortendissektion Typ A. Die chronische Aortenklappeninsuffizienz ist häufig kongenital (z. B. bei bikuspider Klappe), seltener durch Dilatationen des Klappenrings oder der Aortenwurzel und/oder Aorta ascendens auf Grund von Degeneration oder Bindegewebserkrankungen verursacht. Es kommt zum Verlust der kommissuralen Aufhängung der Aortenklappe und somit zur Insuffizienz.

Die Aortenklappeninsuffizienz, unabhängig von ihrer Ätiologie, verursacht eine exzentrische Dilatation und Volumenhypertrophie des linken Ventrikels, eine Dilatation des Mitralklappenringes und später eine Hypertrophie und Dilatation des linken Vorhofes. Bei einer akuten Insuffizienz der Klappe wird der linke Ventrikel plötzlich volumenüberlastet. Dies führt zu einer Erhöhung des enddiastolischen Druckes, zu einem Rückstau in die Lungenvenen und zum Lungenödem. Die chronische Insuffizienz der Aortenklappe gibt dem linken Ventrikel die Gelegenheit zur Kompensation. Dies geschieht gemäß dem Laplace'schen Gesetz durch die vorwiegend diastolisch erhöhte Nachlast mit vermehrter Ausbildung von Myofibrillen, die letztlich in einer exzentrischen Volumenhypertrophie mündet.

Indikation zur Operation

Für symptomatische Patienten besteht, ähnlich wie bei der Aortenklappenstenose, eine unstrittige Operationsindikation. Ebenso unstrittig ist die Operationsindikation bei asymptomatischen Patienten mit bereits eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und einer Ejektionsfraktion von unter 50 Prozent. Für asymptotische Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion, aber erheblicher Dilatation des linken Ventrikels (endsystolischer Durchmesser > 50 mm) besteht eine Klasse-IIa-Empfehlung zur Operation. In bestimmten Fällen besteht, vor allem bei bikuspidaler Klappe und aortoanulärer Dilatation, die Möglichkeit zur Rekonstruktion der Aortenklappe.

Therapie der Aortenklappeninsuffizienz

Gemäß der Behandlung der Aortenklappenstenose stellt die chirurgische Therapie den derzeitigen Goldstandard dar. Die operative Therapie besteht klassischerweise im Aortenklappenersatz, bei ausgeprägter Dilatation der Aorta ascendens (> 55 mm) als klappentragendes Conduit der Aorta ascendens. Bei Marfan-Patienten wird die Operation ab einem Durchmesser der Aorta ascendens von >50mm empfohlen, insbesondere dann, wenn dieser im Verlauf zugenommen hat. Grundsätzlich ist die Operation auch bei schwer eingeschränkter, linksventrikulärer Pumpfunktion zu erwägen, hat dann jedoch eine wesentlich höhere Letalität. Klappenerhaltende Operationstechniken (wie z.B. Kommissurotomien, David-OP, Yacoub-OP) wurden in der jüngeren Vergangenheit etabliert und kommen insbesondere bei jüngeren Patienten zur Behandlung einer Aortenklappeninsuffizienz in Kombination mit Aortendilatation zur Anwendung.

Analog zur Aortenklappenstenose gibt es jedoch auch im Patientenkollektiv der Aortenklappeninsuffizienz spezielle Kasuistiken und Hochrisikokonstellationen, die keine geeigneten Fälle zur konventionellen Operation darstellen.

Risikoscores

Zur Abschätzung des perioperativen Risikos hinsichtlich der Morbidität und Mortalität stehen in der Herzchirurgie heute mehrere, sog. chirurgische Risikoscores (im Wesentlichen der EuroSCORE I und II, sowie der STS-Score), welche für Operation am offenen Herzen entwickelt und validiert worden sind, zu Verfügung.

EuroSCORE I und II

Der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) schätzt das Letalitätsrisiko nach herzchirurgischen Eingriffen innerhalb der ersten 30 Tage nach der Operation ab. Der EuroSCORE I wurde aus insgesamt 19030 multizentrischen Datensätzen zahlreicher europäischer herzchirurgischer Kliniken im Jahre 1995 abgeleitet [Nashef et al. 1999; Roques et al. 1999]. Zur Berechnung des Risikos eines Patienten werden hierfür insgesamt 17 präoperative Parameter (siehe Abbildung 3) des jeweiligen Patienten berücksichtigt, die dann durch einfache Addition der entsprechenden Punktzahlen einen Schätzwert, den sog. additiven EuroSCORE, der zu erwartenden Letalität ergeben. Eine weitere, alternative Berechnungsmethode innerhalb des EuroSCOREs wird auf der Basis der logistischen Regressionsanalyse der jeweiligen präoperativen Patientenparameter berechnet, der sog. logistische EuroSCORE, und stellt damit eine genauere Schätzung der 30-Tages Letalität, insbesondere bei höherem (> 13 %) Risiko dar. Der additive und logistische EuroSCORE I sind etablierte Risikorechner, die sich sehr gut eignen, mit vergleichsweise geringem Aufwand bei erwachsenen Patienten eine risikoadjustierte Abschätzung der 30-Tages Letalität für einen elektiven oder notfallmäßigen herzchirurgischen Eingriff, wie z.B. einer koronaren Bypassoperation, eines Herzklappenersatzes, oder eines Kombinationseingriffes vorzunehmen [Schiller 2014].

Patient Factors

Change sheet below
change language:

Age: 55yr

Sex: Female

Chronic pulmonary disease: Yes

Extracardiac arteriopathy: Yes

Neurological dysfunction: Yes

Previous cardiac surgery: Yes

Serum creatinine >200 µmol/ L: Yes

Active endocarditis: Yes

Critical preoperative state: Yes

Cardiac Factors

Unstable angina: Yes

LV dysfunction moderate or LVEF 30-50%: Moderate OR Poor

Lv dysfunction poor or LVEF<30: Poor

Recent myocardial infarct: Yes

Pulmonary hypertension: Yes

Operation Factors

Emergency: Yes

Other than isolated CABG: Yes

Surgery on thoracic aorta: Yes

Postinfarct septal rupture: Yes

Additive EuroSCORE = 10

Logistic EuroSCORE (mortality %) = 17,45%

For the latest information on EuroSCORE visit <http://www.euroscore.org>

Φ	β_i	X_i
0	0,0666354	1
1	0,3304052	WAHR
1	0,4931341	FALSCH
2	0,6558917	WAHR
2	0,841626	FALSCH
3	1,002625	FALSCH
2	0,8521853	FALSCH
3	1,101265	FALSCH
3	0,9058132	FALSCH
2	0,5677075	FALSCH
1	0,4191843	FALSCH
3	1,094443	WAHR
2	0,5460218	WAHR
2	0,7676924	FALSCH
2	0,7127953	FALSCH
2	0,5420364	WAHR
3	1,159787	FALSCH
4	1,462009	FALSCH

Additive euroSCORE = $\sum \Phi$

Logistic euroSCORE = $e^{(-4,789594 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4,789594 + \sum \beta_i X_i)}$

To download the latest version of this calculator visit
www.euroscore.org/calculators

Abbildung 3: Programm zur Berechnung des additiven und logistischen EuroSCORE I.

Obwohl der EuroSCORE I aus vergleichsweise alten Datensätzen aufgebaut ist, findet er bis heute in Deutschland und Europa in der klinischen Routine die breiteste Anwendung und wird insbesondere im Zusammenhang mit der Indikationsstellung zur TAVI oft zur Hilfe genommen. Tatsächlich ist jedoch seit längerer Zeit bekannt, dass der EuroSCORE I nicht mehr valide ist, und insbesondere bei zu erwartendem hohem Risiko das tatsächlich beobachtete Risiko überschätzt [Thielmann et al. 2009; Wendt et al. 2009]. Vor diesem Hintergrund wurde der EuroSCORE II entwickelt, dessen zugrunde liegende Datensätze nicht nur die von europäischen Kliniken, sondern auch große Datensätze aus dem nord- und südamerikanischen und asiatischen Raum beinhalten. Im Unterschied zum EuroSCORE I wurde beim EuroSCORE II die Hospitalletalität und nicht die 30-Tage Letalität als Endpunkt für die Risikoberechnung gewählt.

Sowohl den EuroSCORE I, als auch den EuroSCORE II kann man heute online (www.euroscore.org) oder auch mit sog. Apps für Taschenrechner oder Smartphones einfach und schnell am Patientenbett berechnen.

STS-Score

Der sog. STS (Society of Thoracic Surgeons) Score basiert auf der Grundlage der US amerikanischen herzchirurgischen Datenbank, der sog. STS-Datenbank, die mit Abstand den größten herzchirurgischen Datenpool mit insgesamt weit über 500000 Eingriffen, bzw. 250000 neuen Datensätzen pro Jahr, aus über 800 Zentren der USA einbezieht. Der STS-Score ermöglicht eine fallbezogene Risikoabschätzung, die online über die Internetseite der US amerikanischen Gesellschaft für Herzchirurgie www.sts.org für Koronaroperationen, Aortenklappen- oder Mitralklappenersatz oder auch Mitralklappenrekonstruktionen, mit und ohne begleitende Koronaroperation ermittelt werden kann. Zur Risikoermittlung werden hierbei neben der Hospitalletalität außerdem folgende weitere Endpunkte berücksichtigt: Hospitalliedauer, Beatmungszeit, Nierenversagen, Schlaganfall, tiefe Sternuminfektion und Reoperation [Schiller 2014].

Die Risikoermittlung beim STS-Score erfolgt ebenfalls auf der Grundlage logistischer Regressionsmodelle. Im Gegensatz jedoch zum EuroSCORE wird der STS-Score nicht rechnerisch, sondern nur per Eingabe patientenindividueller Risikofaktoren im Online-Formular des STS-Risikokalkulators ermittelt. Die logistischen Regressionsmodelle sind dem Anwender hier leider nicht zugänglich, so dass entsprechende Ergebnisvergleiche von unterschiedlichen Patientengruppen so nicht praktikabel sind. Hinsichtlich der Validität und der Vorhersagewahrscheinlichkeit zwischen der zu erwartenden und der tatsächlich beobachteten Letalität ist der STS-Score dem EuroSCORE jedoch deutlich überlegen

[Wendt et al. 2009], dies zeigte sich insbesondere im Vergleich der Risikoabschätzung von TAVI-Patienten [Dewey et al. 2008; Thielmann et al. 2009].

Transkatheter Aortenklappenimplantation (TAVI)

Der dänische Herzchirurg Henning Rud Andersen war im Jahr 1989 derjenige, der die prinzipielle Durchführbarkeit einer von ihm eigens konstruierten, ballon-expandierbaren Katheterklappe im Schweineversuch ohne Eröffnung des Thorax und ohne Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine beweisen konnte [Andersen et al. 1992]. Seit der ersten kathetergeführten Aortenklappenimplantation im Menschen durch Alain Cribier im Jahre 2002 [Cribier 2002] besteht mit diesem Verfahren nun die Möglichkeit einer weniger belastenden Therapie ohne primäre Notwendigkeit 1.) der chirurgischen Sternotomie, 2.) der Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine, 3.) der Induktion des kardioplegischen Herzstillstandes, 4.) des Öffnens des Herzens, und 5.) der Exzision der pathologisch veränderten Aortenklappe.

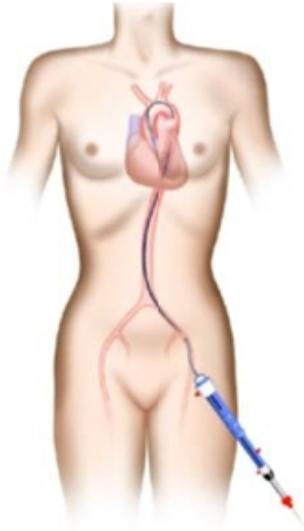
Aufgrund der anfänglich hohen Komplikationsrate und der damit verbundenen hohen Letalität nach TAVI (8-22 % in den Jahren 2005-2008) und auch auf Grund der unklaren Haltbarkeit der Klappenprothesen wird die TAVI derzeit in den entsprechenden Positionspapieren der europäischen und deutschen Gesellschaften nur für Patienten über 75 Jahre empfohlen, die ein sehr hohes Risiko für eine konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz mit einem logistischen Euroscore > 20 % und/oder STS-Score > 10 % aufweisen oder aber anatomische oder pathologische Besonderheiten vorliegen, wie z.B. schwere Malformation oder Bestrahlungen des Thorax oder auch eine Porzellanaorta, die das Risiko für einen chirurgischen Aortenklappenersatz ebenfalls deutlich erhöhen [Vahanian et al. 2012].

Nach aktueller Studienlage in der Gruppe der inoperablen und Hochrisikopatienten mit höherem Lebensalters ist die TAVI nicht nur der konservativ-medikamentösen Therapie

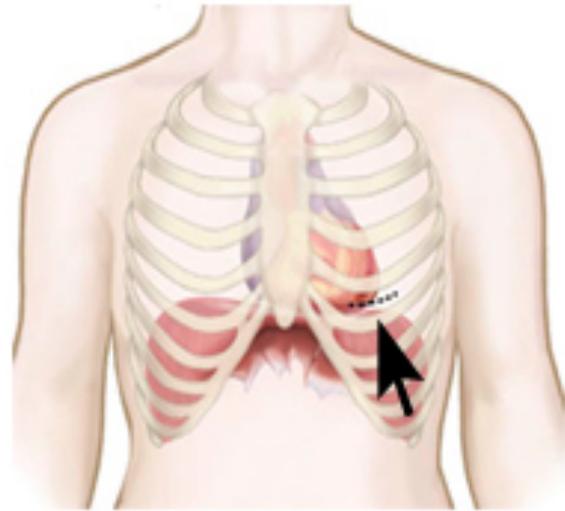
deutlich überlegen [Leon et al. 2010], sondern ergab auch in ersten prospektiven, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studien [Smith et al. 2011, Adams et al. 2014] vergleichbare und sogar überlegene Ergebnisse gegenüber dem konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz. Nach der ersten Implantation, die mit einer ballonexpandierbaren Klappe mittels komplexem antegradem, transvenösen Zugangsweg implantiert wurde sind sowohl neue Zugangswege, als auch neue Konzepte verbesserter und weiterentwickelter Transkatheterklappenprothesen entstanden.

Zugangswege der TAVI

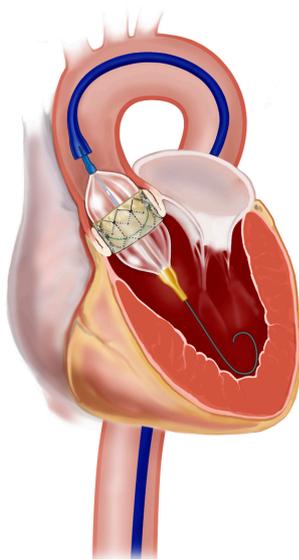
Um die TAVI weiter einzuteilen werden der Zugangsweg und die Art der Aortenklappenprothese spezifiziert. Die derzeit gängigsten Zugangswege sind die retrograde, transarterielle Implantation über die Arteria femoralis „transfemoral“, sowie die antegrade Implantation über die Herzspitze durch den linken Ventrikel „transapikal“. Zusätzlich sind alternative Zugangswege, wie die retrograde Implantation über die Arteria subclavia „transaxillär“, über die Arteria carotis „transcarotidal“ und direkt über die Aorta ascendens als „transaortaler“ Zugang etabliert. Die transfemorale Aortenklappenimplantation ist, da es sich hierbei um ein rein perkutanes Verfahren handelt, als am wenigsten invasiv anzusehen, und kann sogar in lokaler Anästhesie erfolgen. Allerdings kann dieser Zugang nicht für alle Patienten gewählt werden. Patienten mit geringem Diameter der A. femoralis, starker Knickbildung („Kinking“) der Gefäße und fortgeschrittener Arteriosklerose können nicht transfemoral behandelt werden. Die gängigste Alternative ist die antegrade transapikale Implantation. Hierbei erfolgt der Zugangsweg über eine linkslaterale Minithorakotomie mit direkter Exposition des Apex cordis. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Durchführbarkeit bei jedem Patienten, der für eine Allgemeinnarkose in Frage kommt.



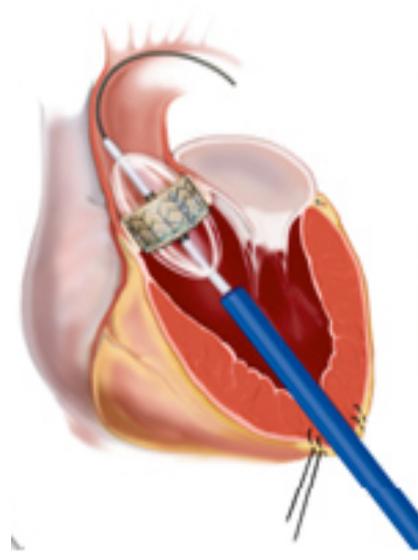
transfemoraler Zugangsweg



transapikaler Zugangsweg



retrograd, transarteriell



anterograd, transapikal

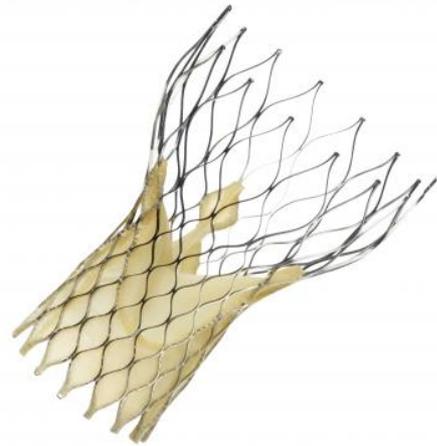
Abbildung 4: Derzeit gängigsten Zugangswege der TAVI.

Derzeitige Prothesentypen

Die derzeit zur Anwendung kommenden Herzklappenprothesen zur TAVI werden generell in sogenannte „ballon-expandierbare“ und „selbst-expandierbare“ Herzklappenprothesen eingeteilt.



ballon-expandierbar (Edwards Sapien)



selbst-expandierbar (CoreValve)

Abbildung 5: Genereller Unterschied der derzeitigen TAVI Systeme.

Nach der ersten erfolgreichen TAVI im Jahre 2002 folgte bereits 2007 die CE-Zertifizierung der ballonexpandierbaren Edwards Sapien Prothese (Edwards Lifesciences AG, Irvine, CA, USA) und des selbstexpandierbaren CoreValve Systems (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) in Europa. Durch die rasche Einführung in die Klinik mit über 5000 Implantationen weltweit konnte sehr schnell große Erfahrung mit beiden Systemen gesammelt werden. Auf Grund bestehender Limitationen der ersten Generation der Transkatheterklappenprothesen wurden die bestehenden Prothesentypen weiterentwickelt, und neue, sogenannte Zweitgenerationssysteme konzipiert. Aus dieser Entwicklung kamen drei selbstexpandierbare transapikale Prothesentypen hervor. 2011 und 2012 erhielten die Symetis Acurate TA, die JenaValve und die Medtronic Engager das europäische CE-Zertifikat.

Prozeduraler Ablauf der TAVI

Bei der kathetergeführten Aortenklappenimplantation ist die zusammengefaltete („gecrimpte“) Klappenprothese an die Spitze eines Herzkatheters fixiert, der entweder retrograd über die Arteria femoralis oder antegrad transapikal per Minithorakotomie über

den LV-Apex zur Aortenklappe vorgebracht wird. Unter Angiographie mit Kontrastmittelgabe wird zunächst die exakte Landezone für die Prothese im Aortenklappenannulus bestimmt und dargestellt. Während die ballonexpandierbaren Systeme dann unter schneller Schrittmacherstimulation, dem sog. „rapid pacing“, und schrittweiser Inflation des Ballonkatheters im Aortenklappenannulus platziert werden, werden die selbstexpandierbaren Katheterklappensysteme in der Regel durch langsames Freisetzen des sich unter der Körpertemperatur ausdehnenden Stents im Aortenklappenannulus fixiert. Grundsätzlich erfolgt im Gegensatz zum chirurgischen Aortenklappenersatz die Implantation der ballonexpandierbaren oder selbstexpandierbaren Prothese in der nativen Klappe, die in situ verbleibt und an die Aortenwand gedrängt wird [Thielmann et al. 2011].

Komplikationen der TAVI

Die Aortenklappeninsuffizienz, im Wesentlichen hervorgerufen durch sog. paravalvuläre Leckagen, sowie höhergradige AV-Blockierungen mit nachfolgender Implantation eines permanenten Herzschrittmachers stellen aktuell die wichtigsten und häufigsten Begleiterscheinungen und Limitationen nach einer derzeitigen TAVI-Prozedur dar [Leon et al. 2010, Smith et al. 2011]. Spezifische Probleme transvaskulärer TAVI-Eingriffe sind zudem Gefäßkomplikationen, wie Gefäßrupturen oder –dissektionen bzw. Blutungen aus dem arteriellen Zugangsbereich. Spezifische Komplikationen beim transapikalen Zugangsweg betreffen im Wesentlichen eine Ruptur oder Einrisse des Myokards im Bereich des LV-Apex, die oft mit schweren Blutungen vergesellschaftet sind. Peri-interventionelle neurologische Ereignisse [Kahlert et al. 2010] sowie schwere intraprozedurale Komplikationen, wie z. B. die Ruptur im Bereich der Prothesenlandungszone, die sog. „Aortenannulusruptur“, die Verlegung der Koronararterien durch die zu hoch implantierte Prothese einerseits oder auch durch die Klappentaschen oder Klappenkalkfragmenten

andererseits, als auch die Embolisation der Klappenprothese selbst treten dagegen vergleichsweise selten auf [Walther, Hamm et al. 2015].

VARC-/VARC-2-Kriterien

Um derartige, teils spezifische Komplikationen nach TAVI in zukünftigen Studien gleichartig zu erfassen und vergleichbar zu machen, wurden spezifische Kriterien und Definitionen für TAVI-Studien in Zusammenarbeit wissenschaftlicher Forschungsorganisationen kardiologischer und herzchirurgischer Gesellschaften der USA und Europa sowie der US-amerikanischen FDA im sog. „Valve Academic Research Consortium“ (VARC) geschaffen [Leon et al. 2011]. Ziel dieses Konsortiums war es standardisierte klinische Kriterien zur Komplikations- und Sicherheitsanalyse zu definieren, um klinische Untersuchungen weltweit besser vergleichen zu können. Dabei sollten sowohl Effektivität und Sicherheit der verwendeten Prothesen, als auch mit der TAVI Prozedur assoziierte Komplikationen standardisiert definiert werden. Das 2011 vorgelegte Papier des „VARC“ legt folgende klinische Ereignisse sowie Endpunkte fest: 1.) Mortalität, 2.) perioperativer Myokardinfarkt (bis 72h), 3.) Schlaganfall, 4.) perioperative Blutungen, 5.) akutes Nierenversagen (bis 48h postoperativ), 6.) vaskuläre Komplikationen, 7.) Schrittmacherpflichtigkeit, 8.) prothetische Funktion und 9.) Koronarobstruktion. Die im Jahre 2012 verabschiedeten VARC-2-Kriterien [Kappetein et al. 2012] beinhalten zusätzlich zu den o. g. Endpunkten Erregungsleitungsstörungen, Arrhythmien und sonstige, einschließlich zuvor nicht kategorisierte relevante Komplikationen. Weiterhin werden echokardiographische Kriterien für die Funktionsprüfung der jeweiligen Klappenprothesen festgelegt. Definitionen zur Lebensqualität nach TAVI werden ebenfalls abgegeben.

ZIEL DER ARBEIT

Die Evaluation der durch die Firma Symetis entwickelten Acurate TA Transkatheterklappenprothese mit Einbeziehung von akuten Tierexperimenten und der darauf folgenden Implantation im Menschen und der Nachbeobachtung stehen im Fokus dieser Arbeit. Es soll herausgestellt werden, ob diese neuartige Aortenklappenbioprothese (Symetis, Acurate TA) sicher in ihrer akuten Anwendung, adäquat in ihren akuten hämodynamischen, und der im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erhobenen Werten ist.

Die akuten Tierexperimente wurden 2009 in Vorbereitung auf die ersten humanen Implantationen weltweit durchgeführt. Im Tierexperiment wurde die Durchführbarkeit der Implantation getestet und akute hämodynamische und echokardiographische Parameter erhoben.

Nachfolgend wurden im Rahmen dieser Zulassungsstudie (Fisrt-in-Man, Pilot-Study) akute, kurz- und mittelfristige Ergebnisse der selbstexpandierbaren transapikalen Aortenklappenprothese mittels prospektiver und nicht randomisierter Untersuchung erhoben. Dabei bezieht sich die vorliegende Arbeit auf die im Westdeutschen Herzzentrum von August 2010 bis April 2015 erhobenen Daten. In dieser prospektiven Studie untersuchten wir 105 Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz, die sich einer transapikalen, kathetergestützten Aortenklappenimplantation mit der Symetis Acurate TA unterzogen.

FRAGESTELLUNG

1.) Tierexperimentelle Akutversuche in 6 Hausschweinen:

- Wie ist die Durchführbarkeit der Implantationsprozedur des neuartigen Symetis Acurate TA Systems im Tiermodell?
- Wie sicher in Bezug auf intraoperative Komplikationen ist das Freisetzungssystem und die Implantation der Symetis Acurate TA Prothese?
- Wie gut sind die chirurgische Handhabung des Freisetzungskatheters und die Handhabung der einzelnen Implantationsschritte?

2.) Klinische Ergebnisse der Essener Symetis Klappenimplantationen bei n=105 konsekutiv behandelten Patienten:

- Wie ist die Durchführbarkeit der Implantationsprozedur des neuartigen Symetis Acurate TA Systems im Patienten?
- Wie sicher in Bezug auf intraoperative Komplikationen ist das Freisetzungssystem und die Implantation der Symetis Acurate TA Prothese?
- Wie stellen sich periprozedurale, kurzfristige Implantationsergebnisse und hämodynamische Eigenschaften dieses Systems am Patienten dar?
- Wie sind die langfristigen Ergebnisse im Verlauf über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten?

MATERIAL UND METHODEN

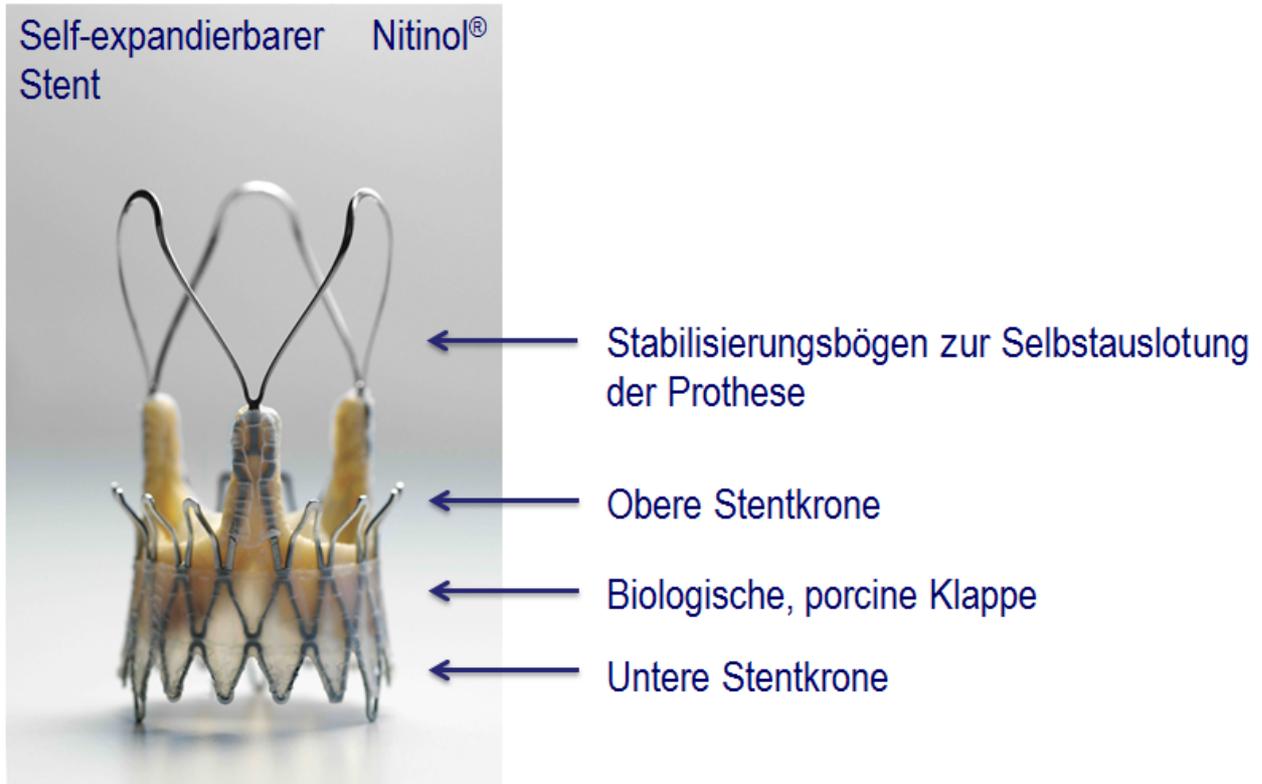
Das Symetis Acurate TA Transkatheterklappensystem

Die transapikale Symetis Acurate TA Aortenklappenbioprothese basiert auf dem Verfahren einer selbstexpandierbaren Klappe. Es stehen drei Größen (Größe „S“ – 21 mm, „M“ – 23 mm und „L“ – 25 mm) zur Verfügung, so dass die Prothese in einen Aortenklappenannulusdiameter von 21 bis 27 mm implantiert werden kann. Das Gerüst besteht aus Nitinol, einer in der Medizin gebräuchlichen metallischen Legierung, die im Temperaturbereich von 15- 25 °C verformbar ist und bei Körpertemperatur den zuvor geprägten Formzustand wieder annimmt. Das Nitinolgerüst ist 5cm hoch und besteht aus einem supraanulären und infraanulären Anteil. Der supraanuläre Bereich wird von einem dreistrebigen Gerüst gebildet, das eine korrekte Lage im Ausfußtrakt sichert, und eine longitudinale Rotation verhindert.

Ein oberes Kronengerüst stabilisiert und verankert die Prothese supraanulär, ein unteres Kronengerüst verankert sich knapp infraanulär im Ausflusstrakt. Um paravalvuläre Leckagen zu verhindern sind oberes und unteres Kronengerüst mit einer PET Membran ummantelt. Zwischen den Kronengerüsten liegt eine Taillierung, die eine sichere Verankerung der Prothese im Aortenklappenannulus gewährleistet. Die Taschen der Prothese sind aus drei akoronaren Valvulae der porcinen Aortenklappe gefertigt, da sich die akoronaren Valvulae als am haltbarsten erwiesen haben.

Das Einführsystem besteht aus einem Schaft, in dessen distalem Ende die zusammengefaltete Klappenprothese umgeben von einer glatten, atraumatischen Hülle liegt. Die Spitze ist konisch geformt, um möglichst wenig Trauma auf den LV-Apex auszuüben, und ein Verfangen in den Chordae tendineae der Mitralklappe zu verhindern. Im Schaft befinden sich zur einfacheren Positionierung röntgendichte Marker. Der Griff besteht aus einem Drehknopf, mit dem die Klappe freigesetzt wird und einem Sicherheitsknopf, der ein

verfrühtes Öffnen der Klappe verhindert. Das Einführsystem wurde im Verlauf der Datenerhebung weiterentwickelt und erlaubt die Steuerung durch nur einen Operateur.



Verfügbar in 3 Größen (23, 25, 27mm), anwendbar für Annulusgrößen von 21-27mm

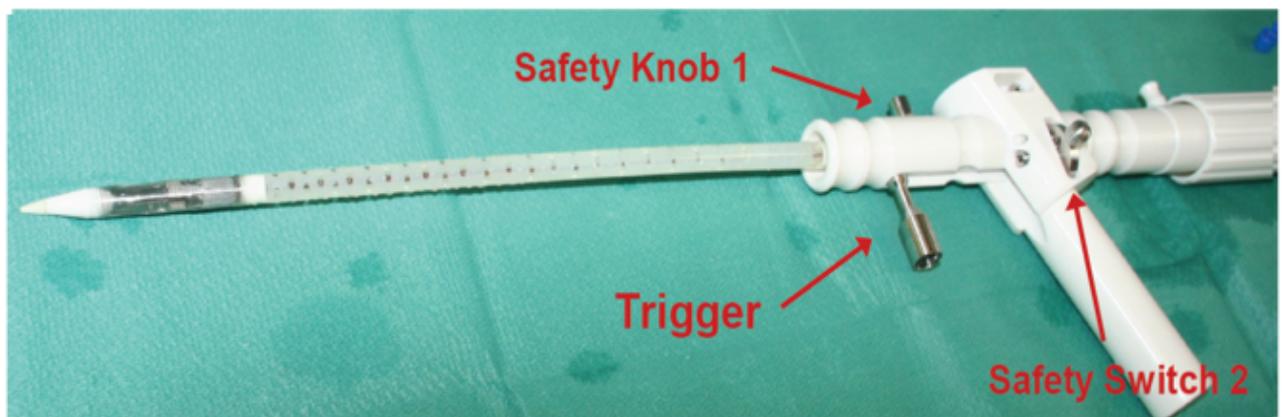


Abbildung 6: a.) Selbst-expandierbare Symetis Acurate TA Transkatheterklappe, b.) Freisetzungskatheter zur transapikalen Applikation der Acurate TA Transkatheterklappe.

Implantationstechnik und -prozedur der TAVI

Der Patient wird in Allgemeinnarkose im Hybridraum operiert. Der Hybridraum wird sowohl den Standards eines Operationssaales, als auch denen eines Katheterlabors gerecht, und bietet alle erforderlichen Möglichkeiten um eine sichere Implantation zu gewährleisten. Zum intraoperativen Monitoring wird eine invasive Blutdruckmessung mittels Arteria radialis Katheter und zur hämodynamischen Messung ein Swan-Ganz-Katheter angelegt. Eine transösophageale Echokardiographiesonde wird eingeführt.

Zuerst wird mittels transthorakaler Echokardiografie die genaue Lage der Herzspitze bestimmt, normalerweise im fünften Interkostalraum medio-claviculär links. Die Schnittführung wird eingezeichnet und es wird steril abgewaschen und abgedeckt. Dann wird der Zugang über einen etwa 7 cm langen Schnitt schichtweise freipräpariert. Nach Durchtrennung der Interkostalmuskulatur und der Pleura parietalis wird palpatorisch überprüft, ob man genau über der Herzspitze liegt. Ein kleiner Rippenretractor wird eingesetzt. Dann wird das Perikard durchtrennt und mit Hochnähten fixiert. Nach sicherer Exposition des Apex cordis und Lokalisation des Ramus interventricularis anterior werden unter Schonung der Koronararterien 4 filzarmierte Nähte durchgreifend, sternförmig um das Zielareal vorgelegt und mittels Tourniquets angezogen. Um transapikale Blutungen während der Implantation zu vermeiden können die Nähte nach Bedarf angezogen oder gelöst werden. Ein epimyokardialer Schrittmacherdraht wird platziert und ausgetestet. Zeitgleich wird eine femoral-arterielle Schleuse mittels Seldinger Technik vorgelegt, über die ein Pigtailkatheter bis in den Aortenbulbus vorgeschoben wird. Der Katheter dient zur Darstellung mittels Kontrastmittelapplikation. Eine Heparinisierung zur Vermeidung von Thrombenbildung wird mit dem Ziel einer „activated clotting time“ (ACT) von 250 Sekunden durchgeführt. Nach Platzierung des Pigtailkatheters und genau perpendikulärer Einstellung der Aortenklappenebene wird der linke Ventrikel punktiert und ein weicher Draht bis in die Aorta ascendens eingeführt. Dabei ist darauf zu achten, dass der Draht ohne Widerstand

vorzuschieben ist, und keine Mitralklappenchordae aufgefädelt werden. Nach Entfernung der Hohlnadel wird ein rechtskoronarer Katheter eingeführt, der mit seiner Krümmung ein sicheres Vorschieben in die Aorta descendens ermöglicht. Über den Katheter kann nun der zur Platzierung der Klappe erforderliche steife Draht eingeführt werden.

Bei stark kalzifizierten Klappen kann es erforderlich sein vor der Klappenimplantation eine Ballonvalvuloplastie durchzuführen um eine sichere Freisetzung mit anschließender, sofortiger Funktion der Aortenklappenprothese sicherzustellen. Falls ein Ballon eingesetzt wird, wird zuerst eine Schleuse über den Apex eingeführt, über die der Ballon eingeführt wird. Die Größe des Ballons richtet sich nach dem im Ultraschall und in der Fluoroskopie gemessenen Klappendiameter. Über den epimyokardial an der linksventrikulären Vorderwand lokalisierten Schrittmacher kann das „rapid pacing“ durchgeführt werden. Der Ballon wird dann bei einem aortalen Druck von 40 mmHg mit 4 Atü für maximal 10 Sekunden aufgedehnt. Die Schleuse muss nun entfernt werden, und die im Vorfeld vorbereitete Klappe mit Einführsystem wird über den steifen Draht vorgeschoben.

Unter Durchleuchtung wird nun die Klappe korrekt positioniert. Dabei helfen röntgendichte Marker und gegebenenfalls zusätzliche Kontrastmittelapplikation. Durch das Drehen des Griffes des Einführsystems kann die Klappe freigesetzt werden (Abbildung 7, A). Um ein vorschnelles öffnen, mit einhergehender fehlender Repositionsmöglichkeit der Klappe zu verhindern gibt es einen Sicherheitsknopf, der zum vollständigen Öffnen der Klappe gelöst sein muss. Während der letzten Öffnungsphase muss ein leichter Zug ausgeübt werden, um die Klappe gegen den Widerstand des Blutflusses in die korrekte Position zu bringen. Dabei ist der Widerstand des sich gegen die verkalkte Nativklappe stemmenden oberen Kronengerüsts spürbar, und gibt somit eine taktile Rückkopplung der korrekten Klappenposition (Abbildung 7, B). Die Klappe nimmt dann direkt die Funktion auf, aber kann bei noch einliegendem steifen Draht eine zentrale Insuffizienz aufweisen

(Abbildung 7, C). In der transösophagealen Echokardiographie muss nun beurteilt werden, ob die Position der Klappe korrekt ist, und ob noch paravalvuläre Leckagen vorhanden sind. Im Falle einer paravalvulären Leckage kann es hilfreich sein eine Nachdilatation mittels Ballonkatheter vorzunehmen. Nach vorsichtiger Entfernung des transapikal einliegenden Systems wird nun der Apex cordis bei einem maximalen systolischen Druck von 100 mmHg mittels der vorgelegten teflonarmierten Nähte verschlossen. Nach Anlage einer perikardialen Drainage folgt der schichtweise Wundverschluss. Der epimyokardiale Schrittmacher wird für die postoperative Phase belassen. In der Regel kann der Patient noch im Operationssaal ausgeleitet und extubiert werden und wird zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt.

Die ballon-expandierbaren Klappen waren die ersten Modelle, die zum Einsatz kamen. Zur Dilatation der Klappe wird für etwa 10 Sekunden ein Ballon aufgedehnt und somit der linksventrikuläre Ausflusstrakt vollständig okkludiert. Daher findet diese Okklusion unter schneller kardialer Frequenzstimulation, dem sogenannten „rapid-pacing“ statt, um einen aortalen Zieldruck von unter 40 mmHg zu erreichen, so dass bei geringerem Widerstand eine korrekte Positionierung der Klappe möglich ist, und das Myokard vor Überdehnung geschützt ist.

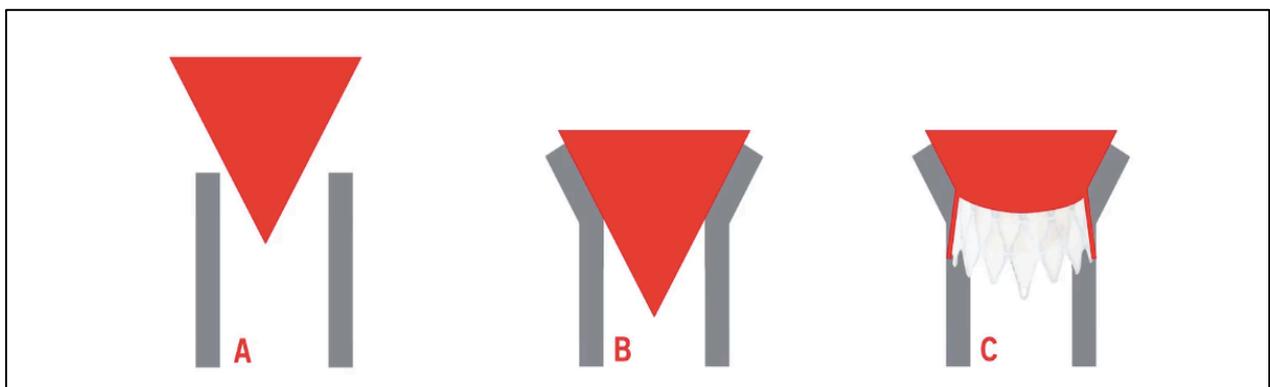


Abbildung 7: Prinzip der Positionierung und Implantation durch „Hineinziehen“ der Prothese in den Aortenklappenannulus.

Akute Implantationsversuche im experimentellen Tierversuch

Zur ersten Durchführbarkeit und Handhabung des neuartigen Katheterklappensystems wurde zwischen dem 11. und 14. September 2009 die selbst-expandierbare Symetis Acurate TA Transkatheterklappe in insgesamt 6 männlichen deutschen Hausschweinen gemäß Tierversuchsantrag (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen, AZ 8.87-51.05.30.10.060) im Akutversuch eingesetzt und überprüft. Die Versuchstiere waren zum Zeitpunkt der Operation $5,8 \pm 0,7$ Monate alt und $60,7 \pm 9,3$ kg schwer.

Die Implantation erfolgte am des Universitätsklinikum Essen im Hybrid-Operationssaal unter angiographischer Darstellung mittels monoplaner Angiographie (Artis Zee, Siemens, München, Deutschland). Zusätzlich, als ergänzende intraoperative Bildgebung, wurde bei allen Versuchstieren eine transösophageale Echokardiographie (Vivid-I, GE Healthcare, Frankfurt a. M., Deutschland) durchgeführt. Hierbei wurden die hämodynamischen Parameter, wie der linksventrikuläre und rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD, RVEDD), der linksatriale Diameter (LAD) des Schweineherzens, als auch die Größe des Aortenklappenannulus, sowie der Schweregrad der prä- und postprozeduralen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz bestimmt. Darüber hinaus wurde nach erfolgter Klappenimplantation der mittlere Druckgradient (MPG) über der Prothese und die Klappenöffnungsfläche (AVA) gemessen.

Versuchsablauf

Zwei Stunden präoperativ erhielten die Schweine keine Nahrung mehr, jedoch Wasser ad libidum. Die Prämedikation erfolgte 30 Minuten vor Narkosebeginn mit einer intramuskulär applizierten Kombination aus Ketamin (30 mg/kg Körpergewicht), Azaperon (2 mg/kg Körpergewicht) und Atropin (2 mg Gesamtdosis).

Nach Narkoseeinleitung mittels intravenöser Applikation von Propofol (100 mg/h), Midazolam (1 µg/kg/h) und Fentanyl (5 µg/kg/h) wurde zur Platzierung des endotrachealen Tubus (7-8 mm Durchmesser) eine chirurgische Tracheotomie vorgenommen. Die mechanische Ventilation (Oxylog 1000, Drägerwerk AG & Co, Lübeck, Deutschland) wurde im druckkontrollierten Modus mit einer Atemfrequenz von 10-20/min in Abhängigkeit des endexpiratorischen CO₂ mit Zielwerten von 35-40 mmHg mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_iO₂) von 1,0 durchgeführt.

Die Tiere wurden mittels EKG überwacht, und nach Gabe von 5000 I.E. Heparin ein arterieller Katheter in die Arteria carotis zur invasiven Blutdruckmessung eingeführt. Eine zusätzliche 6F Schleuse (Arrow, Teleflex Medical Europe Ltd, Athlone, Irland) wurde in die linke Arteria femoralis eingeführt, um einen Pig-Tail-Katheter (Cook Medical GmbH, Mönchengladbach, Deutschland) einführen zu können. Der Pigtail Katheter wurde unter angiografischer Kontrolle durch die Aorta descendens über den Aortenbogen in die Aorta ascendens bis vor die Aortenklappe in die rechtskoronare oder akoronare Taschenklappe positioniert (siehe Abbildung 13).

Auf Grund der Anatomie des Schweines wurde eine mediane Sternotomie durchgeführt. Anschließend wurde das Perikard longitudinal eingeschnitten und mit Hochnähten am Sternumrand fixiert, und so der Apex cordis exponiert. Zur Blutungskontrolle und zum späteren Verschluss des Apex wurden vier teflon-armierte, durchgreifende U-Nähte sternförmig in den Apex eingestochen und mit Tourniquets nach Bedarf angezogen (siehe Abbildung 8 bis 11).

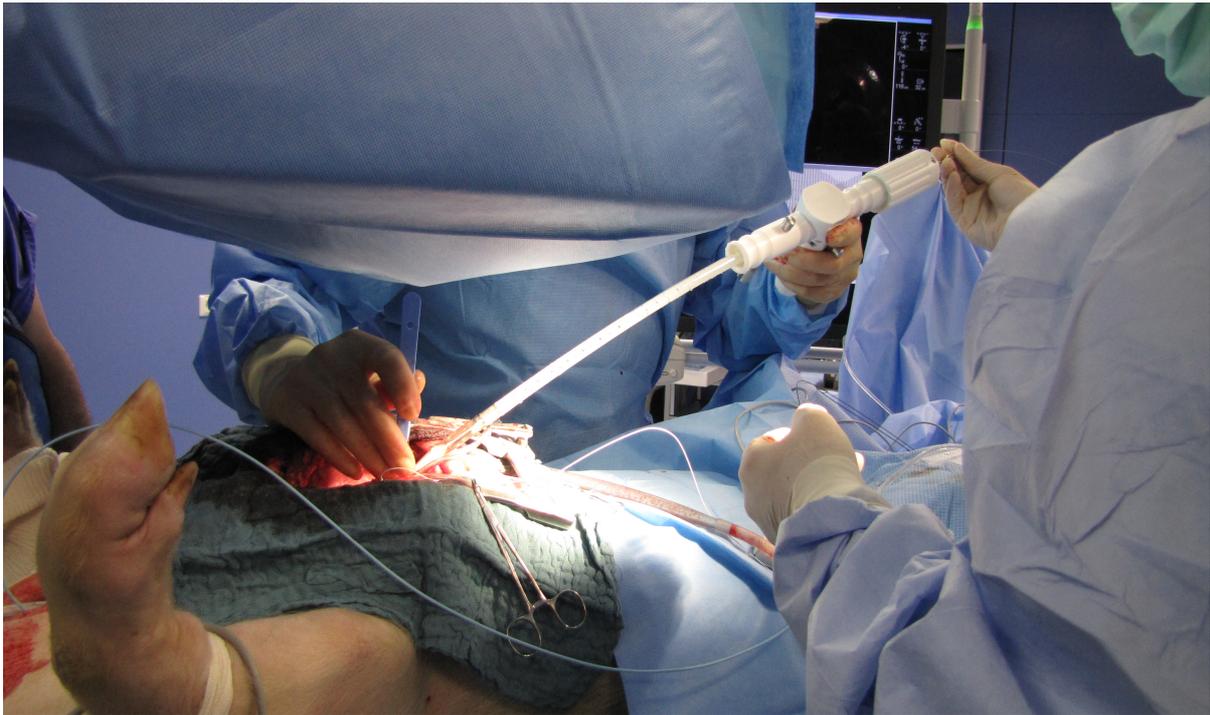


Abbildung 8: Einführen des Symetis Freisetzungskatheters nach medianer Sternotomie.



Abbildung 9: TAV Implantation unter angiografischer und echokardiografischer Kontrolle.

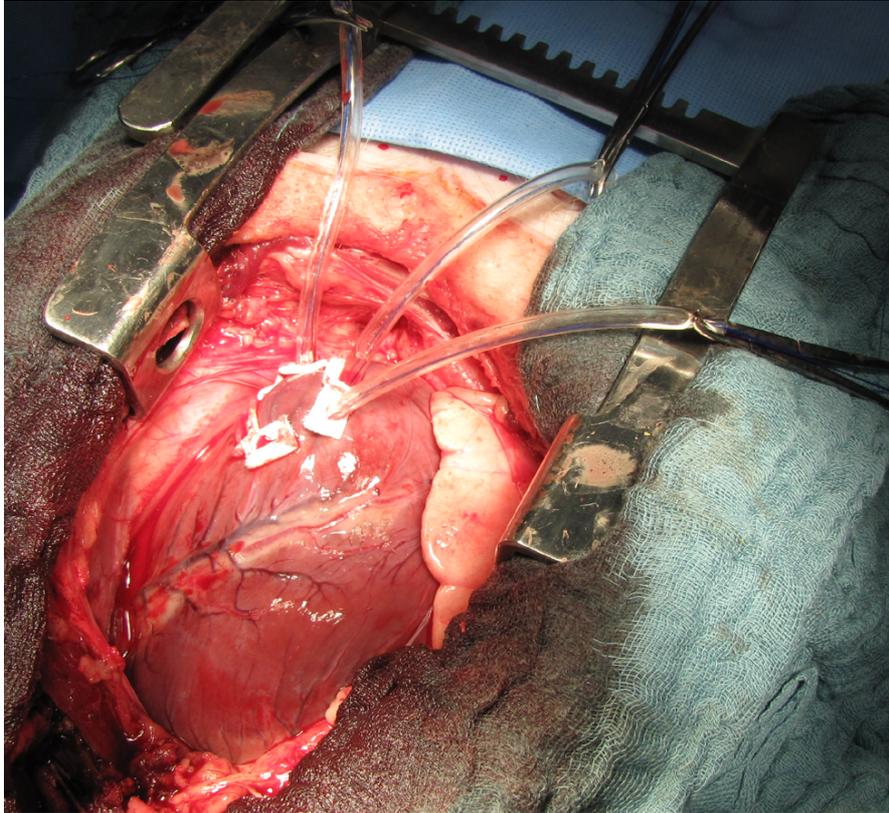


Abbildung 10: OP-Situs nach medianer Sternotomie und Anlage der apikalen Nähte.

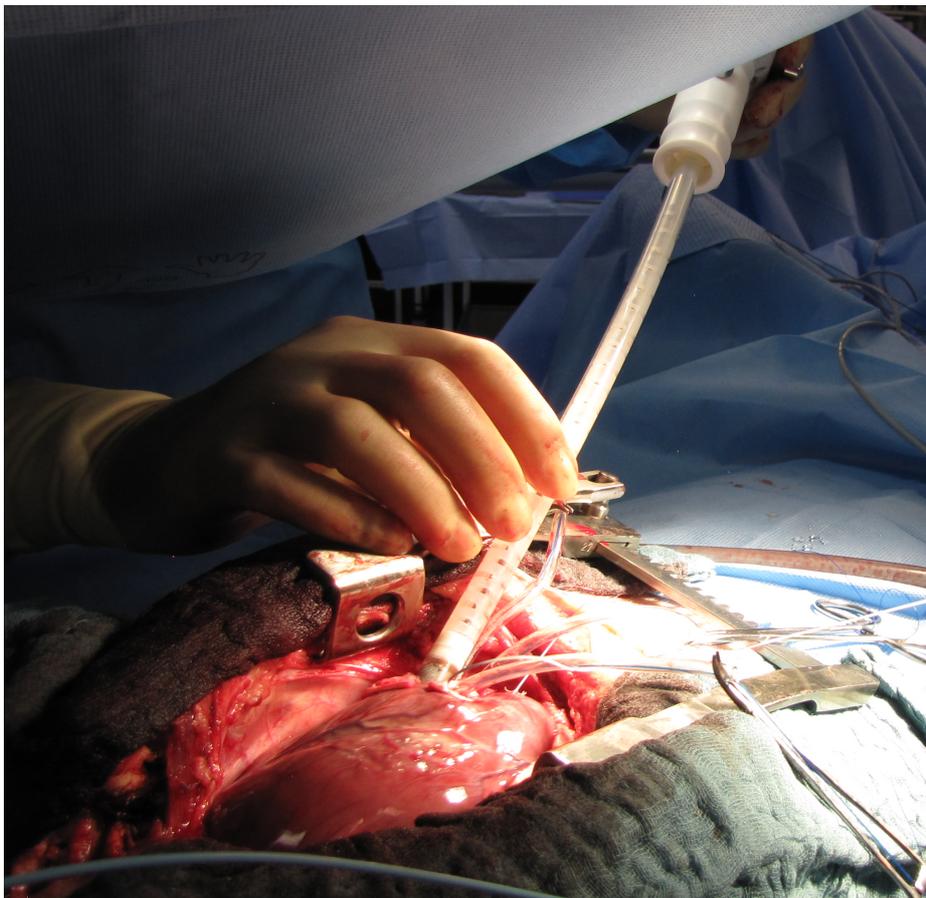


Abbildung 11: Einführen des Freisetzungskatheters über den LV-Apex.

Die Implantation wurde unter echokardiographischer (Vivid-I, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) und angiographischer Kontrolle durchgeführt. Der LV-Apex wurde mit einer Hohnadel (18gauge) punktiert und ein weicher Standard 0,035“ J-Draht durch den linken Ventrikel bis in die Aorta ascendens eingeführt. Zur korrekten Positionierung wurde dann ein rechtskoronarer Diagnostikkatheter (R-Judkins) eingeführt, der ein Vorschieben über den Aortenbogen bis in die Aorta descendens ermöglichte. Daraufhin wurde der Draht in Seldinger Technik durch einen steifen Draht (Amplatz Superstiff 0,035“, 1,8m, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland) ersetzt. Entsprechend der TEE Anulusmessung wurde in allen 6 Versuchstieren die Klappengröße „M“ gewählt. Währenddessen wurde die Symetis Acurate-TA Klappenprothese in steriler Kochsalzlösung für 10 Minuten gespült und anschließend mit dem „Crimper“ auf 28F zusammengefaltet, die gecrimpte Prothese auf den Freisetzungskatheter montiert und entlüftet. Daraufhin wurde der Freisetzungskatheter zunächst über den steifen Draht in den linken Ventrikel eingeführt (s. Abbildung 11). Unter angiographischer Kontrolle mit Kontrastmitteldarstellung der Aortenwurzel wurde dann im ersten Schritt die Stabilisierungsarme und der obere Teil („Krone“) der Prothese mit Hilfe des zentralen röntgendichten Markers oberhalb des Klappenanulus langsam geöffnet und freigesetzt (s. Abbildung 12, A-C). In einem zweiten Schritt wurde dann unter kontinuierlichem Drehen des Freisetzungskatheters der untere Abschnitt der Prothese unter vorsichtigem Zug supraanulär positioniert und daraufhin im Aortenklappenanulus geöffnet und unter Kontrastmittelgabe weiter freigesetzt (s. Abbildung 12, D-F). Abschließend wurde der Freisetzungskatheter zunächst vollständig geöffnet, um sicher zu gehen, dass kein Bereich des Stents noch im Katheter anhaftet. Danach wurde der Katheter unter Durchleuchtung langsam und vorsichtig aus dem Aortenklappenanulus und aus dem linken Ventrikel über den apikalen Zugang zurückgezogen und die apikalen U-Nähte nach Herausziehen des Katheters entsprechend mit Hilfe der Tourniquets zugezogen.

Bei hämodynamischer Stabilität des Versuchstieres wurde nun eine Wurzelangiographie mit 40ml Kontrastmittelgabe über den Pigtailkatheter durchgeführt, um so die anatomischen Verhältnisse (Aortenwurzel, Koronarabgänge, etc.), die korrekte Position der implantierten Prothese sowie etwaige paravalvuläre Leckagen exakt beurteilen zu können. Abschließend erfolgte die Kontroll-TEE. Erneut wurden die hämodynamischen Parameter, wie der linksventrikuläre und rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD, RVEDD), der linksatriale Diameter (LAD), sowie der etwaige Schweregrad der postprozeduralen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz bestimmt. Außerdem wurde der mittlere Druckgradient (MPG) über der Prothese und die Klappenöffnungsfläche (AVA) gemessen. Nach Abschluss der hämodynamischen und funktionellen Messungen wurden alle sechs Schweine gemäß ethischer Vorgaben getötet.

Humane Implantationen

Hinsichtlich der weltweit ersten Implantationen einer Symetis Acurate TA Transkatheter Herzklappe im Mensch wurden nach erfolgreichen oben beschriebenen Tierversuchen am Westdeutschen Herzzentrum insgesamt 2 Hochrisikopatienten im Rahmen der multizentrischen „First-In-Man“-Studie sowie weitere 3 Patienten im Rahmen der multizentrischen „Pilot-Studie“, einer CE-Zulassungsstudie, eingeschlossen.

Die vorliegende Arbeit umfasst neben den 2 Patienten im Rahmen der multizentrischen „First-In-Man“-Studie und den 3 Patienten der „Pilot-Studie“ die gesamte bisherige klinische Erfahrung mit der Symetis Acurate TA Transkatheter Herzklappe von der ersten Implantation am 25. August 2010 bis zum Dezember 2014 am Westdeutschen Herzzentrum des Universitätsklinikums Essen. Die hier berichteten Daten wurden als prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie erfasst.

Patienten

Im Zeitraum von September 2009 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 105 Hochrisikopatienten mit schwerer, symptomatischer Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz eingeschlossen und erhielten am Westdeutschen Herzzentrum Essen eine kathetergeführte Aortenklappenimplantation mit der Symetis Acurate TA. Die Indikation zu einer TAVI wurde im interdisziplinären „Heart-Team“, bestehend aus Mitarbeitern der Kardiologie und Herzchirurgie, gestellt. Eine schriftliche Patienteneinwilligung lag von allen Patienten vor, die an der vorliegenden, prospektiven Studie teilnahmen. Die Ethikkommission der Universitätsklinik Essen hat die vorliegende Studie mit dem Ethikvotum vom 25.08.2015 (15-6531-BO) genehmigt. Die vorliegende Studie wurde auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit hatte folgende klinische Studienendpunkte, die gemäß den „VARC 2-Kriterien“ für TAVI-Studien, prädefiniert wurden.

Primäre Studienendpunkte

- 30-Tage Letalität
- 6- und 12-Monate Überlebensrate

Sekundäre Studienendpunkte

Zur Funktion:

- Auftreten und Schweregrad von paravalvulären Leckagen zum Zeitpunkt von 30 Tagen
- Hämodynamik (MPG, KÖF) zum Zeitpunkt von 30 Tagen und 12 Monaten

Zur Sicherheit:

- Auftreten von MACCE („major adverse cerebrovascular and cardiac events“) zum Zeitpunkt von 30 Tagen und 12 Monaten
- Intraprozedurale Erfolgsrate der Implantation zum Zeitpunkt 30 Tage definiert nach VARC.
- Kombiniertes Sicherheitsendpunkt zum Zeitpunkt 30 Tage definiert nach VARC.
- Intraoperative Komplikationen: (Klappenembolisation, Anulusruptur, Koronarobstruktion, Aortendissektion)
- Postoperative Komplikationen: (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Gefäßkomplikationen, Nierenversagen)
- Symptomatik der Patienten (NYHA-Stadium) zum Zeitpunkt von 30 Tagen und 12 Monaten

Indikationsstellung

Die Indikationsstellung erfolgte im interdisziplinären „Heart-team“, in Zusammenarbeit von Kardiologie und Herzchirurgie. Um eine möglichst schnelle und adäquate Reaktion auf mögliche Komplikationen während den Eingriffen zu gewährleisten, wurden alle Implantationen im Hybrid-Operationssaal des Westdeutschen Herzzentrums Essen durchgeführt. Dabei wurde jeder Patient individuell beurteilt und hinsichtlich seiner spezifischen Risiken bewertet. Zur genaueren Risikostratifikation wurde präoperativ für jeden Patienten der EuroSCORE I und der STS-Score errechnet.

Indikation zur TAVI

- 1.) Symptomatische Aortenklappenstenose
- 2.) Symptomatische Aortenklappeninsuffizienz
- 3.) Logistischer EuroSCORE I $\geq 20\%$ und/oder STS-Score $\geq 10\%$

- 4.) Lebensalter ≥ 75 Jahre
- 5.) Anulusgröße (TEE und/oder CT): ≥ 20 mm bis ≤ 28 mm
- 6.) Inoperabilität oder sonstiges hohes Risiko für offene Herz-Operation.

Kontraindikationen

- 1.) Lebenserwartung < 1 Jahr
- 2.) Unbehandelte, signifikante Koronarstenosen
- 3.) Hochgradig eingeschränkte LV-Pumpfunktion $< 15\%$
- 4.) Anulusgröße < 20 mm bzw. > 28 mm
- 5.) Primäre hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
- 6.) Akute Infektion oder Sepsis
- 7.) Akute Endokarditis
- 8.) Atrialer und/oder ventrikulärer Thrombus

Vorbereitende Untersuchungen und präoperative Diagnostik

Die präoperative Diagnostik muss zum Ziel haben eine möglichst sichere TAV-Implantation zu gewährleisten. Dazu ist es neben den allgemeinen Untersuchungen wie körperliche Untersuchung und labormedizinische Bestimmung erforderlich den genauen Aortenklappenanulusdiameter zu bestimmen, die Lagebeziehungen der Koronarostien zur Klappenebene und den Verkalkungsgrad der Klappe zu kennen. Zu diesem Zweck ist eine standardisierte transösophageale Echokardiografie (TEE) mit Bestimmung des Aortenklappenanulusdiameter erforderlich. Zum Ausschluss einer stenosierenden koronaren Herzkrankheit wird eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie durchgeführt. Hierbei wird zusätzlich der Abstand der Koronarostien zur Aortenklappenebene ausgemessen.

Basisuntersuchungen

- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchung
- CSS- und NYHA-Status
- Erhebung der Risikoscores (EuroSCORE (logistisch und additiv), STS-Score)

Nichtinvasive Untersuchungen

- Transthorakale Echokardiografie mit Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche, des Aortenklappenannulusdiameters, dem Klappengradienten (mittlerer und maximaler Gradient), Klassifizierung von Aortenklappenstenose- und Insuffizienzgrades, Beurteilung der anderen Herzklappen, systolische linksventrikuläre Funktion
- 12 Kanal Elektrokardiogramm
- Röntgen-Thorax in 2 Ebenen

Invasive Untersuchungen

- Linksherzkatheter mit Darstellung der Koronararterien und der Abstandes der Koronarostien zur Klappenebene
- Computertomographie als EKG-getriggerte Herzaufnahme mit Kontrastmittel in 0,75 mm Schichtdicke als zusätzliches Verfahren zur Bestimmung des mittleren, maximalen und minimalen Aortenklappenannulusdiameters, des Perimeters, sowie der Anulusfläche. Mit dem Herz-CT wird ebenfalls der Abstand der Koronarostien zur Klappenebene bestimmt.

Operationsablauf einer transapikalen TAVI

Alle humanen Implantationen erfolgten unter Intubationsnarkose. Nach Rückenlagerung auf dem OP-Tisch wurde zunächst zur Lokalisation des LV-Apex mit der transthorakalen Echokardiographiesonde der Apex aufgesucht und der entsprechende Interkostalraum mit einem Filzstift markiert. Danach wurde der Patient steril für 3 Minuten nach Hygieneplan abgewaschen und danach steril abgedeckt. Nun erfolgte eine links-laterale Minithorakotomie, in der Regel im 5. ICR, über der Herzspitze. Nach Einsetzen des Wundspreiters wurde die Pleura eröffnet und mittels longitudinaler Inzision das Perikard über dem Apex eröffnet. Die Perikardränder wurden dann mit sog. Hochnähten am Wundrand fixiert und so der Apex cordis exponiert. Nun wurde ein minimal-invasiver Thoraxsperrer interkostal in das Perikard eingeführt, so dass eine optimale Exposition des Apex möglich war. Nun folgten insgesamt 4 tiefgreifende Myokardnähte, die als teflon-armierte U-Naht (Prolene, 3-0 MH, Ethicon, Norderstedt, Deutschland) gestochen wurden und mit einem Tourniquet angezügelt wurden. Danach wurde die temporäre Schrittmacherelektrode auf das Epikard aufgenäht und der Schrittmacher mit einer Frequenz von 80-90/min getestet. Nun wurde die LV-Ventrikelspitze mit einer Punktionsnadel punktiert und ein Führungsdraht in antegrader Richtung unter angiographischer Sicht durch die Aortenklappe in der Aorta ascendens platziert. Die A. femoralis wurde ebenfalls punktiert und mittels eines Pig-Tail-Katheters eine Aortographie durchgeführt. Nun wurde der Führungsdraht über einen R-Judkinskatheter gegen einen steifen Draht (Amplatz Super-stiff™ GuideWire, Boston Scientific, Ratingen, Deutschland) eingewechselt. Im Falle einer geplanten Ballonvalvuloplastie wurde dann zunächst eine 14F-Schleuse in den Apex eingeführt und hierüber ein Ballonkatheter in die Anulusposition eingebracht. Die Wahl der Größe des Ballonkatheters war abhängig von der bereits präoperativ bestimmten Anulusgröße. Die Ballonvalvuloplastie erfolgte dann unter „rapid-pacing“ mit standardmäßig 180/min unter angiographischer Kontrolle mit gleichzeitiger Gabe eines Kontrastmittelbolus über den eingelegten Pigtailkatheter. Nach

erfolgreicher Ballonvalvuloplastie wurde der Ballonkatheter geborgen und gegen das Symetis Freisetzungskathetersystem ausgewechselt. Der 33F Freisetzungskatheter wurde dann vorsichtig über den Steifen Draht in den LV-Apex eingebracht und hier erneut unter Angiographischer Kontrolle und gleichzeitiger Kontrastmittelgabe oberhalb des Aortenklappenannulus positioniert. Sobald das System in der Aorta ascendens in Position gebracht war wurde die Prothese langsam in einem ersten Schritt durch langsames Drehen des Freisetzungskatheters im Bereich der oberen Krone freigesetzt. Angiographisch zeigte sich hierbei das Öffnen der Stabilisierungsbügel in der Aorta ascendens und das kegelförmige Öffnen des oberen Anteils der Prothese. Nach Entfernen des sog. „Safety-Buttons“ wurde dann das System weiter aufgedreht und gleichzeitig unter vorsichtigem Zug in den Aortenklappenannulus hineingezogen und schließlich ganz geöffnet und damit komplett freigesetzt.

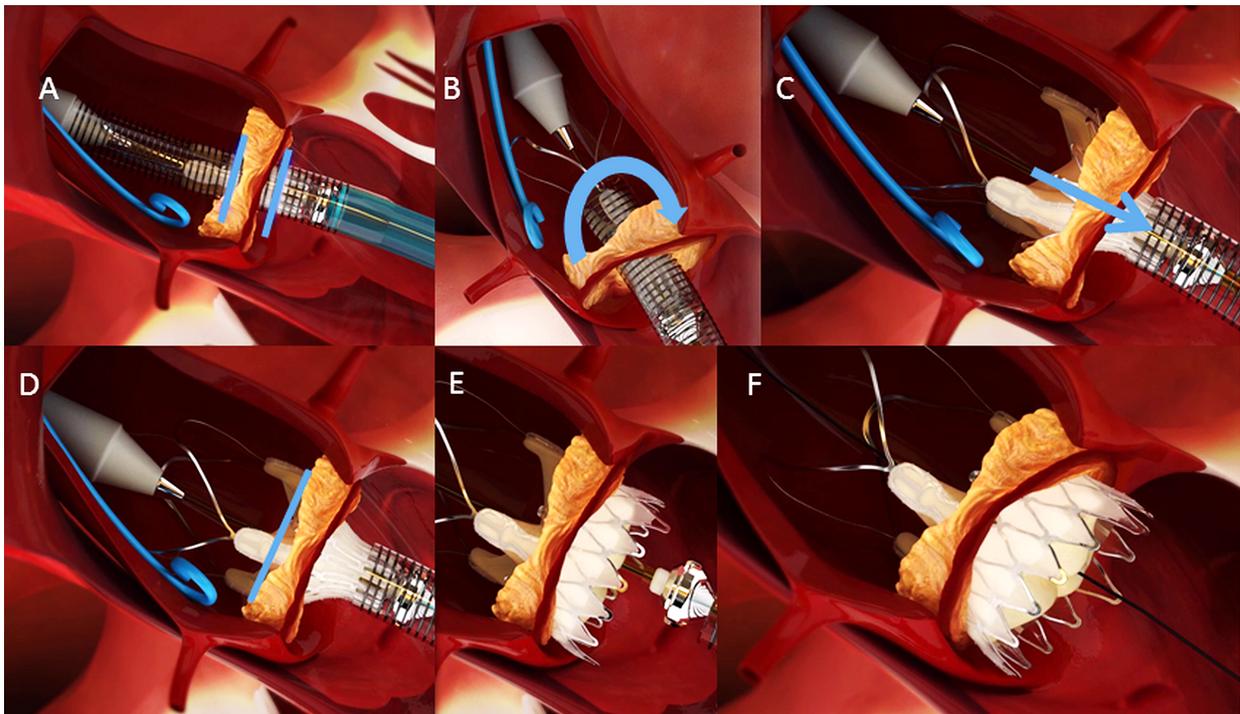


Abbildung 12: Sequenz der Prothesenfreisetzung: (A) Intra-annuläre Positionierung (die blaue Markierung kennzeichnet die Anulusebene), (B) Anatomisch (kommissural) korrekte Rotation (blauer Pfeil), (C) Partielle Freisetzung des oberen Anteils (obere Krone) der Prothese und Positionierung des unteren Anteils (untere Krone) durch Zug in den Anulus, (D) Nach korrekter Positionierung der unteren Krone, (E) komplette Freisetzung und Öffnen der Prothese, die sich nun mittels der oberen Prothesenbügel noch selbst perpendicular im Aortenklappenannulus positioniert (F).

Nach erfolgreicher Positionierung und Freisetzung der Prothese wurde das Kathetersystem unter kontrollierten Blutdruckbedingungen (Systole <100 mmHg) langsam entfernt und geborgen. Gleichzeitig wurden nach die apikalen Nähte angezogen und nach Entfernen des Katheters und des steifen Führungsdrahtes der Apex zugeknotet. Danach wurde eine Thoraxdrainage in die linke Pleura eingelegt und nach chirurgischem schichtweisen Verschluss der Thorakotomie und Hautnaht ein Wundverband angelegt. Eine Extubation und anschließende grob-orientierende neurologische Untersuchung wurde bei allen Patienten angestrebt. Die Patienten wurden unmittelbar nach der Operation vom Hybrid-OP unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter auf die Intensivstation transportiert.

Postoperativer Verlauf

Die Patienten wurden in der Regel bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages auf der Intensivstation überwacht. Dort wurden die Patienten seit Ankunft am Monitor überwacht, klinisch untersucht, elektrokardiographisch auf neu auftretende Reizleitungsstörungen und echokardiographisch auf Funktion der neuen Bioprothese, Perikarderguß und linksventrikuläre Funktion kontrolliert. Laborchemisch wurden die Standardparameter für herzchirurgische Patienten bestimmt. Des Weiteren wurde der neurologische Status, um einen möglichen Hirninsult bzw. eine transitorische ischämische Attacke (TIA) auszuschließen, kontrolliert. Um mögliche Ischämien oder zerebrale Läsionen bei Verdacht darzustellen, wurde zusätzlich eine Schädel-CT angeordnet. Stabile Patienten wurden am ersten postoperativen Tag auf die Halbinsivstation oder die Pflegestation verlegt. Alle Patienten erhielten eine tägliche Clopidogrel-Dosis von 75 mg für 3 Monate und eine tägliche Aspirin-Dosis von 100 mg lebenslang. Vor Entlassung wurde zur Kontrolle nochmals eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Nach der Entlassung wurden die Patienten wieder nach 4 Wochen, 6 Monaten und einem 1 Jahr zur Follow-Up Untersuchung einbestellt.

STATISTIK

In der vorliegenden Arbeit wurden die gesammelten Daten ausgewertet und die Ergebnisse sowohl deskriptiv als auch graphisch dargestellt. Kontinuierliche Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und kategorische Daten als Prozentangabe am Gesamtkollektiv angegeben. Für die metrischen Variablen wurde ein ungepaarter t-test zur Berechnung der Signifikanz verwendet. Bei kategorischen, nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Die Überlebenskurven wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurven berechnet. Für diese Berechnungen wurden das Statistikprogramm SPSS 20.0 verwendet.

ERGEBNISSE

Akutversuche im Tiermodell

Das mittlere Körpergewicht der sechs Hausschweine lag bei $62,6 \pm 5,7$ kg (Spannweite 57-71 kg). Nach Narkoseeinleitung und während des Akutversuches war der Kreislauf der Tiere stabil. Bei allen Versuchstieren erfolgte die Intubation über eine komplikationslose Tracheotomie. Die Anlage der venösen und arteriellen Katheter erfolgte regelgerecht.

Der chirurgische Zugang mit medianer Sternotomie erfolgte bei allen Tieren komplikationslos. Die weitere Präparation und Anlage der apikalen Myokardnaht konnte bei allen Tieren ohne signifikante Blutung oder Verletzung des Herzens durchgeführt werden. Bei einem Tier trat während Anlage der Myokardnaht kurzfristiges Kammerflimmern auf, das sich selbst terminierte und ohne hämodynamische Konsequenzen blieb.

Durch die transösophageale Echokardiografie konnte vor Beginn der Klappenimplantation ein mittlerer Aortenklappenannulusdiameter von $24,1 \pm 1,0$ mm (Spannweite 23-25 mm) gemessen werden. Daher wurde bei jedem der sechs Tiere eine 25 mm Klappenprothese ausgewählt. Die Dimensionen der echokardiografisch gemessenen Herzhöhlen waren im Normbereich. So betrug der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (RVEDD) im Mittel $24,7 \pm 1,5$ mm, der linksatriale Diameter (LAD) $35,7 \pm 1,5$ mm und der linksventrikuläre enddiastolische Diameter (LVEDD) $41,0 \pm 1,0$ mm.

Eine Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz konnte bei allen Versuchstieren vor der Prozedur echokardiografisch ausgeschlossen werden. Die Aortenklappen- und Mitralklappenfunktion war präoperativ bei allen Versuchstieren regelgerecht. Nach „Crimping“ der Klappenprothese konnte bei allen Tieren der Freisetzungskatheter über den linksventrikulären Apex komplikationslos eingeführt werden. Die Positionierung und schrittweise Freisetzung der Klappenprothese war unter angiografischer Durchleuchtung und Kontrastmittelgabe und mittels Orientierung am Pig-Tail-Katheter bei allen Tieren

problemlos möglich. In allen Fällen konnte eine optimale Position der Klappenprothese erreicht werden. Hierbei war bei keiner der sechs Implantationen ein „rapid-pacing“ erforderlich.

Hinsichtlich der zu erwartenden schweren Komplikationen kann zusammengefasst werden: Bei keiner der Implantationen kam es zu einem akuten Verschluss der Koronarostien. Die Klappenprothese konnte fest verankert werden, so dass keine Klappenembolisation auftrat. Bei korrekter Größenwahl der Klappenprothese und elastischem Nativklappenannulus trat keine Anulusruptur auf. Bei keinem der Versuchstiere wurde während der Implantation durch Einführungskatheter oder durch Einführdrähte eine schwerwiegende Blutung des Herzens oder der großen Gefäße oder eine Aortendissektion ausgelöst. Während der Prozedur kam es bei zwei der sechs Akutversuche zu ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Bei beiden Fällen trat eine ventrikuläre Tachykardie auf.

Schweine (n= 6)	Anzahl
Implantationsergebnisse (nach VARC)	
Prothesengröße M (25mm)	6
Erfolgreiche Implantation	6
“rapid pacing”	0
Komplikationen (nach VARC)	
<i>Aortenklappeninsuffizienz</i>	0
<i>Koronarobstruktion</i>	0
<i>Klappenembolisation</i>	0
<i>Anulusruptur</i>	0
<i>Aortendissektion</i>	0
<i>Blutung</i>	0
<i>Rhythmusstörungen</i>	2

Tabelle 3: Intraoperative Daten der Akutversuche im Tiermodell.

In der abschließenden angiografischen Darstellung konnte bei keinem der Versuchstiere eine Aortenklappeninsuffizienz, sei es durch eine zentrale Schlussunfähigkeit, noch durch eine paravalvuläre Leckage detektiert werden. Eine koronare Obstruktion konnte angiografisch ausgeschlossen werden. Dies wurde in der echokardiografischen Darstellung bestätigt. Hier zeigte sich weder eine Aortenklappeninsuffizienz noch eine durch die Klappenprothese hervorgerufene Behinderung der Mitralklappe oder Mitralklappeninsuffizienz. Die linksventrikuläre Funktion blieb im Untersuchungszeitraum erhalten. Der mittlere Druckgradient über der implantierten Aortenklappe lag bei $3,4 \pm 2,1$ mmHg. Die Klappenöffnungsfläche lag bei $2,4 \pm 0,4$ cm².

Schweine (n= 6)	Wert
Aortenklappenannulus, mm, MW \pm SD	24,1 \pm 1,0
LVEDD, mm, MW \pm SD	41,0 \pm 1,0
LAD, mm, MW \pm SD	35,7 \pm 1,5
RVEDD, mm, MW \pm SD	24,7 \pm 1,5
Aortenklappeninsuffizienz vor TAVI, n	0
Mitralklappeninsuffizienz vor TAVI, n	0
Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI (intra-valvulär), n	0
Aortenklappeninsuffizienz nach TAVI (para-valvulär), n	0
Mitralklappeninsuffizienz nach TAVI, n	0
Mittlerer Druckgradient nach TAVI, mmHG, MW \pm SD	3,4 \pm 2,1
AVA, cm ² , MW \pm SD	2,4 \pm 0,4

Tabelle 4: Intraoperative TEE-Untersuchungsergebnisse der Akutversuche im Tiermodell.

Nach vollständiger Erhebung aller relevanten Daten, wurden die Schweine nach etwa 30 Minuten getötet und eine post-mortem Analyse durchgeführt. Dazu wurde das Herz

vollständig exzidiert. Ex-situ wurde dann der linke Ventrikel entlang des linksventrikulären Ausflusstraktes bis in die Aortenwurzel eröffnet. Dabei konnte, so wie es durch die angiografischen und echokardiografischen Untersuchungen bereits gezeigt wurde, ein korrekter Sitz der Klappe bei allen Präparaten beobachtet werden. Die Klappenprothese hatte trotz fehlender Verkalkung der Nativklappe einen korrekten und festen Sitz.



Abbildung 13: Angiographische Kontrolluntersuchung im Schwein nach erfolgreicher TAVI mit der Symetis Acurate TA Klappenprothese.

Humane Implantationen - Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 105 Hochrisikopatienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Ein positives Votum vom 25.08.2015 (15-6531-BO) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen liegt für die vorliegende Arbeit und die damit verbundene Aufarbeitung der Patientendaten vor.

Zum Zeitpunkt der Implantation der Symetis Acurate TA Bioklappenprothese betrug das mittlere Alter der Patienten $79 \pm 6,8$ Jahre. 46 % der Patienten waren männlich. Alle Patienten befanden sich in NYHA Stadium III-IV. Die kardiale Anamnese der Patienten war gekennzeichnet durch eine begleitende koronare Herzerkrankung in bei 39 % der Patienten, wovon 20 % bereits mit einer PCI vorbehandelt waren und 18 % sich bereits einer koronaren Bypassoperation unterzogen hatten. Die präoperative LV-Pumpfunktion war im Mittel bei $49,0 \pm 9,7$ %, 32 % der Patienten hatten einen Diabetes mellitus, 60 % eine Hypercholesterinämie, 82 % eine arterielle und 16 % eine pulmonale Hypertonie. Weitere Komorbiditäten dieser Hochrisikopatienten waren in 39 % eine pAVK, 26 % eine COPD, 33 % der Patienten hatten bereits präoperativ eine Niereninsuffizienz, wovon bei 12,4 % eine Dialysepflicht bestand. Neurologische Vorerkrankungen im Sinne von bereits abgelaufenen Schlaganfällen oder anderen einschränkenden Erkrankungen (z.B. M. Parkinson, sonst. Lähmungen, Rollatorpflichtigkeit) traten in 15 % der Patienten auf. Als Ausdruck eines ausgesprochenen Hochrisikokollektivs lag der durchschnittliche logistische EuroSCORE bei $32,3 \pm 13,4$ % und der STS-Score (Society of Thoracic Surgeons) bei durchschnittlich $6,9 \pm 3,0$ %. Der präoperativ mittels transösophagealer Echokardiografie bestimmte mittlere Gradient über der Aortenklappe lag bei $41,2 \pm 21,0$ mmHg. Die Aortenklappenöffnungsfläche war im Mittel $0,8 \pm 0,3$ cm². Die Indikation zur transapikalen Transkatheterklappenimplantation eines jeden Patienten wurde, wie bereits oben beschrieben, innerhalb des interdisziplinären Herzteams diskutiert und gestellt.

Patientenparameter (n=105)	Wert
Lebensalter, Jahre, MW±SD	79 ± 7,1
Geschlecht, weiblich, n (%)	57 (54)
NYHA-Klasse III/IV, n (%)	103 (98)
KHK, n (%)	41 (39)
LV-EF, %, , MW ± SD	49,0 ± 9,7
Vorhofflimmern, n (%)	40 (38)
Z.n. PCI, n (%)	21 (20)
Z.n. ACB-OP, n (%)	19 (18)
Diabetes mellitus, n (%)	34 (32)
Hypercholesterinämie, n (%)	63 (60)
Art. Hypertonie, n (%)	86 (82)
Pulmonale Hypertonie, n (%)	17 (16)
Neurologische Vorerkrankungen, n (%)	16 (15)
Niereninsuffizienz, n (%)	34 (33)
Dialysepflicht, n (%)	13 (12,4)
pAVK, n (%)	41 (39)
COPD, n (%)	27 (26)
Logistischer EuroSCORE I, %, MW ± SD	32,3 ± 13,4
STS-Score, %, MW ± SD	6,9 ± 3,0
Mittlerer Druckgradient der Aortenklappe, mmHg, MW ± SD	41,2 ± 21,0
Mittlere Aortenklappenöffnungsfläche, cm ² , MW ± SD	0,8 ± 0,3

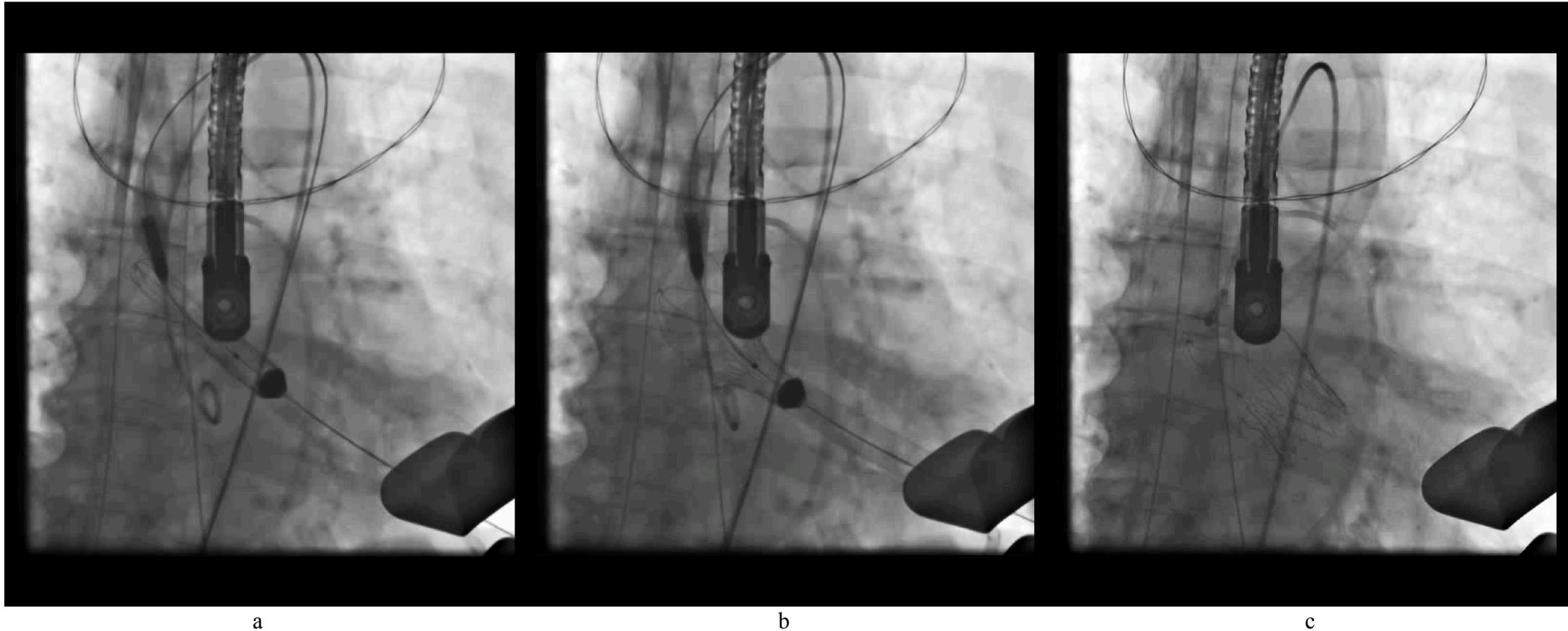
Tabelle 5: Demographie und präoperative Patientendaten.

Implantationsergebnisse

Die transapikale Implantation der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe verlief bei 104 von 105 Patienten (99 %) erfolgreich im Sinne der VARC Kriterien. Nur bei einer Patientin musste während der Prozedur auf Grund einer unkontrollierten Freisetzung und der damit zu hohen Implantation der Transkatheterklappe notfallmäßig zu einem konventionellen Aortenklappenersatz konvertiert werden. Eine Nachdilatation der implantierten Klappe mittels Ballon zur Verminderung von paravalvulären Leckagen wurde bei 26 Patienten (24,7 %) durchgeführt. Die Schnitt-Naht Zeit betrug $110 \pm 43,8$ min, es wurden durchschnittlich 186 ± 73 ml Kontrastmittel eingesetzt. Die Implantationsdauer, gemessen vom Zeitpunkt der transapikalen Einführung des Freisetzungskatheters bis zum Zeitpunkt des Zuziehens der transapikalen Nähte, betrug im Mittel $3,5 \pm 4,1$ min. Die mittlere Durchleuchtungszeit betrug $06:19 \pm 02:54$ min. Die Komplikationsrate kann als sehr gering bezeichnet werden; es kam in keinem der 105 Fälle zu einer Anulusruptur oder Aortendissektion, es konnte auch bei keiner Implantation eine Embolisation der Klappenprothese beobachtet werden.

Bei einer Patientin kam es durch eine Fehlfunktion des Freisetzungskatheters zu einer unkontrollierten Freisetzung der Acurate TA Prothese, die dadurch fehlpositioniert wurde und zu „hoch“ im Aortenklappenannulus freigesetzt wurde. Dadurch kam es durch Verlegung beider Koronarostien konsekutiv zu einer akuten Myokardischämie, so dass in diesem Fall eine sofortige Konversion mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und notfallmäßiger Explantation der Transkatheterklappe und Implantation einer konventionellen Bioprothese durchgeführt werden musste.

Abbildung 14: a.-c.) Angiographische Implantationssequenz einer Symetis Acurate TA-TAVI innerhalb der FIM-Studie 2010 am WDHZ Essen.



Fallbeispiel einer transapikalen Implantationssequenz: a.) Einführen des Kathetersystems in die Aorta ascendens über einen steifen Draht, Positionieren der Prothese oberhalb des Aortenklappenannulus mit Hilfe des röntgendichten Markers in der Mitte des Stents und des Pig-Tails in der rechts-koronaren Taschenklappe, b.) Öffnen der oberen Krone und langsamer Zug der kegelförmigen Prothese in den Aortenklappenannulus, c.) Freisetzung der Prothese, die nun vollständig geöffnet ist und im Aortenklappenannulus positioniert ist.

Implantationsergebnisse	Wert
Implantationen, n	105
Erfolgreiche Implantation, n (%)	104 (99)
Prothesengrösse S, n (%)	29 (28)
Prothesengrösse M, n (%)	37 (35)
Prothesengrösse L, n (%)	39 (37)
Konversion zum AKE, n (%)	1 (1)
Nachdilatation, n (%)	26 (25)
Klappe-in-Klappe, n	0
Koronarobstruktion, n (%)	1 (1)
Klappenfehlpositionierung, n, (%)	1 (1)
Anulusruptur, n	0
Aortendissektion, n	0
Klappenembolisation, n	0
Mittlere Implantationszeit, min, MW±SD	3,5 ± 4,1
Durchschnittliche Kontrastmittelgabe, ml, MW±SD	186 ± 73
Mittlere Durchleuchtungszeit, min, MW±SD	06:19 ± 02:54

Tabelle 6: Intraoperative Implantationsergebnisse.

Primäre Studienendpunkte

Überleben nach 30 Tagen

Innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation verstarben 4 Patienten, was einer 30-Tage Letalität von 3,8 % entspricht. Auf Grund von kardiovaskulären Ereignissen verstarben 2 von 105 Patienten (1,9 %).

Überlebensrate nach 6- und 12 Monaten (nach Kaplan-Meier)

Die 30 Tage Überlebensrate war, wie bereits oben beschrieben, bei 96,2 %. Nach 6 Monaten sind weitere vier Patienten und nach 12 Monaten ein weiterer Patient jeweils an nicht kardialen Ursachen verstorben. Nach 6 Monaten lag die Überlebensrate bei 90 % und nach 12 Monaten bei 89 %.

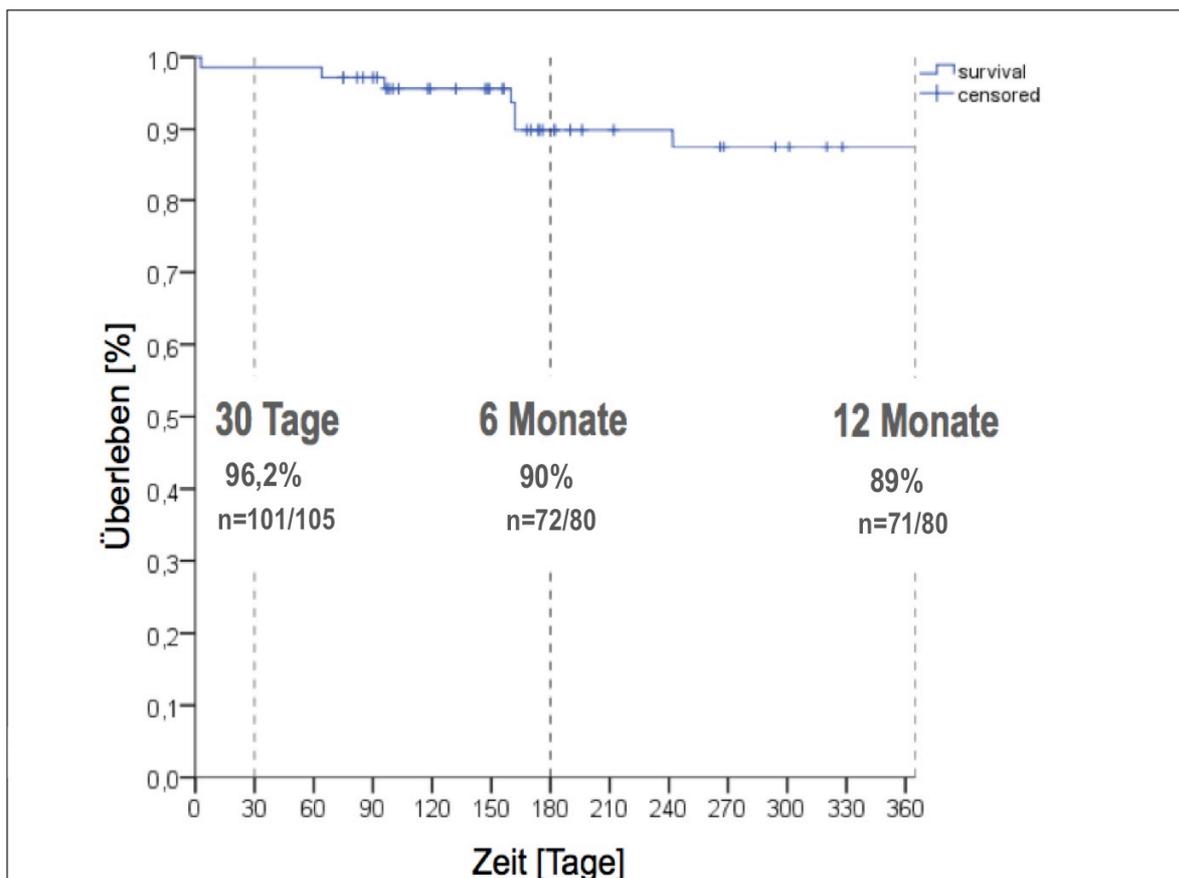


Abbildung 15: Kaplan-Meier Überleben über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Sekundäre Studienendpunkte (nach 30 Tagen und 12 Monaten)

Verweildauer im Krankenhaus

Die Hospitalliegedauer betrug im Mittel 15 ± 22 Tage.

Prothesenfunktion

Die transthorakale bzw. transösophageale Echokardiographie konnte die Veränderungen der hämodynamischen Parameter nach Klappenimplantation quantifizieren. Es wurde hierbei der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe, als auch die effektive Klappenöffnungsfläche präoperativ, 30 Tage und 12 Monate nach TAVI bestimmt.

Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe ist von $41,2 \pm 20,1$ auf $13,2 \pm 5,4$ mmHg am siebten Tag, beziehungsweise zum Entlassungszeitpunkt abgefallen. Auch im Verlauf von 30 Tagen blieben die Gradienten gleichbleibend gering. Über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten blieb der mittlere Gradient mit $11,8 \pm 6,1$ mmHg stabil.

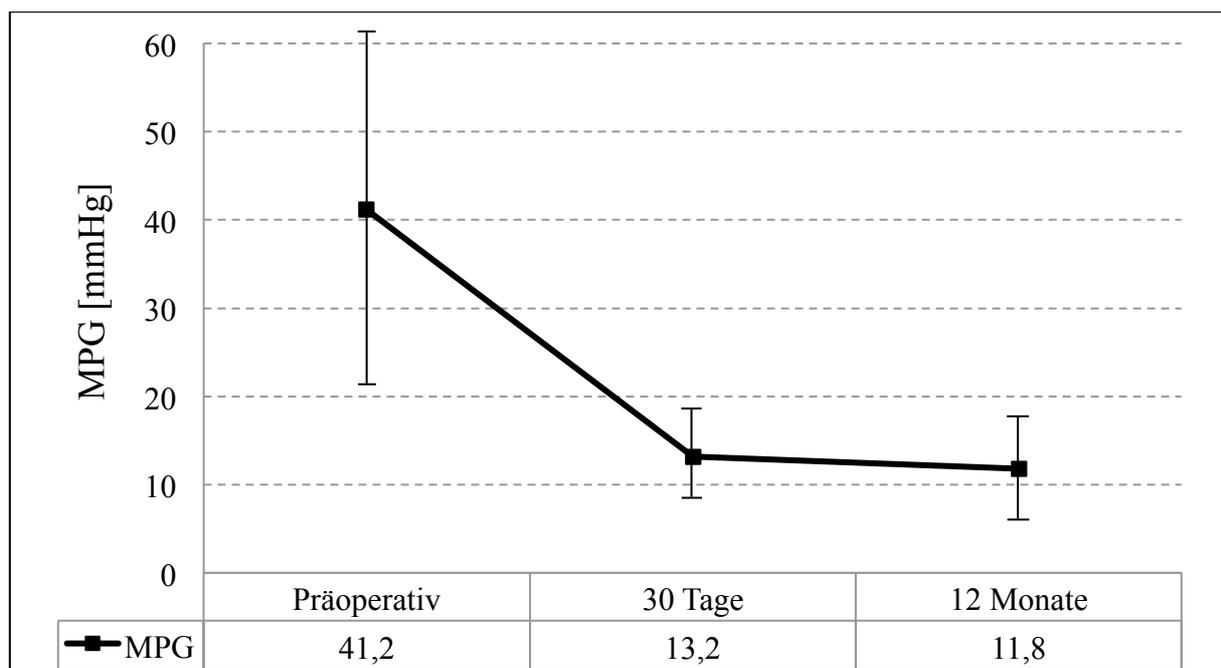


Abbildung 16: Mittlerer Gradient über der Aortenklappe präoperativ, 30 Tage und 12 Monate postoperativ.

Die mittlere Aortenklappenöffnungsfläche war entsprechend der präoperativ bestehenden Aortenklappenstenose mit $0,8 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ deutlich reduziert und stieg nach TAVI auf $1,6 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ und blieb über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten mit $1,6 \pm 0,3 \text{ cm}^2$ stabil.

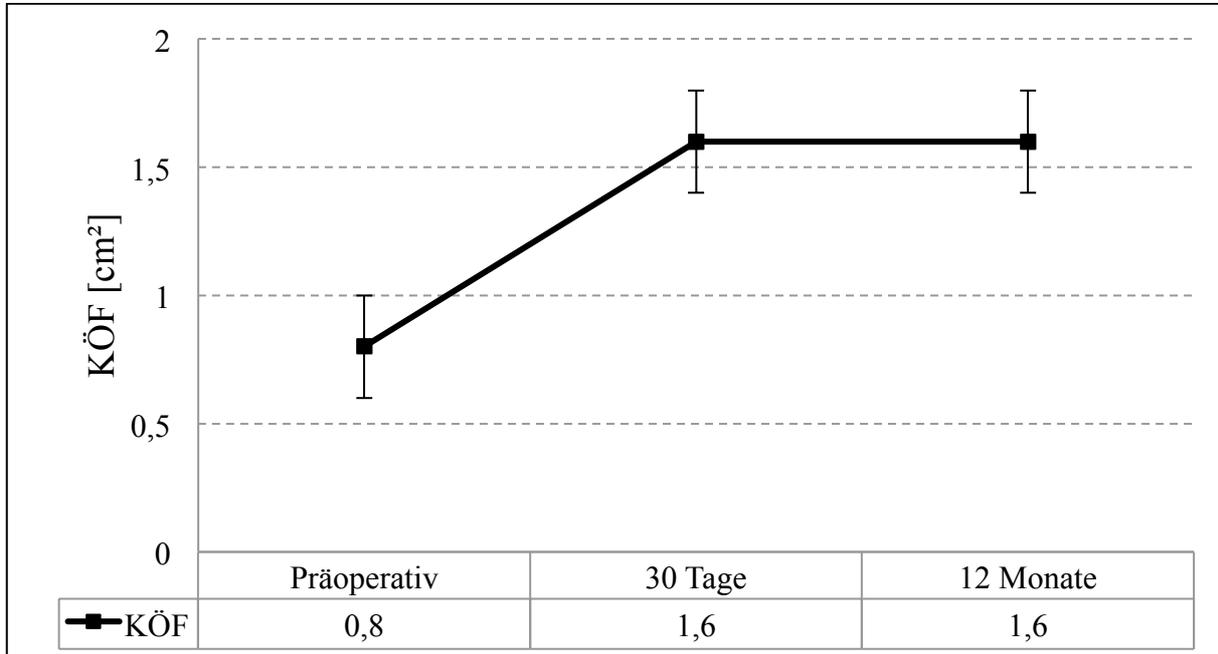


Abbildung 17: Effektive Öffnungsfläche der Aortenklappe präoperativ, 30 Tage und 12 Monate postoperativ.

Aortenklappeninsuffizienz und paravalvuläre Leckagen

Nach Entlastung der flusslimitierenden Stenose ist die Evaluation einer Aortenklappeninsuffizienz, die größtenteils durch eine paravalvuläre Leckage bewirkt wird, von wichtiger prognostischer Bedeutung.

Der Grad der Insuffizienz wurde mittels transthorakaler Echokardiographie bestimmt, und folgte der gängigen Graduierung von „nicht vorhanden“ (none/trace), „leicht“ (AI Grad 1), „mittel“ (AI Grad 2) und „schwer“ (AI Grad 3). Von allen Patienten wurde bei 51 ein postoperatives TTE angefertigt und die paravalvuläre Aorteninsuffizienz bestimmt. Bei 58 % der Patienten war keine Aortenklappeninsuffizienz vorhanden, 38 % hatten eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 1 und lediglich 5% eine Aortenklappeninsuffizienz Grad 2.

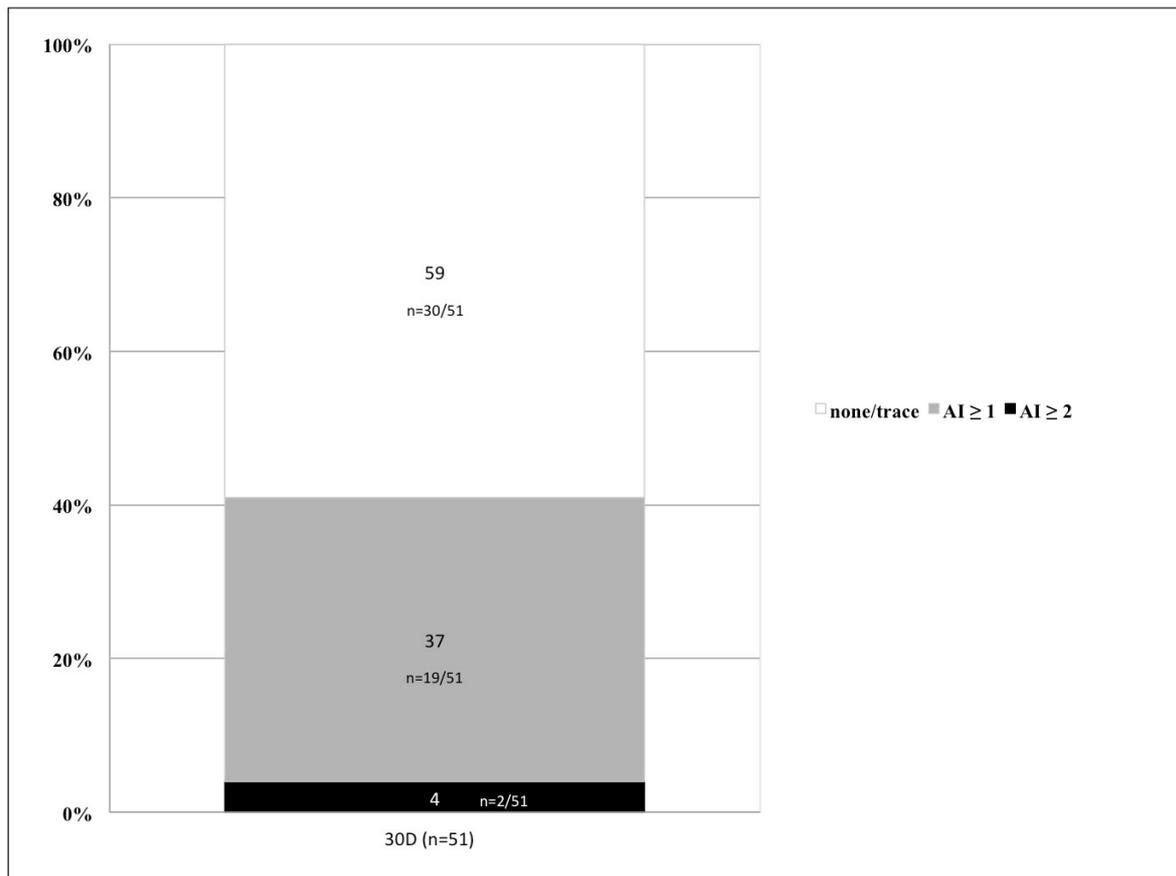


Abbildung 18: Postoperativer Grad der Aortenklappeninsuffizienz (paravalvuläre Leckage) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen.

Perioperativer Myokardinfarkt

Ein perioperativer Myokardinfarkt, hervorgerufen durch eine akute Koronarobstruktion (wie oben bereits beschrieben) wurde nur bei einer Patientin (1 %) beobachtet. Ein weiterer Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten wurde nicht beobachtet.

Schlaganfall

Bei insgesamt drei Patienten (2,9 %) trat in einem Zeitrahmen von drei bis zwanzig Tagen nach Implantation ein klinisch relevanter Schlaganfall auf. Innerhalb von 12 Monaten trat bei einem weiteren Patienten ein klinisch relevanter Schlaganfall auf.

Blutungen und vaskuläre Komplikationen

Eine schwere postoperative Blutung konnte bei einem Patienten (1 %) beobachtet werden. Sie trat am OP-Tag im Bereich der transfemorale Punktionsstelle der Herzkatheteruntersuchung auf und führte zu einem großen retroperitonealem Hämatom, das chirurgisch entlastet werden musste. Innerhalb von 12 Monaten traten keine neuen signifikanten Blutungen oder vaskuläre Komplikationen auf.

Akutes Nierenversagen

Nach Kontrastmittelexposition kann es bei bereits chronisch niereninsuffizienten Patienten zu einem akuten Nierenversagen kommen. Bei zwei Patienten trat ein dialysepflichtiges akutes Nierenversagen innerhalb der ersten 30 Tage nach TAVI auf. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten trat kein weiteres Nierenversagen auf.

Schrittmacherneuimplantationen

Bei sechs (5,7 %) Patienten traten nach der TAVI bradykarde, im Verlauf nicht reversible Herzrhythmusstörungen auf, die eine dauerhafte Schrittmacherimplantation erforderlich machten. Innerhalb von 12 Monaten trat bei einem weiteren Patienten ein intermittierender AV-Block auf der schrittmacherpflichtig war, so dass insgesamt eine Schrittmacherneuimplantationsrate von 6,6 % zu beobachten war.

Reintervention

Eine erneute Intervention an der implantierten Transkatheterklappe innerhalb der ersten 30 Tage und auch 12 Monate war bei keinem Patienten notwendig.

30-Tages Ergebnisse	Wert
Gesamtletalität, n (%)	4 (3,8)
Kardiovaskuläre Letalität, n (%)	2 (1,9)
Myokardinfarkt, n (%)	1 (1)
Schlaganfall, n (%)	3 (2,9)
Blutungen, n (%)	1 (1)
Akutes Nierenversagen, n (%)	2 (1,9)
Schrittmacherneuimplantation, n (%)	6 (5,7)
Vaskuläre Komplikationen, n (%)	1 (1)
Hopitalliegedauer, Tage, MW±SD (Median)	15 ± 22 (10)
Reintervention, n	0

Tabelle 7: 30-Tages Ergebnisse.

12-Monate Ergebnisse	Wert
Gesamtletalität, n (%)	9 (8,6)
Kardiovaskuläre Letalität, n (%)	6 (5,7)
Myokardinfarkt, n (%)	1 (1)
Schlaganfall, n (%)	4 (3,8)
Blutungen, n (%)	1 (1)
Akutes Nierenversagen, n (%)	2 (1,9)
Schrittmacherneuimplantation, n (%)	7 (6,6)
Vaskuläre Komplikationen, n (%)	1 (1)
Reintervention, n	0

Tabelle 8: 12-Monate Ergebnisse.

Funktioneller Status – NYHA-Klassifikation

Der NYHA-Status aller Patienten wurde präoperativ, nach 30 Tagen und 12 Monaten erfasst (Abbildung 19). Während sich die überwiegende Mehrheit (93 %) der Patienten im NYHA-Stadium III und 5,2 % im NYHA-Stadium IV befand, waren lediglich 2 Patienten (1,9 %) im NYHA-Stadium II. Demgegenüber verbesserte sich der funktionelle Zustand der Patienten deutlich, so waren nach 30 Tagen 56 % der Patienten im NYHA-Stadium I, 41 % im NYHA-Stadium II und lediglich 3 % im NYHA-Stadium III. Nach dem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten waren noch 41 % der Patienten im NYHA-Stadium I, 51 % im NYHA-Stadium II und 8 % im NYHA-Stadium III.

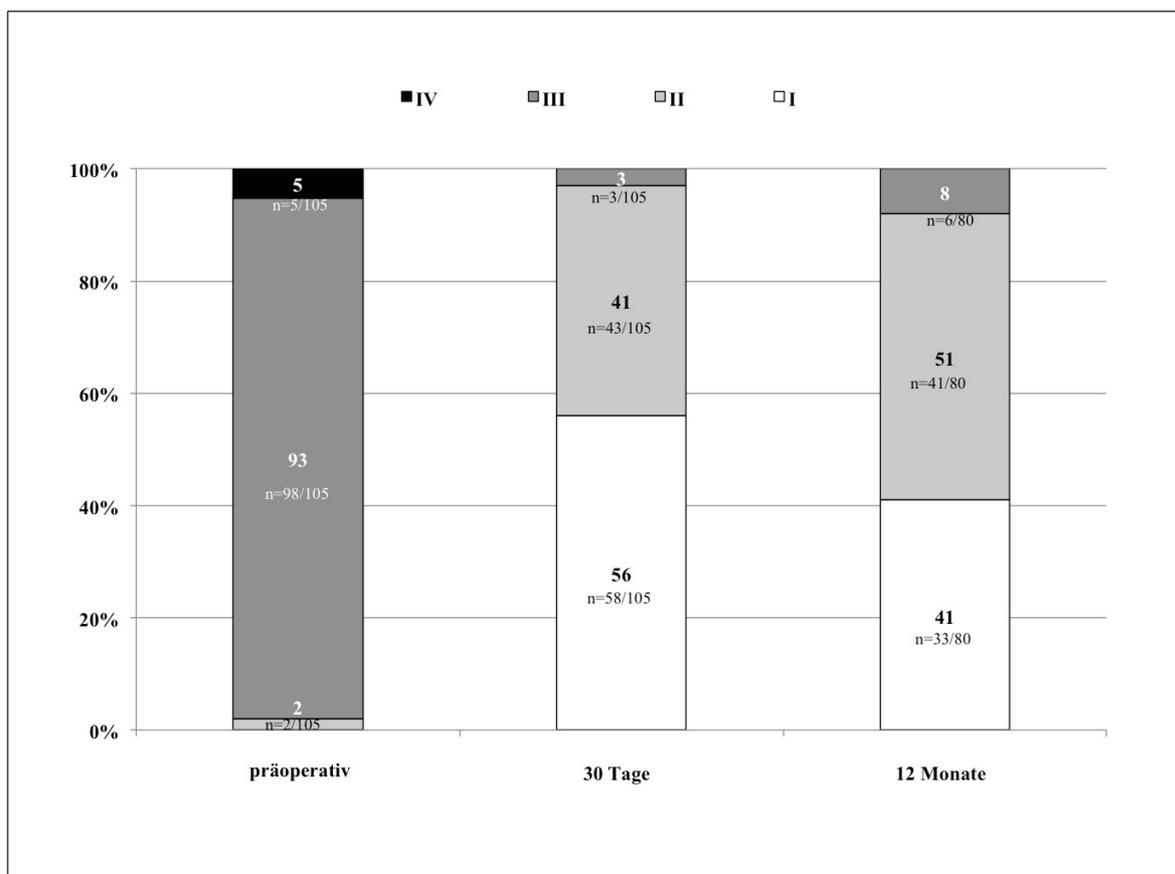


Abbildung 19: NYHA-Klassifikation der Patienten präoperativ, 30-Tage und 12 Monate postoperativ.

Ergebnisse der Patientensubgruppe mit reiner Aortenklappeninsuffizienz

Wie bereits beschrieben wurden innerhalb der 105 Patienten insgesamt 8 Patienten mit der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe mit reiner Aortenklappeninsuffizienz behandelt. Da das vorliegende Transkatheterklappensystem allerdings bisher keine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz hat, wurden diese Implantationen in enger Absprache und ausführlicher Aufklärung der Patienten und deren Angehörigen „Off-Label“ durchgeführt.

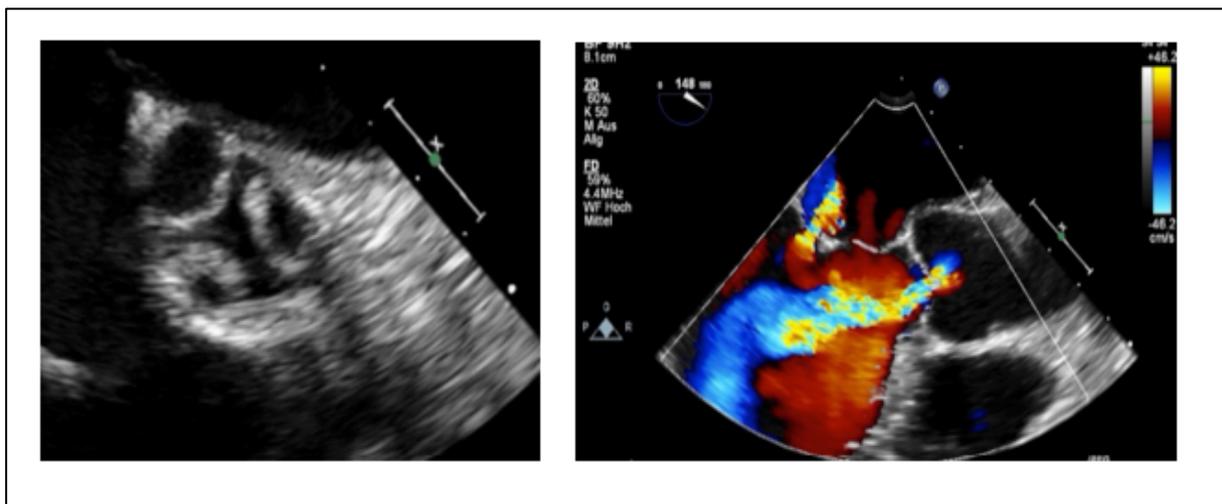


Abbildung 20: Beispiel eines Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz (Links: TEE der Aortenklappe in kurzer Achse, rechts in langer Achse mit Farb-Doppler).

Im Folgenden soll nun kurz auf die Ergebnisse derjenigen 8 Hochrisikopatienten, die mittels TAVI mit einer reinen, symptomatischen Aortenklappeninsuffizienz behandelt wurden eingegangen werden: Alle 8 Patienten (5 männlich, 3 weiblich) hatten eine hochgradige, symptomatische Aortenklappeninsuffizienz. Das Alter der Patienten war im Mittel mit $75 \pm 4,3$ Jahren verglichen zum Gesamtkollektiv niedriger, die Patienten waren jedoch aufgrund des hohen präoperativen Risikos (EuroSCORE $34,0 \pm 8,0$; STS-Score $7,3 \pm 3,3$) für eine konventionelle Operation nicht geeignet. Das NYHA-Stadium war bei 6 Patienten im Stadium III, 2 Patienten hatten ein NYHA-Stadium IV. Als Ausdruck der kardialen Belastung durch die hochgradige Aortenklappeninsuffizienz war das BNP („brain natriuretic peptide“) im präoperativ entnommenen Patientenserum deutlich erhöht (BNP: 761 ± 866

pg/ml) und die mittels CW-Doppler gemessene PHT („pressure half time“) mit 307 ± 70 s und die Vena contracta (VC) mit $0,6 \pm 0,04$ mm, die echokardiographisch ein Maß für den Schweregrad einer Aortenklappeninsuffizienz wiedergibt, waren beide deutlich pathologisch (siehe Tabelle 9.) .

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Geschlecht (m/w)	NYHA-Stadium	EuroSCORE	STS-Score	BNP (pg/mL)	AI (I-III°)	PHT (s)	VC (mm)
#1	Symptomatische AI bei Z.n. Ascendens- und Bogenersatz nach akuter Typ-A Dissektion	68	m	III	31.8	4.2	198	II-III°	350	0.6
#2	Primäre AI	73	w	III	41.3	5.4	124	III°	320	0.6
#3	Symptomatische AI bei Z.n. Ascendens- und Bogenersatz nach akuter Typ-A Dissektion	75	m	III	24.2	11.4	977	II-III°	409	0.5
#4	Primäre AI	71	m	III	32.3	6.6	–	III°	395	0.5
#5	Primäre AI, Z.n. MKE	74	w	III	47.9	5.9	395	III°	264	0.6
#6	Primäre AI, Z.n. ACB-OP	77	m	III	29.9	6.7	275	III°	232	0.6
#7	Notfall TAVI bei dekompensierter AI	81	m	IV	24.5	4.3	–	III°	283	0.6
#8	Dekompensierte Primäre AI, Z.n. ACB-OP	81	w	IV	40.3	14.1	2595	III°	203	0.6

Tabelle 9: Präoperative Parameter der 8 Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz.

Die TAVI verlief bei allen 8 Implantationen komplikationslos. Die jeweilig in der präoperativen TEE bestimmte Anulusgröße und die daraufhin gewählte Prothesengröße ist

in der Tabelle 10 angegeben. Es zeigte sich bei allen 8 Patienten ein sehr gutes Ergebnis ohne paravalvuläre Leckagen. Bei 2 Patienten war jedoch eine Nachdilatation der implantierten Prothese notwendig. Ein Patient wurde Aufgrund einer zusätzlichen, signifikanten Koronarstenose erfolgreich mit einer Koronarintervention mittels Stentimplantation in gleicher Sitzung behandelt. Postoperativ war der Verlauf bei allen 8 Patienten regelrecht, zwei Patienten hatten jedoch eine postoperative Pneumonie, die mit antibiotischer Therapie behandelt werden konnte, ein Patient entwickelte am 1. postoperativen Tag ein Vorhofflimmern, das symptomatisch erfolgreich behandelt wurde und am 4. postoperativen Tag schließlich in einen Sinusrhythmus konvertierte.

	Anulusgröße (mm im TEE)	Prothesengröße	Nachdilatation	Unerwünschte Ereignisse
#1	27	L	Ja	—
#2	21	S	Nein	—
#3	24	L	Nein	Postoperatives Vorhofflimmern
#4	26	L	Nein	Pneumonie
#5	22	M	Nein	Pneumonie
#6	21	M	Nein	—
#7	27-28	L	Ja	Simultane PCI
#8	21	M	Nein	—

Tabelle 10: Intraoperative Parameter der 8 Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz.

Die perioperativen Ergebnisse dieser 8 Patienten stellen sich als sehr zufriedenstellend heraus. Alle 8 TAVIs waren erfolgreich, keiner der Patienten verstarb innerhalb der ersten 30 Tage nach Implantation und kein Patient erlitt einer schwerwiegende Komplikation, wie z.B. einen Schlaganfall, Herzinfarkt, Blutungen oder schwere Gefäßkomplikationen. Ein

postoperatives Nierenversagen trat bei einem Patienten auf, die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug 100 % (siehe Tabelle 11.).

Ergebnisse (nach VARC)	
Erfolgreiche Implantation, n (%)	8
30-Tage Letalität, n	0
Schlaganfall	0
Myocardial infarction	0
Blutungen	0
Vaskuläre Komplikationen	0
Nierenversagen	1 (12,5)
12-Monate Überleben, n	8 (100)

Tabelle 11: Perioperative Ergebnisse.

Die echokardiographischen Nachuntersuchungen im Follow-up nach 3-6 Monaten sind ebenfalls als sehr gut anzusehen und in Tabelle 12 dargestellt. Lediglich bei einem Patienten zeigte sich eine milde AI Grad 0-I° im Follow-up. Die mittlere Aortenklappenöffnungsfläche lag bei $2,0 \pm 0,3$ cm². Der mittlere Gradient über der implantierten Prothese lag bei 14 ± 7 mmHg.

TEE-Nachuntersuchungen	3-6 Monate
AI Grad 0-I° - Mild	1/8 (12,5)
AI Grad >I-II° - Moderat	0
AI Grad >II-III° - Schwer	0
Aortenklappenöffnungsfläche (AVA), cm ²	$2,0 \pm 0,3$
Mittlerer Aortenklappengradient, mmHg	14 ± 7

Tabelle 12: Ergebnisse der TEE-Nachuntersuchung.

DISKUSSION

Die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) ist mittlerweile zu einer etablierten Behandlungsmethode für inoperable und Hochrisikopatienten im höheren Lebensalter mit symptomatischer Aortenklappenstenose aufgestiegen. So konnte in einer ersten randomisiert-kontrollierten Studie in den USA ein signifikanter Überlebensvorteil (1-Jahresletalität 30,7 % mit TAVI versus 50,7 % mit konservativer Therapie) mit einer 20%-igen Reduktion der Letalität nach 12 Monaten für inoperable Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose durch die Behandlung mit der ballon-expandierbaren Edwards Sapien XT Prothese im Vergleich zur konservativen, medikamentösen Behandlung eindeutig aufgezeigt werden (Partner US, Kohorte B) [Leon et al. 2010]. In einem weiteren Studienarm der gleichen Studie (Partner US, Kohorte A) [Smith et al. 2011] konnte darüber hinaus klar gezeigt werden, dass Hochrisikopatienten durch die TAVI Behandlung eine gleichwertige bzw. nicht unterlegene Überlebenswahrscheinlichkeit ($P < 0,001$ für „non-inferiority“), sowohl hinsichtlich der 30-Tage Letalität (3,4 % TAVI versus 6,5 % AKE; $P = 0,07$), als auch über einen Beobachtungszeitraum von 12 (24,2 % TAVI versus 26,8 % AKE; $P = 0,44$) und 24 Monaten (33,9 % TAVI versus 35,0 % AKE; $P = 0,78$) im Vergleich zum konventionellen, chirurgischen Aortenklappenersatz hatten. In einer weiteren, erst kürzlich veröffentlichten, zweiten großen randomisiert-kontrollierten Studie konnte nun auch durch die Behandlung mit der selbst-expandierbaren CoreValve Prothese ein Überlebensvorteil gegenüber dem konventionellen Aortenklappenersatz bei Hochrisiko- und Höchsttrisikopatienten aufgezeigt werden. Hier war die 1-Jahresletalität signifikant ($P < 0,001$ für „non-inferiority“; $P = 0,04$ für „superiority“) geringer in der TAVI-Gruppe mit 14,2 % gegenüber 19,1 % für den chirurgischen Aortenklappenersatz [Adams et al. 2014].

Seit der weltweit ersten humanen Transkatheterklappenimplantation im Jahre 2002 durch Alain Cribier über einen antegraden transvenös-femorale Zugang [Cribier 2002] hat die TAVI einen atemberaubenden Siegeszug in der Behandlung der symptomatischen

Aortenklappenstenose bei inoperablen und/oder Hochrisikopatienten im höheren Lebensalter erfahren. Verantwortlich für diesen weltweit raschen Aufstieg der TAVI mit mittlerweile mehr als 100.000 Implantationen waren im wesentlichen zwei verschiedene Transkatheterklappensysteme, die ballon-expandierbare Edwards-Sapien Prothese und die selbst-expandierbare CoreValve. Beide, vom Prinzip und Design sehr unterschiedliche Systeme, haben sich parallel weltweit verbreitet und sind beide mittlerweile in der klinischen Routine etabliert. Bis heute beschränkt sich die Indikation der TAVI jedoch im wesentlichen auf die Patientenklientel der inoperablen und Hochrisikopatienten im höheren Lebensalter, da die TAVI spezifische Limitationen und systemimmanente, technische Risiken mit sich bringt, die für die Behandlung von jüngeren Patienten heutzutage nicht akzeptabel wären. Zu einer der wichtigsten Limitationen der TAVI der ersten Generation gehört ohne Zweifel die hohe Inzidenz von postoperativen Aortenklappeninsuffizienzen, hervorgerufen durch sog. paravalvuläre Leckagen. Paravalvuläre Leckagen treten immer dann auf, wenn zwischen der TAVI-Prothese und den in die Aortenwand hineingedrückten Kalzifikationen der stenosierten Aortenklappe kleine „Zwischenräume“ oder „Kanäle“ entstehen, die zu einer Regurgitation des ausgeworfenen Schlagvolumens zurück in den linken Ventrikel an der Stent-montierten Prothese vorbei führt. Insbesondere hochgradige paravalvuläre Leckagen treten auf bei 1.) inkompletter Apposition der Prothese zum nativen Aortenklappenannulus hervorgerufen durch schwere Verkalkungsherde [Ewe et al. 2011; Haensig et al. 2012; Wendt et al. 2014] oder einem exzentrischem Verkalkungsbild des Anulus [Unbehaun et al. 2012]. 2.) einem „undersizing“ der TAVI-Prothese [Detaint et al. 2009] und/oder 3.) einer Fehlpositionierung der TAVI Prothese im nativen Aortenklappenannulus [Block 2010]. Diese wichtigen Beobachtungen treffen gleichsam sowohl auf ballon-expandierbare ebenso wie auf selbst-expandierbare TAVI Systeme zu.

Besonders problematisch sind derartige paravalvuläre Leckagen vor allem deshalb, da sich in größeren Studien gezeigt hat, dass das Auftreten einer paravalvulären Leckage direkt mit einer schlechteren Prognose und insbesondere mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ist [Kodali et al. 2012]. So wird die Inzidenz der paravalvulären Leckage nach TAVI mit ca. 60-70 % im Vergleich zum chirurgischen Aortenklappenersatz mit < 5 % angegeben. Die Inzidenz einer moderaten bis schweren Aorteninsuffizienz nach chirurgischem Aortenklappenersatz wird in der Literatur sehr uneinheitlich beschrieben und tritt in ca. 2-4 % der Patienten auf. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie zeigt jedoch klar, dass die postoperative Aorteninsuffizienz nach AKE ein unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben mit einer Hazard Ratio von 1,7 (95% CI: 1,2 - 2,3) ist [Sponga et al. 2012]. Große Registerstudien und prospektiv-randomisierte Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz einer milden (Grad 1+) paravalvuläre Leckage nach TAVI bei etwa 50-60 %, die einer moderaten paravalvuläre Leckage (Grad 2+) bei 15-20 % und die Inzidenz der hochgradigen paravalvuläre Leckage (Grad 3+) sogar bei ca. 4-5 % liegt. Daten des PARTNER-US Trials legen nahe, dass die Rate der paravalvuläre Leckage über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren bei 22,4 % der Patienten sogar zunehmen, während bei 46,2 % der Patienten die paravalvuläre Leckage unverändert bleibt und bei immerhin 31,5 % der Patienten sich die paravalvuläre Leckage verbessert bzw. reduziert. Mittlerweile zeigen zahlreiche prospektive Studien und auch große Register, dass die paravalvuläre Leckage nach TAVI ein wichtiger und unabhängiger Prädiktor für die kurz-, mittel- und langfristige Mortalität Tod darstellt. Bei derzeit ohnehin fehlenden Daten zur Langzeithaltbarkeit der neuartigen TAVI Prothesen, ist die Tatsache der häufigen und häufigeren Inzidenz von paravalvulären Leckagen nach TAVI im Vergleich zum AKE, und der damit verbundenen, eindeutig reduzierten Prognose für eine Ausweitung der Indikationsstellung auf jüngere Patientengruppen daher heute sicher nicht akzeptabel.

So ist die Prävention der paravalvulären Leckage zweifelsohne eine der wichtigsten und am meisten verfolgten Forschungs- und Entwicklungsfelder innerhalb der TAVI-Forschung. Die Einführung der sogenannten 2.-Generations TAVI Systeme in die humane Behandlung hatte im wesentlichen die Verbesserung und Optimierung der Inzidenz der paravalvulären Leckage zum Ziel.

Seit 2011 und 2012 wurden nunmehr weitere sogenannte 2.-Generations Transkatheterklappensysteme auf Grund der sehr vielversprechenden Ergebnisse der initialen Zulassungsstudien in Europa zugelassen, die größtenteils auf der selbst-expandierbaren Stent-technologie beruhen: Die Symetis Acurate TA (Symetis SA, Ecublens, Schweiz), die JenaValve (JenaValve GmbH, München, Deutschland) und die Medtronic Engager (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) Transkatheterherzklappe. Sämtliche dieser Transkatheterklappensysteme wurden als transapikales System eingeführt. Einige Weiterentwicklungen dieser 2.-Generationssysteme zielen darauf ab, die Inzidenz der paravalvulären Leckagen zu reduzieren [Seiffert et al. 2015]. Das Prinzip der JenaValve verfolgt zum Beispiel den wichtigen und grundlegend unterschiedlich Ansatz zu allen anderen Systemen, durch das Anheften der Prothese an die nativen Taschenklappen mittels sog. „Fühler“ die JenaValve „gezwungenermaßen“ immer anatomisch korrekt, d.h. entsprechend der kommissuralen Orientierung, zu implantieren [Treede et al. 2012]. Auch die Medtronic Engager ist gleichermaßen konzipiert, um mit Hilfe dreier „Spangen“ des Nitinolstentgerüsts eine anatomisch korrekte Positionierung der Transkatheterklappe in den drei Aortensinus bei supra-anulärer Position der Klappen selbst zu erreichen. Das Symetis Acurate TA System wiederum hat mehrere, zusätzliche Weiterentwicklungen, die alle zu einer einfacheren und exakteren Positionierung dieser Transkatheterklappe führen sollen: Die Acurate TA Klappe besitzt strukturelle Besonderheiten, die eine besonders sichere Positionierung und Verankerung der Klappenprothese ermöglichen. Das Stentgerüst aus Nitinol ermöglicht durch die Zurückstellung in den Prägezustand eine besonders schonende

Freisetzung der Klappe. Nur auf Grund der Rückstellkräfte, ohne die erforderliche Zuhilfenahme von Ballons, stellt sich die Prothese in den Funktionszustand auf. Dabei ermöglichen Stabilisierungsbögen im oberen Bereich der Prothese eine longitudinale Ausrichtung mit Verhinderung von Rotation der Prothese [Kempfert et al. 2011].

Eine obere Krone des Nitinolgerüsts ermöglicht während der Implantation eine taktile Rückkopplung, indem sie sich im Bereich der verkalkten Aortenklappe abstützt und ein Hinabgleiten der Prothese in den Ventrikel verhindert. Nach der oberen Krone weist das Gerüst eine Taillierung auf, die einen besonders sicheren Halt der Prothese ermöglicht. Daraufhin schließt sich die untere Krone an, die durch eine Ummantelung mit einer PET Membran einen „Versiegelungsmechanismus“ zur Reduktion von paravalvulären Leckagen darstellt.

Tierversuche mit der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe

Trotz der großen Limitationen und Risiken der TAVI, ist es bemerkenswert und erstaunlich, dass tierexperimentelle Untersuchungen im Bereich der TAVI-Forschung fast gänzlich fehlen, und die meisten Neu- und Weiterentwicklungen quasi ohne tierexperimentelle Voruntersuchungen direkt als „Fist-in-Man“ Studie zum ersten Einsatz kamen und kommen.

Unsere TAVI Arbeitsgruppe am Westdeutschen Herzzentrum entschied sich jedoch vor der humanen Implantation der neuartigen Symetis Acurate TA Prothese in der „First-in-Man“ Studie 6 Implantationen am Schweinmodell voranzustellen, um so erste Erfahrungen hinsichtlich der Handhabung und der Sicherheit des Systems zu gewinnen [Wendt, Pasa et al. 2012]. Das deutsche Hausschwein wurde als Tierrasse für die Implantationen gewählt, da es der menschlichen Anatomie und den Größenverhältnissen der menschlichen Aortenklappe am nächsten kommt.

Die Implantation der neuen Symetis Acurate TA Aortenklappenbioprothese verlief in allen sechs Tierversuchen erfolgreich. Sowohl der chirurgische Zugang als auch die gesamte

kathetergeführte Intervention mit simultaner Angiographie und transösophagealer Echokardiographie waren problemlos möglich und mit den menschlichen Interventionen vergleichbar. Darüber hinaus lernten wir aus diesen Tierversuchen, dass in keinem der Fälle eine schnelle kardiale Frequenzstimulation, das sogenannte „rapid-pacing“, also der kurzzeitige Herzstillstand durch schnelle Schrittmacherstimulation mit einhergehender Hypotonie und temporärer Myokardischämie, erforderlich war. Obwohl es sich beim Tiermodell um gesunde nicht verkalkte Nativklappen handelte, konnte die Klappe sicher und ohne Dislokation platziert werden. Die akuten Implantationsdaten wiesen in der TEE einen geringen Gradienten über der Aortenklappe auf und die Klappenöffnungsfläche war groß. Eine paravalvuläre Leckage oder Aortenklappeninsuffizienz trat bei keinem der Tiere auf, somit war eine Nachdilatation nicht erforderlich. Die höhere Rate an Nachdilatationen und paravalvulären Leckagen beim menschlichen Kollektiv kann somit eindeutig mit der Rigidität und Asymmetrie einer kalzifizierten Aortenklappe erklärt werden.

Die guten hämodynamischen Werte und die stabile Verankerung der Klappenprothese im Tiermodell, das keine Verkalkung der Nativklappe aufweist, führten dann auch zu der Überlegung, dass auch bei isolierter Aortenklappeninsuffizienz die Implantation einer Symetis Acurate TA erfolgreich sein könnte. Somit hatten wir auf Grund der gesammelten, initialen Erfahrung vom Tierexperiment, die Indikation der TAVI mittels der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe auch auf Hochrisikopatienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz ausgeweitet [Wendt, Kahlert, Pasa et al. 2014].

Humane Implantation der Symetis Acurate TA Transkatheterklappe

Die transapikale Implantation der neuartigen Symetis Acurate TA Transkatheterklappe war bei insgesamt 104 von 105 Patienten erfolgreich. Lediglich bei einer Patientin, die im Rahmen der „First-in-Man“ Studie [Kempfert et al. 2013] behandelt wurde, hatte sich die Prothese nicht ordnungsgemäß vom Einführsystem gelöst und verursachte nach

unkontrollierter Freisetzung und Fehlpositionierung der Prothese eine komplette, beidseitige Koronarokklusion, so dass der Eingriff notfallmäßig in einen konventionellen Aortenklappenersatz konvertiert werden musste.

Das Einführsystem ist im Verlauf der Datenerhebung für diese Arbeit weiterentwickelt worden und es traten danach keine weiteren Komplikationen mehr auf. Alle anderen Implantationen verliefen, auch unter Berücksichtigung der VARC Definition, erfolgreich. Es traten bei keinem der mit diesem Klappensystem behandelten Patienten Anulusrupturen, Aortendissektionen, schwerwiegende Blutungen oder Klappenembolisationen auf, so dass die sichere und komplikationslose bzw. –arme Handhabung, eine der wichtigen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit, als sehr gut zu bezeichnen ist.

Primärer Studienendpunkt

Betrachtet man nun zunächst den primären Studienendpunkt der vorliegenden Arbeit, d.h. die 30-Tage Letalität, sowie die 6- und 12-Monate Überlebensrate, so kann man diesbezüglich folgendes festhalten: Die 30-Tage Letalität von insgesamt 3,8 % eines derartigen Hochrisikopatientenkollektives mit einem mittleren EuroSCORE I von $32,3 \pm 13,4$ % ist als sehr gering anzusehen und bestätigt die Sicherheit und komplikationsarme Anwendbarkeit des Systems. Vergleichbare Patientenkollektive in der Literatur haben bei vergleichbaren Risikoscores eine ähnliche, wenn nicht sogar auch höhere 30-Tage Letalitäten. Das Deutsche Aortenklappenregister (GARY) gibt aktuell eine 30-Tage Letalität für die TAVI von 5,2 % [Walther et al. 2015] und für die transapikale TAVI von 9,0 % an [Mohr et al. 2014]. Die über die letzten Jahre zunehmend geringere 30-Tage Letalität nach transapikaler TAVI ist letztlich auch durch eine entsprechende Lernkurve, sowohl hinsichtlich der Patientenselektion aber auch bedingt durch das Training des TAVI-Teams mit einer komplikationsärmeren Durchführung der Implantation zu erklären [Thielmann

2009; Wendt et al. 2009]. Nicht nur die niedrige 30-Tage Letalität, sondern auch die vergleichsweise sehr gute 12-Monate Überlebensrate mit 89 %, ist im Vergleich zur Literatur mehr als zufriedenstellend. Die randomisiert-kontrollierte PARTNER-US Studie, die mittlerweile einen Langzeitverlauf von über 60 Monaten überblickt, hatte eine 30-Tages Letalität von 3,4 % und 12-Monate Überlebensrate von 75,8 % für alle TAVI und 3,8% und 71,0 % für die diejenigen mit transapikalen Zugangsweg, wobei hier die „transfemoralfirst“ Strategie, also ein transapikaler Zugang nur dann gewählt wurde, wenn der transfemorale Zugang, z.B. aufgrund einer schweren peripheren arteriellen Verschlußkrankheit (pAVK), nicht möglich oder sinnvoll erschien.

Zusammenfassend und bewertend vor dem Hintergrund der verfügbaren Literatur sind die Ergebnisse hinsichtlich der primären Studienendpunkte (30-Tage Letalität, 6- und 12- Monate Überlebensrate) in der vorliegenden Arbeit als exzellent zu betrachten. Auch auf Grund der Tatsache, dass es sich bei dem vorliegenden Transkatheterklappensystem um die weltweit ersten Transkatheterklappensysteme dieser Machart gehandelt hatte und somit auch hier eine „Lernkurve“ mit berücksichtigt werden muss.

Sekundäre Studienendpunkte

Hinsichtlich der sekundären Studienendpunkte zeigen sich folgende wichtige Erkenntnisse, die hier im Kontext mit der bestehenden Literatur erörtert werden sollen:

Funktion der Prothese

Die Inzidenz von paravalvulären Leckagen in unserem Patientenkollektiv war erfreulich niedrig. So waren während der ersten 30-Tage nach Implantation lediglich 4 % aller Patienten mit einer paravalvulären Leckage Grad 2 und 37 % mit einer paravalvulären Leckage Grad 1 zu beobachten. 59 % der Patienten hatten keine paravalvuläre Leckage. Vergleicht man die vorliegenden Daten mit den multizentrischen Registerdaten der „Symetis

Acurate TA Valve Implantation“ (SAVI-) „post-marketing“ Studie, in denen die ersten 250 transapikalen Symetis Implantationen aus insgesamt 17 Herzzentren weltweit eingegangen sind, so sind diese Ergebnisse durchaus vergleichbar [Kempfert et al. 2015]. Im SAVI-Register traten paravalvuläre Leckagen vom Typ Grad 1 in 25,1 % und Grad 2 mit einer Inzidenz von 2,3 %, auf. Auch die initialen multizentrischen Ergebnisse der „First-in-Man“-Studie, an der neben Leipzig, Bad Nauheim, Freiburg, und Hamburg, auch unser Team beteiligt war, hatte bei insgesamt 40 Patienten eine quasi deckungsgleiche Inzidenz von paravalvuläre Leckagen mit 59% „none/trace“, 33,3 % Grad 1 und 7,7 % Grad 2. Die im Vergleich zu anderen, konkurrierenden Transkatheterklappensystemen geringe Rate an moderaten (Grad 2) und moderat-schwergradigen (Grad 3) paravalvulären Leckagen ist letztlich auch dem spezifischen Design der Acurate TA Prothese und der einzigartigen Implantationstechnik mit dem Prinzip des „Hineinziehens“ (Abbildung 7) der teils freigesetzten Prothese in den Aortenklappenannulus geschuldet. Tatsächlich sind die Ergebnisse der Acurate TA sogar mit der als 3.-Generation bezeichneten Edwards Sapien 3 Prothese [Webb et al. 2014] vergleichbar, die Sapien 3 Prothese hat jedoch keine sicher besseren oder überlegenen Ergebnisse aufzuwarten. Betrachtet man die hämodynamischen Ergebnisse der Symetis Acurate TA, so zeigte sich in unserem Kollektiv bei präoperativ hochgradiger Aortenklappenstenose mit einem mittleren Druckgradienten über der Aortenklappen von $41,2 \pm 20,1$ mmHg ein signifikanter Abfall des mittleren Gradienten auf $13,2 \pm 5,4$ mmHg. Auch die Klappenöffnungsfläche konnte nach TAVI signifikant vergrößert werden und stieg von $0,8 \pm 0,3$ auf $1,6 \pm 0,3$ cm². Beide hämodynamischen Parameter blieben auch nach 12 Monaten unverändert stabil. Vergleicht man nun kritisch diese hämodynamischen Parameter, losgelöst von der dazugehörigen klinischen Symptomatik der Patienten, mit den Daten des SAVI-Registers und darüber hinaus mit den konkurrierenden Transkatheterklappenmodellen, so zeigt sich hier ein Nachteil der Acurate TA Prothese: Hämodynamische Daten der Symetis Acurate TA Prothese liegen in der

Literatur nicht vor. Im Vergleich zur Edwards Sapien XT [Smith et al. 2011] und CoreValve Prothese [Adams et al. 2014] jedoch, erscheinen die mittleren Gradienten durchschnittlich nach 30 Tagen ($13,2 \pm 5,4$ versus $9,9 \pm 4,8$ versus $8,8 \pm 3,9$ mmHg) und 12 Monaten ($13,2 \pm 5,4$ versus $9,9 \pm 4,8$ versus $9,1 \pm 3,5$ mmHg) etwas höher und die Klappenöffnungsflächen, insbesondere im Vergleich zur CoreValve etwas kleiner, sowohl nach 30 Tagen ($1,6 \pm 0,3$ cm² versus $1,7 \pm 0,3$ cm² versus $2,0 \pm 0,6$ mmHg), als auch nach 12 Monaten ($1,6 \pm 0,3$ cm² versus $1,6 \pm 0,5$ cm² versus $1,9 \pm 0,5$ mmHg).

Sicherheit des TAVI-Systems

Insgesamt waren 104 von 105 Implantationen erfolgreich. Wie bereits oben beschrieben, trat lediglich bei einer Patientin nach unkontrollierter Freisetzung eine Fehlpositionierung der Prothese auf, die eine komplette, beidseitige Koronarokklusion verursachte und eine akute Konversion mit chirurgischer Entfernung der Transkatheterklappe und konventionellen Aortenklappenersatz notwendig machte. Im weiteren Beobachtungsverlauf von 30 Tagen traten keine weiteren schwerwiegenden Komplikationen im Sinne einer Klappenembolisation, Anulusruptur oder Aortendissektion auf. Diese schwerwiegenden Komplikationen werden aber auch die der Literatur als sehr seltene Ereignisse mit einer Inzidenz < 1 %, sowohl intraoperativ, und noch weitaus seltener zweizeitig innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ angegeben [Walther et al. 2015]. Es konnte in unserem Patientenkollektiv auch kein weiterer postoperativer Myokardinfarkt, weder nach 30 Tagen, noch nach 12 Monaten festgestellt werden. Bei einer Patientin kam es im Verlauf auf der Intensivstation zu einer Blutung im Bereich der Herzkatheterpunktionsstelle, die transfusionspflichtig war, und auch zu einer chirurgischen Revision führte.

Schlaganfall

Während der TAVI kommt es an der verkalkten Aortenklappenstenose und der umliegenden arteriosklerotisch veränderten Gefäßinnenwand durch den manipulativen Stress insbesondere durch die Ballonvalvuloplastie, aber auch durch die Positionierung und Freisetzung der eigentlichen Prothese [Kahlert et al. 2012] zu zerebralen, wenn auch meistens klinisch inapparenten Embolien. In einer Beobachtungsstudie unseres TAVI-Teams konnten Kahlert et al. 2012 an einem Patientenkollektiv von 27 Patienten nachweisen, dass sogar 87 % aller transfemorale implantierten TAVI Patienten in der diffusionsgewichteten MRT postoperative zerebrale Läsionen aufwiesen [Kahlert et al. 2010]. Daher ist die Inzidenz von Schlaganfällen im perioperativen Verlauf nach TAVI von besonderer Bedeutung. In der vorliegenden Arbeit lag die Schlaganfallrate nach 30 Tagen bei insgesamt 3 Patienten bzw. 2,9 %. Dies steht einer klinisch apparenten Schlaganfallrate in der Literatur zwischen 4,9 % [Adams et al. 2014] und 7,0 % [Smith et al. 2011] gegenüber. Die tendenziell niedrige Schlaganfallrate unserer Patienten ist womöglich ebenfalls mit dem Prothesendesign und der Implantationstechnik des Symetis Acurate TA Systems zu erklären. Wie bereits erwähnt, war eine Implantation unter „rapid-pacing“ nur in 45 % der Fälle notwendig und der Anteil der Patienten bei denen eine vorherige und/oder nachträgliche Ballonvalvuloplastie durchgeführt wurde war ebenfalls mit 43 % deutlich geringer als in den vergleichbaren Studien. Im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten konnte lediglich bei einem weiteren Patienten (insgesamt 3,8 %) ein Schlaganfall beobachtet werden. Die Schlaganfallrate in der Literatur wird demgegenüber mit 8,8 % für CoreValve (transfemorale) [Adams et al. 2014] und 10,4 % für Edwards Sapien (transapikal) [Smith et al. 2011] angegeben.

Schrittmacher

Die perioperative Schädigung des Reizleitungssystems mit Neuauftreten von AV-Blockierungen und anderen Rhythmusstörungen, die eine Schrittmacherimplantation notwendig machen, ist innerhalb der TAVI-Behandlung ein wichtiges und kontrovers diskutiertes Thema. In unserem Patientenkollektiv traten neuauftretene Herzrhythmusstörungen, die eine Schrittmacherneuroimplantation innerhalb von 30 Tagen nach sich zogen bei insgesamt 6 Patienten (5,7 %) auf. Dies ist im Vergleich zu den SAVI-Registerdaten bei denen eine Inzidenz für Schrittmacherneuroimplantationen mit 10,0 % beobachtet wurde, eine deutlich niedrigere Rate. Dies ist auch insofern bemerkenswert, da die selbst-expandierbaren TAVI-Systeme generell angeschuldigt werden, eine wesentlich höhere Inzidenz von Schrittmacherneuroimplantationen, und zwar zwischen 19,8 – 39,3 % [Zahn et al. 2010; Gilard et al. 2012, Adams et al. 2014] innerhalb der ersten 30 Tage zu induzieren. Die Schrittmacherneuroimplantationsrate der ballon-expandierbaren Sapien Prothese hingegen wird im PARTNER-US Trial und im FRANCE-2 Register zwischen 4,4 und 11,2% angegeben [Smith et al. 2011, Gilard et al. 2012]. Im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten war lediglich bei einem weiteren Patienten (insgesamt 6,6 %) eine Schrittmacherneuroimplantation zu verzeichnen.

Nierenversagen

Das postoperative Nierenversagen, ist auf Grund der Hochrisikokonstellation der Patienten mit teils bereits präoperativer bestehender Niereninsuffizienz und der zusätzlichen Kontrastmittelexposition durch die TAVI ein nicht seltenes, unerwünschtes Ereignis, welches als negativer Prädiktor für das Überleben nach TAVI bekannt ist. Die Inzidenz von Nierenversagen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage war bei unserem Patientenkollektiv mit 3 Patienten (2,9 %) vertretbar und auch mit der Literatur (in der PARTNER-US Studie mit 3,8 %; in der CoreValve High-risk Studie mit 6,0 %)

vergleichbar. Innerhalb von 12 Monaten waren bei unseren Patienten keine weiteren Nierenversagen zu verzeichnen, was ebenfalls konform mit der Literatur ist.

Funktioneller Status - NYHA-Stadium

Nach all den vorherigen kalkulatorischen Zahlen und Inzidenzen nach TAVI, scheint die Verlaufsbeobachtung des funktionellen Status der Patienten mindestens von ebenso großer Wichtigkeit; wie hat sich im Vergleich zum präoperativen Status die Leistung und Belastungsfähigkeit der TAVI Patienten verbessert und wie hat sich dieser Status schließlich über den Beobachtungszeitraum der ersten 12 Monate weiterentwickelt? Tatsächlich zeigt sich schon bei unseren behandelten Hochrisikopatienten, dass der NYHA-Status vor der TAVI sehr schlecht war, fast alle Patienten (98 %) befanden sich im NYHA-Stadium III (93 %) oder NYHA-Stadium IV (4 %), d.h. Sie waren im täglichen Leben nur sehr wenig oder gar nicht mehr belastbar. Bereits 30 Tage nach der TAVI waren dagegen 97 % aller Patienten im NYHA-Stadium I oder II, das heißt dass der überwiegende Anteil der Patienten voll oder zumindest überwiegend belastbar war. Dieser gute Wert der Belastbarkeit blieb auch nach 12 Monaten größtenteils erhalten. Nach 12 Monaten waren immerhin noch 41 % der Patienten im NYHA-Stadium I und 51 % der Patienten im NYHA-Stadium II. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, so werden die vorliegenden Ergebnisse klar bestätigt. Sowohl die PARTNER-US Studie, als auch das Deutsche Aortenklappenregister, sowie das FRENCH-2 Register zeigen annähernd deckungsgleiche Ergebnisse hinsichtlich des Verlaufs des NYHA-Stadiums über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

Implantation bei reiner Aortenklappeninsuffizienz

Das Prinzip der TAVI basiert im Wesentlichen darauf eine ballon-expandierbare oder selbst-expandierbare Stent-montierte Bioprothese in den verkalkten Aortenklappenannulus zu

implantieren. Dabei ist ein gewisser Anteil an Kalzifizierung des Anulus und der Taschenklappen Grundvoraussetzung, um den Stent im Klappenanulus zu verankern. Mehrere Fallberichte und Studien sind veröffentlicht, die ihre Erfahrungen und Ergebnisse verschiedener Prothesentypen bei nicht verkalkten Anuli oder reiner Aortenklappeninsuffizienz. Es wurde hierbei immer wieder beschrieben, dass die Transkatheterklappe bei nicht verkalktem Anulus sogar zweizeitig aus dem Aortenklappenanulus herausrutscht und embolisiert. Dieses Phänomen wurde sowohl für die ballon-expandierbare Edwards Sapien [Hildebrandt et al. 2013; D'Ancona et al. 2012], als auch für die selbst-expandierbare CoreValve [Roy et al. 2013] berichtet. Die bis dato einzige, für diese spezielle Indikation zugelassene Transkatheterklappe ist die JenaValve mit dem bereits oben beschriebenen, speziellen Mechanismus der Prothesenverankerung direkt an den Taschenklappen, der sie von allen anderen Prothesen unterscheidet [Treede et al. 2012; Seiffert et al. 2013].

Hervorzuheben ist, dass sich bereits im hier vorgestellten Tierexperiment zeigte, dass das Symetis Transkatheterklappensystem wohl auch in der Lage sein würde, nicht nur Patienten mit Aortenklappenstenose, sondern auch bei Patienten mit hochgradiger, reiner Aortenklappeninsuffizienz bestehen zu können. Das Prinzip eines selbst-expandierbaren Nitinolstentgerüsts gepaart mit einem „sanduhrförmigen“ Stentdesign ermöglichte tatsächlich die sichere und effektive Implantation der Prothese bei Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz, also einer Pathologie, bei der dieses Prinzip der Verankerung der Stent-montierten Bioklappe in einem kalzifizierten Aortenklappenanulus, gänzlich fehlt.

Es darf an dieser Stelle betont werden, dass die vorliegenden Ergebnisse, d.h. die TAVI mit der Symetis Acurate TA bei reiner Aortenklappeninsuffizienz, dazu geführt haben, dass dieser Prothesentyp nun zunehmend weltweit bei reiner Aortenklappeninsuffizienz implantiert wird [Wendt, Kahlert, Pasa et al. 2014].

LIMITATIONEN DER ARBEIT

1.) Die akuten, tierexperimentellen Untersuchungen galten primär der Überprüfung der Sicherheit und Handhabung des neuartigen Transkatheterklappensystems, so dass hier bis auf die echokardiographischen Daten keine weiteren hämodynamischen Daten zur Auswertung kamen.

2.) Hinsichtlich der humanen Implantationen mit dem Symetis Acurate TA System muss einschränkend festgestellt werden, dass es sich hierbei um eine monozentrische, nicht randomisierte Beobachtungsstudie handelt. Darüber hinaus ist die Studie retrospektiv angelegt und die Zahl der eingeschlossenen Patienten ist mit $n=105$ nicht sehr groß.

3.) Außerdem ist eine einjährige Nachverfolgung des Patientenkollektivs eine relativ kurze Zeitspanne, gemessen an den erfahrungsgemäß mitunter jahrzehntelangen, klinisch guten Verläufen nach chirurgischem Aortenklappenersatz.

4.) Neben der Tatsache, dass nicht alle Patienten zum Zeitpunkt der Auswertung den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten erreicht haben, war außerdem die Zahl der Patienten, die bedingt durch Alter, Immobilität oder Morbidität nicht zu den Nachuntersuchungen kommen konnten, hoch. Daher ist die statistische Aussagekraft, insbesondere der 12-Monate Follow-up Untersuchungen eingeschränkt. Man kann davon ausgehen, dass allein die Tatsache, dass ein Patient in der Lage war, persönlich zu der Nachuntersuchung zu erscheinen eine gewisse Selektion darstellt. Letztlich ist dies aber eine Limitation aller Studien mit einem ähnlich alten und schwer kranken Patientenkollektiv.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Symetis Acurate TA, ist ein selbst-expandierbares Transkatheterklappensystem der zweiten Generation. Dieses neuartige System zeichnet sich durch eine sehr gute Handhabung und Sicherheit aus. Durch das Design des Stents und das Konzept des „Self-alignments“ gestaltet sich die Implantation, und hier insbesondere die sichere und fehlerfreie Positionierung der Prothese im Aortenklappenannulus besonders einfach und weist eine sehr geringe Komplikationsrate auf. Außerdem ist es möglich, im Gegensatz zu anderen transapikal implantierbaren Systemen die Symetis Acurate TA Prothese ohne „rapid-pacing“ zu implantieren, es ist sogar möglich gänzlich auf eine Ballonvalvuloplastie zu verzichten. Hinsichtlich der kurzfristigen Ergebnisse konnten wir am eigenen Patientengut zeigen, dass die Inzidenz für moderate-höhergradige paravalvuläre Leckagen extrem niedrig ist und auch kleine PVLs eher selten auftreten. Obwohl es sich um ein selbst-expandierbares System handelt ist die Rate der AV-Blockierungen, bzw. Schädigungen des Reizleitungssystems nach TAVI und die damit verbundene Schrittmacher-neuimplantationsrate vergleichsweise gering. Noch bestehende Nachteile sind: 1.) die etwas zu schwachen Radialkräfte des Stents, die jedoch den Vorteil einer niedrigen Schädigungsrate des Reizleitungssystems haben. 2.) die damit verbundene hohe Nachdilationsrate der Prothese von ca. 25-30 % und 3.) der noch vergleichsweise kaliberstarke Freisetzungskatheter mit einem Durchmesser von 33F.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung: In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die ersten tierexperimentellen und humanen Transkatheteraortenklappenimplantationen (TAVI) unter Verwendung der transapikalen, selbst-expandierbaren Symetis Acurate TA Transkatheterherzklappe am Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum Essen. **Material und Methoden:** Diese neuartige Transkatheterherzklappe besteht aus einer porcinen Bioprothese, die in einen selbst-expandierbaren Nitinolstent montiert ist und eine anatomisch korrekte, einfache Implantation der Prothese ermöglicht. Zwischen Juli 2010 und April 2015 wurden insgesamt 105 Hochrisikopatienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose und/oder Aorteninsuffizienz in die vorliegende Studie eingeschlossen. Klinische und hämodynamische Parameter wurde prospektiv erhoben und gemäß der VARC Definitionen ausgewertet. Die hämodynamische Funktion der Prothese wurde mittels Echokardiographie präoperativ, zum Zeitpunkt von 30 Tagen und nach 12 Monaten bestimmt. **Fragestellung:** Wie ist die Durchführbarkeit und Handhabung des neuartigen Symetis Acurate TA Systems und die Sicherheit in Bezug auf intra- und postoperative Komplikationen, sowohl im Tiermodell, als auch im Patienten? Wie stellen sich Implantationsergebnisse und hämodynamische Eigenschaften dar, und wie sind die mittel- und langfristigen Ergebnisse im Verlauf über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten? **Ergebnisse:** Zunächst konnte die Handhabung und Sicherheit des neuartigen Transkatheterklappensystems in 6 Hausschweinen überprüft werden. Alle 6 Implantationen verliefen erfolgreich und es kam in keinem Fall zu schwerwiegenden Komplikationen. Die Erkenntnis auf eine schnelle Schrittmacherstimulation während der Freisetzung der Prothese verzichten zu können, genauso wie die sichere Implantierbarkeit ohne Vorhandensein einer kalzifizierten Stenose konnte anschließend direkt bei den Implantationen am Patienten angewandt werden. Das mittlere Alter der Patienten betrug $79,0 \pm 7,1$ Jahre (MW \pm SD) und 54% der Patienten waren weiblich. Der logistische EuroSCORE war $32,3 \pm 13,4\%$ und der STS-Score lag im Mittel bei $6,9 \pm 3,0\%$. Alle bis auf eine Implantation verliefen erfolgreich (99%). Eine Nachdilatation der Prothese war bei 28% notwendig. Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe von präoperativ $41,2 \pm 19,3$ mmHg fiel auf $13,0 \pm 6,6$ mmHg nach 30 Tagen und blieb mit $10,3 \pm 5,8$ mmHg nach 12 Monaten stabil. Die 30-Tage Letalität betrug 3,8% und die Kaplan-Meier-Überlebensrate nach 6- und 12 Monaten betrug 90 und 89%. Innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten betrug die Schlaganfallsrate 3,8%, die Schrittmacherneuimplantationsrate lag bei 6,6%. Paravalvuläre Leckagen waren bei 59% der Patienten nicht zu beobachten, und bei 37% mild (Grad 1) und 4 % moderat (Grad 2). Kein Patient hatte eine schwere (Grad 3) paravalvuläre Leckage. **Schlussfolgerung:** Die weltweit erstmalige Anwendung der transapikalen, selbst-expandierbaren 2.-Generations Transkatheterklappe zeigt im akuten Schweinemodell exzellente Ergebnisse. Die monozentrischen Ergebnisse bei Hochrisikopatienten zeigen sehr gute hämodynamische Eigenschaften, eine niedrige Rate an postoperativen paravalvuläre Leckagen und insgesamt sehr gute klinische Ergebnisse über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators (2014): Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med.* 370, 1790-8.
2. Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM (1992): Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J* 13, 704-8.
3. Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K, Schiller W, Gummert JF, Cremer JT. (2015): Cardiac Surgery in Germany during 2014: A Report on Behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 63, 258-69.
4. Beckmann A, Hamm C, Figulla HR, Cremer J, Kuck KH, Lange R, Zahn R, Sack S, Schuler GC, Walther T, Beyersdorf F, Böhm M, Heusch G, Funkat AK, Meinertz T, Neumann T, Papoutsis K, Schneider S, Welz A, Mohr FW; GARY Executive Board (2012): The German Aortic Valve Registry (GARY): a nationwide registry for patients undergoing invasive therapy for severe aortic valve stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 60, 319-25.
5. Block PC (2010): Leaks and the "great ship" TAVI. *Catheter Cardiovasc Interv.* 75, 873-4.
6. Braunwald, E (2015): Aortic stenosis etiology and pathology. *In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 10th Edition, S.1037-8, Philadelphia: Saunders.
7. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. (2002): Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 106, 3006-8.
8. Cribier A, Savin T, Saoudi N, et al. (1986): Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1, 63-67.

9. D'Ancona G, Pasic M, Buz S, Drews T, Dreysse S, Hetzer R, Unbehaun A. (2012): TAVI for pure aortic valve insufficiency in a patient with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg.* 93, e89-91.
10. Davies H (1965): Catheter-mounted valve for temporary relief of aortic insufficiency. *Lancet* 285, 250.
11. Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Iung B, Vahanian A (2009): Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv.* 2, 821-7.
12. Dewey TM, Brown DL, Das TS, Ryan WH, Fowler JE, Hoffman SD, Prince SL, Herbert MA, Culica D, Mack MJ (2008): High-risk patients referred for transcatheter aortic valve implantation: management and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 86, 1450-6; discussion 1456-7.
13. Ewe SH, Ng AC, Schuijf JD, van der Kley F, Colli A, Palmén M, de Weger A, Marsan NA, Holman ER, de Roos A, Schalij MJ, Bax JJ, Delgado V (2011): Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 108, 1470-7.
14. Gilard M, Eltchaninoff H, Iung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, Leprince P, Leguerrier A, Lievre M, Prat A, Teiger E, Lefevre T, Himbert D, Tchetché D, Carrié D, Albat B, Cribier A, Rioufol G, Sudre A, Blanchard D, Collet F, Dos Santos P, Meneveau N, Tirouvanziam A, Caussin C, Guyon P, Bosch J, Le Breton H, Collart F, Houel R, Delpine S, Souteyrand G, Favereau X, Ohlmann P, Doisy V, Grollier G, Gommeaux A, Claudel JP, Bourlon F, Bertrand B, Van Belle E, Laskar M; FRANCE 2 Investigators (2012): Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 366, 1705-15.
15. Haensig M, Lehmkuhl L, Rastan AJ, Kempfert J, Mukherjee C, Gutberlet M, Holzhey DM, Mohr FW (2012): Aortic valve calcium scoring is a predictor of significant paravalvular aortic insufficiency in transapical-aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41, 1234-40.
16. Hildebrandt HA, Erbel R, Kahlert P. (2013) Compassionate use of the self-expandable medtronic CoreValve prosthesis for the treatment of pure aortic regurgitation in a patient at prohibitive risk for surgical valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 82, E939-43.

17. Iung B, Baron G, Butchart EG et al. (2003): A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Disease, *EUR Heart J.* 24, 1231-43.
18. Iung B, Vahanian A (2006): Valvular heart disease in elderly people. *Lancet* 368, 969-971.
19. Kahlert P, Al-Rashid F, Döttger P, Mori K, Plicht B, Wendt D, Bergmann L, Kottenberg E, Schlamann M, Mummel P, Holle D, Thielmann M, Jakob HG, Konorza T, Heusch G, Erbel R, Eggebrecht H (2012): Cerebral embolization during transcatheter aortic valve implantation: a transcranial Doppler study. *Circulation.* 126, 1245-55.
20. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, et al. (2010): Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation* 121, 870-8.
21. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H (2010): Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation.* 121, 870-8.
22. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, Brott TG, Cohen DJ, Cutlip DE, van Es GA, Hahn RT, Kirtane AJ, Krucoff MW, Kodali S, Mack MJ, Mehran R, Rodés-Cabau J, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW, Leon MB; Valve Academic Research Consortium-2 (2012): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *EuroIntervention.* 8, 782-95.
23. Kempfert J, Holzhey D, Hofmann S, Girdauskas E, Treede H, Schröfel H, Thielmann M, Walther T (2015): First registry results from the newly approved ACURATE TA™ TAVI system. *Eur J Cardiothorac Surg.* 48, 137-41.
24. Kempfert J, Rastan AJ, Beyersdorf F, Schönburg M, Schuler G, Sorg S, Mohr FW, Walther T (2011): Trans-apical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis: initial outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 40, 1114-9.
25. Kempfert J, Treede H, Rastan AJ, Schönburg M, Thielmann M, Sorg S, Mohr FW, Walther T (2013): Transapical aortic valve implantation using a new self-expandable

- bioprosthesis (ACURATE TA™): 6-month outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 43, 52-7.
26. Kirklin J (2013) :Aortic valve Disease. *In:* Kirklin J, Barrat-Boyes: *Cardiac Surgery*. 4th Edition, S. 541-3, Philadelphia: Saunders.
27. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 366, 1686-95.
28. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, Krucoff MW, Mack M, Mehran R, Miller C, Morel MA, Petersen J, Popma JJ, Takkenberg JJ, Vahanian A, van Es GA, Vranckx P, Webb JG, Windecker S, Serruys PW (2011): Standardized endpoint definitions for Transcatheter Aortic Valve Implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *J Am Coll Cardiol* 57, 253-69.
29. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. (2010): Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 363, 1597-607.
30. Letac B, Cribier A, Koning R, et al. (1988): Results of percutaneous transluminal valvuloplasty in 218 adults with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 62,598-605.
31. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 16, 9-13.
32. NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry Participants (1991): Percutaneous balloon aortic valvuloplasty. Acute and 30-day follow-up results in 674 patients from the NHLBI Balloon Valvuloplasty Registry. *Circulation* 84, 2383-97.
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; ACC/AHA Task Force Members (2014): 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 129, e521-643.

34. Otto CM (2000): Timing of aortic valve surgery. *Heart*. 84, 211-8.
35. Otto CM, Mickel MC, Kennedy JW, Alderman EL, Bashore TM, Block PC, Brinker JA, Diver D, Ferguson J, Holmes DR Jr, et al. (1994): Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis. *Circulation*. 89, 642-50.
36. Pavlides G, Safian RD (1996): Balloonvalvuloplasty. In: Freed M, Grines C, Safian RD: *Manual of Interventional Cardiology*, S. 689-713. Birmingham: Physicians Press.
37. Rahimtoola SH (2010): Choice of prosthetic heart valve in adults an update. *J Am Coll Cardiol*. 55, 2413-26.
38. Rahimtoola SH (2014): The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 63, 1948-58.
39. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L (1999): Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 15, 816-22; discussion 822-3.
40. Roy DA, Schaefer U, Guetta V, Hildick-Smith D, Möllmann H, et al. (2013): Transcatheter aortic valve implantation for pure severe native aortic valve regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 61, 1577-84.
41. Sack S, Henrichs KJ, Erbel R, Wittlich N, Meyer J. (1992): Echocardiographic and angiographic evaluation of left ventricular function during percutaneous transluminal aortic valvuloplasty. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 26, 82-91.
42. Sack S, Kahlert P, Khandanpour S, Kordish I, Budeus M, Naber C, Philipp S, Möhlenkamp S, Erbel R (2006): [Aortic valve stenosis: from valvuloplasty to percutaneous heart valve]. *Herz*. 31, 688-93.
43. Schiller W (2014): Risiko-Scores in der Erwachsenen-Herz-Chirurgie. *Z Herz-Thorax- Gefäßchir*. 28, 235-240.
44. Seiffert M, Conradi L, Kloth B, Koschyk D, Schirmer J, Schnabel RB, Blankenberg S, Reichenspurner H, Diemert P, Treede H (2015): Single-centre experience with next-generation devices for transapical aortic valve implantation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 47, 39-45.

45. Seiffert M, Diemert P, Koschyk D, Schirmer J, Conradi L, Schnabel R, Blankenberg S, Reichenspurner H, Baldus S, Treede H. (2013): Transapical implantation of a second-generation transcatheter heart valve in patients with noncalcified aortic regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv.* 6, 590-7.
46. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. (2011): Transcatheter versus surgical aortic valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 364, 2187-98.
47. Sponga S, Perron J, Dagenais F, Mohammadi S, Baillet R, Doyle D, Nalli C, Voisine P (2012): Impact of residual regurgitation after aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 42, 486-92.
48. Thielmann M, Kahlert P, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Wendt D (2011): Current developments in transcatheter aortic valve implantation techniques. *Herz.* 36, 696-704.
49. Thielmann M, Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P, Massoudy P, Kamler M, Erbel R, Jakob H, Sack S (2009): Transcatheter aortic valve implantation in patients with very high risk for conventional aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 88, 1468-74.
50. Treede H, Mohr FW, Baldus S, Rastan A, Ensminger S, Arnold M, Kempfert J, Figulla HR (2012): Transapical transcatheter aortic valve implantation using the JenaValve™ system: acute and 30-day results of the multicentre CE-mark study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 41, e131-8.
51. Unbehaun A, Pasic M, Dreysse S, Drews T, Kukucka M, Mladenow A, Ivanitskaja-Kühn E, Hetzer R, Buz S (2012): Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. *J Am Coll Cardiol.* 59, 211-21.
52. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Lung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schäfers HJ, Schuler G, Stepinska J, Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the

- European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg.* 42, 1-44.
53. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. (2007): Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 28, 230-68.
 54. Walther T, Hamm CW, Schuler G, Berkowitsch A, Kötting J, Mangner N, Mudra H, Beckmann A, Cremer J, Welz A, Lange R, Kuck KH, Mohr FW, Möllmann H; GARY Executive Board (2015): Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. *J Am Coll Cardiol.* 65, 2173-80.
 55. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, Thielmann M, Treede H, Wendler O, Walther T (2014): Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *J Am Coll Cardiol.* 64, 2235-43.
 56. Wendt D, Eggebrecht H, Kahlert P, Heine T, Kottenberg E, Massoudy P, Kamler M, Peters J, Erbel R, Jakob H, Thielmann M (2009): [Experience and learning curve with transapical aortic valve implantation]. *Herz.* 34, 388-97.
 57. Wendt D, Kahlert P, Pasa S, El-Chilali K, Al-Rashid F, Tsagakis K, Dohle DS, Erbel R, Jakob H, Thielmann M. (2014): Transapical transcatheter aortic valve for severe aortic regurgitation: expanding the limits. *JACC Cardiovasc Interv.* 7, 1159-67.
 58. Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tossios P, Massoudy P, Kamler M, Jakob H (2009): Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 88, 468-74.
 59. Wendt D, Pasa S, Kahlert P, Delaloye S, Al-Rashid F, Price V, Jánosi RA, Borenstein N, Behr L, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M (2013): A new self-expandable transcatheter aortic valve for transapical implantation: feasibility in acute and chronic animal experiments. *Scand Cardiovasc J.* 47, 145-53.
 60. Wendt D, Plicht B, Kahlert P, Hartmann K, Al-Rashid F, Price V, Konorza T, Erbel R, Jakob H, Thielmann M (2014): A novel calcium scoring system accurately predicts likelihood and location of post-TAVI paravalvular leak. *J Cardiovasc Surg.* 55, 423-33.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACB-OP	Aorto-coronare Bypassoperation
ACT	Activated clotting time
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ACC	American College on Cardiology
AHA	American Heart Association
AKE	Aortenklappenersatz
AR	Aortic regurgitation (= Aortenregurgitation)
AVA	Aortic valve area
AVB	Atrio-ventrikulärer Block
BMI	Body mass Index
EKG	Elektrokardiogramm
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomografie
CW-Doppler	Colored waved Doppler
EACTS	European Association of Cardiothoracic Surgery
ESC	European Society of Cardiology
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIO ₂	Fraktion des inspiratorischen O ₂
FIM-Studie	First-in-Man Studie
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen der ersten Sekunde
HZV	Herzzeitvolumen
KG	Körpergewicht
KÖF	Klappenöffnungsfläche
LA	Linkes Atrium
LAD	Linksatrialer Diameter
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
MACCE	Major Adverse Cerebrovascular and Cardiac Events
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPG	Mean pressure gradient

MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MW	Mittelwert
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlüßerkrankung
PCI	Percutaneous coronary intervention
PET	Polyethylen terephthalat
PHT	Pressure half life time
PVL	Paravalvuläre Leckage
RCA	Rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventrikularis anterior
RVEDD	rechtsventrikulär enddiastolischer Durchmesser
SAVI	Symetis Aortic Valve Implantation Registry
SD	Standardabweichung
STS	Society of Thoracic Surgeons
TA	Transapikal
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation/ Kathetergestützte Aortenklappenimplantation
TAVR	Transcatheter aortic valve replacement
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TF	Transfemoral
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiografie
VARC	Valve Academic Research Consortium
VC	Vena contracta

TABELLENVERZEICHNIS

Table 1: Klassifikation der Aortenklappenstenose.

Table 2: Indikationen für Aortenklappenersatz.

Table 3: Intraoperative Daten der Akutversuche im Tiermodell.

Table 4: Intraoperative TEE-Untersuchungsergebnisse der Akutversuche im Tiermodell.

Table 5: Demographie und präoperative Patientendaten.

Table 6: Intraoperative Implantationsergebnisse.

Table 7: 30-Tages Ergebnisse.

Table 8: 12-Monate Ergebnisse.

Table 9: Präoperative Parameter der 8 Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz.

Table 10: Intraoperative Parameter der 8 Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz.

Table 11: Perioperative Ergebnisse.

Table 12: Ergebnisse der TEE-Nachuntersuchung.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: *Natürlicher Verlauf der Aortenklappenstenose.*

Abbildung 2: *Management der Aortenklappenstenose.*

Abbildung 3: *Programm zur Berechnung des additiven und logistischen EuroSCORE I.*

Abbildung 4: *Derzeit gängigsten Zugangswege der TAVI.*

Abbildung 5: *Genereller Unterschied der derzeitigen TAVI Systeme.*

Abbildung 6: *a.) Selbst-expandierbare Symetis Acurate TA Transkatheterklappe, b.) Freisetzungskatheter zur transapikalen Applikation der Acurate TA Transkatheterklappe.*

Abbildung 7: *Prinzip der Positionierung und Implantation.*

Abbildung 8: *Einführen des Symetis Freisetzungskatheters nach medianer Sternotomie.*

Abbildung 9: *TAV Implantation unter angiografischer und echokardiografischer Kontrolle.*

Abbildung 10: *OP-Situs nach medianer Sternotomie und Anlage der apikalen Nähte.*

Abbildung 11: *Einführen des Freisetzungskatheters über den LV-Apex.*

Abbildung 12: *Sequenz der Prothesenfreisetzung: (A) Intra-anuläre Positionierung (die blaue Markierung kennzeichnet die Anulusebene), (B) Anatomisch (kommissural) korrekte Rotation (blauer Pfeil), (C) Partielle Freisetzung des oberen Anteils (obere Krone) der Prothese und Positionierung des unteren Anteils (untere Krone) durch Zug in den Anulus, (D) Nach korrekter Positionierung der unteren Krone, (E) komplette Freisetzung und Öffnen der Prothese, die sich nun mittels der oberen Prothesenbügel noch selbst perpendicular im Aortenklappenannulus positioniert (F).*

Abbildung 13: *Angiographische Kontrolluntersuchung nach erfolgreicher TAVI mit der Symetis Acurate TA Klappenprothese.*

Abbildung 14: *a.-c.) Angiographische Implantationssequenz einer Symetis Acurate TA-TAVI innerhalb der FIM-Studie 2010 am WDHZ Essen.*

Abbildung 15: *Kaplan-Meier Überleben über den Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.*

Abbildung 16: *Mittlerer Gradient präoperativ, 30 Tage und 12 Monate postoperativ.*

Abbildung 17: *Effektive Öffnungsfläche präoperativ, 30 Tage und 12 Monate postoperativ.*

Abbildung 18: *Postoperativer Grad der Aortenklappeninsuffizienz (paravalvuläre Leckage) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 30 Tagen.*

Abbildung 19: *NYHA-Klassifikation präoperativ, 30-Tage und 12 Monate postoperativ.*

Abbildung 20: *Beispiel eines Patienten mit reiner Aortenklappeninsuffizienz (Links: TEE der Aortenklappe in kurzer Achse, rechts in langer Achse mit Farb-Doppler).*

DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jakob, der mir die Dissertation an seiner Klinik ermöglichte und meine Ausbildung und meinen beruflichen Werdegang immer unterstützt.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung in dem gesamten Verlauf meiner Ausbildung bis zu diesem Schritt.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann, der mich in jeder Hinsicht fördert und unterstützt, sowohl fachlich durch seine große wissenschaftliche Expertise, als auch in emotionaler Hinsicht mit viel Geduld und Nervenstärke.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.