

Aus der Klinik für Innere Medizin III
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin
(Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Derk Frank)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Sicherheit und Effektivität der größten
selbst-expandierenden Transkatheter-Aortenklappe**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Anne-Kathrin Meyer
aus **Lüneburg**
Kiel **2021**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Derk Frank, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Anselm Uebing, Klinik für Kinderkardiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2022

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 04.11.2021

gez.: Priv.-Doz. Dr. Martina-Elisabeth Spehlmann, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie
(Vorsitzende der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Aortenklappenstenose.....	1
1.1.1 Anatomie, Prävalenz und Ätiologie.....	1
1.1.2 Pathologie und klinisches Bild.....	2
1.1.3 Diagnostik, Einteilung des Schweregrades und Prognose.....	4
1.2 Therapie.....	6
1.2.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation.....	8
1.2.2 Klappentypen und -größen.....	10
1.2.3 VARC-Kriterien.....	13
1.3 Fragestellung.....	15
2 Material und Methoden.....	17
2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien.....	17
2.2 Verwendete Daten.....	17
2.2.1 Basischarakteristika und Laborwerte.....	18
2.2.2 Risiko-Scores.....	19
2.2.3 Bildgebende Verfahren.....	21
2.3 Prozedur.....	23
2.4 Statistische Analyse.....	25
3 Ergebnisse.....	26
3.1 Patientencharakteristika.....	26
3.1.1 Basischarakteristika.....	26
3.1.2 Ergebnisse der Mehrschicht-Computertomographie.....	28
3.2 Prozedurale Ergebnisse.....	29
3.3 Klinische Ergebnisse.....	30
3.3.1 Gemischte Endpunkte.....	31
3.3.2 Klinische Endpunkte.....	31
3.3.3 Echokardiographie-Ergebnisse.....	32
4 Diskussion.....	37
4.1 Zielsetzung.....	37
4.2 Einordnung des Patientenkollektivs und wichtigste Ergebnisse.....	38
4.3 Klinische Bedeutung der wichtigsten Komplikationen.....	40
4.3.1 Überleitungsstörungen.....	41

4.3.2	Paravalvuläre Leckage	44
4.3.3	Blutungs- und vaskuläre Komplikationen	49
4.3.4	Zerebrovaskuläre Ereignisse	51
4.3.5	Prothesen-Patienten-Mismatch	53
4.4	Anwendungsergebnisse aus der klinischen Realität	55
4.5	Limitationen	57
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Anhang	76
8	Publikation	77
9	Danksagung	78

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mittlerer Druckgradient prä- vs. postprozedural.....	34
Abbildung 2: Aortenöffnungsfläche prä- vs. postprozedural	34
Abbildung 3: Aorteninsuffizienz prä- vs. postprozedural	35
Abbildung 4: Prothesen-Patienten-Mismatch.....	36
Abbildung 5: Operatives Risiko (STS-Score) der Studienkohorten im Vergleich	38
Abbildung 6: Schrittmacherimplantation TAVI vs. chirurgischer AKE	42
Abbildung 7: Paravalvuläre Leckage TAVI vs. chirurgischer AKE	45
Abbildung 8: Häufigkeit und Grad der paravalvulären Aorteninsuffizienz.....	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der AS.....	5
Tabelle 2: Übersicht der VARC-2-Kriterien	14
Tabelle 3: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz	19
Tabelle 4: Präprozedurale Basischarakteristika	27
Tabelle 5: Ergebnisse der Mehrschicht-Computertomographie	29
Tabelle 6: Prozedurale Ergebnisse	30
Tabelle 7: Gemischte Endpunkte	31
Tabelle 8: Postprozedural angewendete VARC-2-Kriterien	32
Tabelle 9: Postprozedurale Echokardiographie-Ergebnisse	33
Tabelle 10: Prothesen-Patienten-Mismatch	35
Tabelle 11: Übersicht über randomisierte Studien der Metaanalyse	41
Tabelle 12: Klasse der Empfehlung	76
Tabelle 13: Evidenzgrade	76

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aortenklappenstenose
AI	Aortenklappeninsuffizienz
AKE	Aortenklappenersatz
A _{LVOT}	Fläche des linksventrikulären Ausflusstraktes
AÖF	Aortenklappenöffnungsfläche
BEV	Ballon-expandierbare Klappe
BVP	Ballonvalvuloplastie
CABG	Coronary artery bypass graft (Koronararterielle Bypass-Operation)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRP	C-reaktives Protein
EDV	enddiastolisches Volumen
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESV	endsystolisches Volumen
EOA	effective orifice area (effektive Aortenklappenöffnungsfläche)
GARY	German Aortic Valve Registry (Deutsches Aortenklappen Register)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
hsTNT	hochsensitives Troponin T
iEOA	indexed effective orifice area (indizierte Aortenöffnungsfläche)
KHK	Koronare Herzerkrankung
KOF	Körperoberfläche
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MPG	Mean Pressure Gradient (mittlerer Druckgradient)
MSCT	Mehrschicht-Computertomographie
NT-proBNP	N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPG	Peak Pressure Gradient (höchster Druckgradient)
PPM	Prosthesis-Patient Mismatch (Prothesen-Patienten-Mismatch)
PVL	paravalvuläre Leckage

SEV	Selbst-expandierende Klappe
STS	Society of Thoracic Surgeons
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation (Transkatheter Aortenklappen Implantation)
TIA	transitorische Ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
VARC	Valve Academic Research Consortium
V_{AV}	Fließgeschwindigkeit des Blutes durch die Aortenklappe
VHF	Vorhofflimmern
V_{LVOT}	Blutflussgeschwindigkeit linksventrikulärer Ausflusstrakt
ZVD	zentralvenöser Druck

1 Einleitung

1.1 Aortenklappenstenose

1.1.1 Anatomie, Prävalenz und Ätiologie

Die Aortenklappe zählt zu den Taschenklappen (1). Physiologischerweise besteht sie aus drei halbmond förmigen Taschen, daher der Begriff der Semilunarklappe (2). Die einzelnen Taschen werden auch als Valvulae bezeichnet und sind in Bezug auf die räumliche Nähe zu den Koronararterien benannt (3). Die Valvula semilunaris sinistra befindet sich in räumlicher Nähe zum Abgang der Arteria coronaria sinistra, die Valvula semilunaris dextra im Bereich des Abgangs der Arteria coronaria dextra und die Valvula semilunaris posterior weist keinen direkten räumlichen Bezug zu einer der Koronararterien auf (3, 4). Kaudal der Valvula semilunaris dextra und posterior setzt das membranöse Septum an (2). Dieser Bereich befindet sich in unmittelbarer Nähe des His-Bündels (1, 2, 3).

Die Aortenklappenstenose (AS) ist nach der koronaren Herzkrankheit und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in Industrienationen (3). Ihr Auftreten in der Allgemeinbevölkerung wird mit einer Prävalenz von circa 0,4% angeführt (3). In der Bevölkerung über 65 Jahre sind etwa 1,7% der Menschen betroffen (3). Bei den über 75-jährigen tritt sie mit einer Prävalenz von ungefähr 3,4% auf (3, 5).

Die Einteilung der AS kann, je nach Lokalisation in valvulär, supra- und subvalvulär erfolgen (1, 6). In der vorliegenden Arbeit werden in erster Linie die valvulären Stenosen betrachtet. Die Ursachen, die zu einer valvulären AS führen, können erworben oder aber konnatal sein (7). Die Ausbildung der erworbenen AS erfolgt unter anderem durch degenerative Vorgänge wie Kalzifikationen (3). Auch rheumatisches Fieber begünstigt das Auftreten einer AS (7). Kongenital ist das Risiko für die Ausbildung einer AS durch das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe erhöht (7). Die kalzifizierte AS stellt die häufigste Form in Europa und Nordamerika dar (6). Ihr Auftreten ist altersabhängig und aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung wird diese Form auch in Zukunft von großer Relevanz sein (3, 5). Die bikuspiden Aortenklappe ist bei 0,5-2% der Bevölkerung zu finden (3, 8), bei der es zu einer Fusion der bi-statt trikuspid angelegten Kommissuren kommt (6, 8). Die Symptomatik einer AS infolge einer bikuspiden Aortenklappe manifestiert sich jedoch im Vergleich zur degenerativen AS durch den erhöhten mechanischen Stress 10-20 Jahre früher (3). Das rheumatische Fieber als Ursache für das Auftreten einer AS hat vor allem in Industrienationen mit guter medizinischer Versorgung und vermehrtem Einsatz von Antibiotika an Bedeutung verloren (3). Die größte Inzidenz des rheumatischen Fiebers findet

sich aktuell vor allem in Ozeanien, Südasien und Subsahara-Afrika (9), hierbei ist die Mitralklappe häufig mitbetroffen (6).

1.1.2 Pathologie und klinisches Bild

Die degenerative Schädigung der Klappe ist jedoch nicht nur, wie lange Zeit angenommen, ein altersbedingter passiver Prozess, sondern auch ein aktiver entzündlicher Vorgang, ausgelöst durch ein initiales Geschehen, das zeitlich weit vor der hämodynamisch relevanten Stenose auftritt (10, 11, 12). Im frühen Stadium der Aortensklerose zeigen sich gemeinsame Merkmale mit der Atherosklerose, wie zum Beispiel Lipidablagerungen, eine gestörte Endothelfunktion, Ansammlungen von Makrophagen und die Aktivierung entzündungsfördernder Signaltransduktionswegen (10, 12, 13, 14). Anders als bei der Atherosklerose kommt es jedoch nicht zu einem vermehrten Auftreten von glatten Muskelzellen und Schaumzellen, sondern zu einer Proliferation von Myofibroblasten und Osteoblasten (12, 14). Ebenfalls begünstigt werden frühe Schäden durch eine abnehmende Tangentialspannung, die einen wichtigen Faktor für die Freisetzung von NO durch das Endothel darstellt (11, 13, 14). Dem vasoaktiven NO kommt eine bedeutende Rolle zur Verhinderung der Entstehung von Atherosklerose zu (13). Eine geringere Tangentialspannung zeigt sich im Bereich der nicht-koronaren Tasche im Vergleich zur links- oder rechts-koronaren Tasche, da hier kein Fluss durch die Koronararterien vorhanden ist (11). Daraus resultierend ist häufig die nicht-koronare Tasche zuerst betroffen (11).

Im Folgenden kommt es, durch Proliferation der Myofibroblasten zu Fibrosierung (11, 13, 14). Das vermehrte Auftreten der Osteoblasten führt zu nodulären Calciumablagerungen und Ossifikation, welche wiederum eine eingeschränkte Beweglichkeit der Klappentaschen und eine Verengung des LVOT mit sich bringen (11, 13, 14). Das Fortschreiten der Läsion ist gekennzeichnet durch Entstehung von Lamellenknochen, Mikrofrakturen und dem Ablauf der Angiogenese (14, 15).

In Vergleich hierzu sind die Veränderungen, die nach dem rheumatische Fieber auftreten, entzündlicher Natur und betreffen nicht nur das Gewebe des Herzens, sondern auch Gelenke, das Gehirn, Blutgefäße und die Haut (16). Kreuzreaktive Auto-Antikörper greifen das Endothel der Herzklappen und das Myokard an (16). In Folge kommt es zu unterschiedlich starken Ausprägungen von Fibrose und Schädigungen der Klappe, der rheumatischen Valvulitis (17).

Zu den typischen Symptomen der AS zählen Angina pectoris, Dyspnoe und Synkopen (18). Aufgrund des verengten LVOT kommt es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels, die wiederum zu einer konzentrischen Linksherzhypertrophie führt (11, 13, 14, 19). So kann der erhöhte Gradient über der Klappe überwunden und kompensatorisch das Herzzeitvolumen aufrechterhalten werden (13, 19). Das

Ausmaß der Hypertrophie korreliert jedoch nicht mit dem Schweregrad der AS (3, 14). Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, genetische Disposition oder das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie beeinflussen ebenfalls die Ausprägung der Hypertrophie (3, 14).

Die konzentrische Hypertrophie führt zu dem Auftreten einer diastolischen Dysfunktion (19, 20). Folglich kommt es zu einem pulmonalvenösen Rückstau und der Ausbildung eines Lungenödems, wodurch Dyspnoe verursacht wird (19). Auch kann es im Verlauf durch die erhöhte Nachlast zu einem Linksherzversagen und einer Herzinsuffizienz kommen, welche sich unter anderem in Form einer Dyspnoe äußert (19, 20). Die Linksherzhypertrophie führt zu einem erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf (19). Auch weist das hypertrophierte Myokard im Verhältnis zur Wanddicke eine geringere Kapillardichte und eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung auf (21). Dies kann zu einer Minderperfusion der Koronararterien bis hin zu einer Ischämie führen (19, 20, 21). Als Folge der myokardialen Minderperfusion ist das Auftreten einer Angina pectoris möglich, auch ohne, dass eine relevante Koronarstenose vorliegt (19). Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern oder AV-Blockierungen, können eine akute klinische Verschlechterung auslösen (22).

Auf eine sorgfältige Anamnese sollte Wert gelegt werden. Patienten können asymptomatisch sein, da sie sich körperlich weniger belasten (19). Der hypertrophierte linke Ventrikel ist in der Lage, das Schlagvolumen bis zu einem gewissen Grad aufrechtzuerhalten und so kann eine AS auch über viele Jahre hinweg unbemerkt bleiben (23). Bei der körperlichen Untersuchung lassen sich folgende Befunde erheben: Bei der Inspektion und Palpation kann ein Pulsus tardus et parvus auffallen (19). Auch kann ein nach links verlagerter Herzspitzenstoß in der Untersuchung wahrgenommen werden (19, 24). Auskultatorisch ist ein spindelförmiges raues Systolikum mit dem Punctum maximum im 2. ICR rechts parasternal mit Fortleitung in die Karotiden sowie ein aufgrund der unbeweglichen Klappe frühsystolischer Ejektions-Klick feststellbar (19, 24). Ebenfalls kann eine atemvariable Spaltung und bei hochgradiger Stenose eine paradoxe Spaltung des 2. Herztons vorliegen (19, 24).

Der stärkste Risikofaktor für das Auftreten der Erkrankung bei sowohl bi- als auch trikuspiden Klappen ist das Alter (3). Als weitere Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer AS assoziiert sind, stellen sich jene dar, die auch mit Atherosklerose einhergehen und den kardiovaskulären Risikofaktoren zugeordnet werden (3). Hierzu zählen zum Beispiel männliches Geschlecht, Rauchen, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Adipositas, das Auftreten des metabolischen Syndroms, Diabetes mellitus und eine Erhöhung des Lipoprotein(a) (3). Bisher gelang die Identifizierung eines genetischen Risikofaktors, einer Variante des Gens für das Lipoprotein(a), dessen Vorkommen mit einer 1,5 bis 2-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens der AS assoziiert ist (3). Aus diesem Zusammenhang könnten sich in Zukunft eventuell neue medikamentöse Therapieoptionen ergeben (3).

1.1.3 Diagnostik, Einteilung des Schweregrades und Prognose

Im Röntgen und EKG können sich Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie zeigen sowie zusätzlich im EKG noch T-Negativierungen und Erregungsleitungsstörungen (19). Ein Fehlen der Hypertrophiezeichen ist allerdings trotz schwerer AS möglich (19). Neben der Durchführung eines EKG und einer radiologischen Bildgebung des Thorax ist das Mittel der Wahl zur Diagnostik der AS laut den ESC/EACTS Leitlinien die transthorakale Echokardiographie (TTE) (25). Dieses Verfahren macht das Vorhandensein einer Stenose nachweisbar und auch eine Abschätzung des Grades der Kalzifikationen, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Wanddicke möglich (6). Andere eventuell vorhandene Vitien oder Pathologien sind auf diesem Wege ebenfalls diagnostizierbar. Weitere Parameter hierfür sind die Spitzenströmungsgeschwindigkeit, der mittlere (MPG) und maximale Druckgradient (PPG) über der Aortenklappe sowie die Aortenöffnungsfläche (AÖF) (6, 25). Sie dienen zur Evaluierung des Schweregrads der Stenose und ermöglichen eine prognostische Einschätzung (25, 26).

Die EF kann neben der visuellen Abschätzung auch anhand der Messung der end-diastolischen und end-systolischen Volumina quantifiziert werden. Die Angabe erfolgt in Prozent (27, 28). Diese Volumina werden mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson ermittelt (27, 28). Hierbei wird die irreguläre Form des linken Ventrikels in parallel zueinander liegende Scheibchen mit gleicher Dicke geteilt und das Volumen ermittelt. Diese Volumina werden nun genutzt, um die Ejektionsfraktion folgendermaßen zu berechnen:

$$EF = (EDV - ESV) / EDV \times 100$$

wobei gilt: EDV = enddiastolisches Volumen

ESV = endsystolisches Volumen.

Die linksventrikuläre EF wird folgendermaßen eingeteilt: >52% gelten bei Männern als normal, bei Frauen >54% (29). 41-51% bezeichnet bei Männern eine leichtgradig eingeschränkte EF, bei Frauen 41-53% (29). 30-40% gelten bei beiden Geschlechtern als mittelgradig eingeschränkt und weniger als 30% bei beiden Geschlechtern als hochgradig eingeschränkt (29). Diese Einteilung orientiert sich an den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) (29).

Der transaortale Druckgradient wird unter Verwendung der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta P = 4v^2$) mittels cw-Doppler in apikaler Anlotung ermittelt, wobei v der maximalen oder mittleren transvalvulären intrastenotischen Flussgeschwindigkeit des Blutes entspricht und somit der MPG oder entsprechend der PPG ermittelt werden können (26, 27). Bei einer Klappenstenose wird ein Anstieg

der Blutflussgeschwindigkeit beobachtet, die Spitzenströmungsgeschwindigkeit wird mittels cw-Doppler beurteilt (6).

Die AÖF wird anhand der Kontinuitätsgleichung berechnet:

$$AÖF = (A_{LVOT} \times V_{LVOT}) / V_{AV}$$

Hier gilt: A_{LVOT} = Fläche linksventrikulärer Ausflusstrakt
 V_{LVOT} = Blutflussgeschwindigkeit linksventrikulärer Ausflusstrakt
 V_{AV} = Flussgeschwindigkeit des Blutes durch die Aortenklappe
 (6), (27).

Die Anlotung erfolgt von parasternal oder apical (27). Eine vorhandene AI wird über die Breite des Refluxes im Infundibulum in der apikalen Achse dargestellt. In der parasternal langen Achse erfolgt die weitere Einteilung des Schweregrades über die Darstellung der Regurgitationsöffnung (V. contracta) (28).

Zusätzlich können eine Ergometrie, eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie, eine tranösophageale Echokardiographie, eine Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) oder eine Kardio-Magnetresonanztomographie und eine Bestimmung des NT-proBNP durchgeführt werden (25). Die Aortenklappensklerose ist die meist symptomlose Vorstufe der AS (30). Sie ist definiert durch fokale Bereiche, in denen Kalzifikationen sowie Verdickungen der Klappe stattgefunden haben, jedoch noch keine hämodynamischen Beeinträchtigungen des LVOT vorliegen (30). Schreitet die Sklerose so weit fort, dass sich eine hämodynamische Beeinträchtigung zeigt, die Spitzenströmungsgeschwindigkeit und der MPG ansteigen, liegt eine AS vor (30). Die normale Klappenöffnungsfläche beträgt 2,6-3,5 cm² und muss stark reduziert sein, bis es zu hämodynamisch relevanten Beeinträchtigungen kommt (19, 30).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Schweregradeinteilung der AS anhand echokardiographischer Parameter (6):

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades der AS

Schweregrad	Vmax m/s	MPG mmHg	AÖF cm ²
Leichtgradige AS	2,6-2,9	<20	>1,5
Mittelgradige AS	3,0 – 4,0	20 – 40	1,0 – 1,5
Schwere AS	≥4,0	≥40	<1,0

Modifiziert nach Baumgartner et al. (6)

Es kann jedoch auch eine schwere AS vorhanden sein, ohne dass der Druckgradient stark erhöht ist (31). Dieser Fall ist beispielsweise beim Vorliegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz möglich, bei der das Herzzeitvolumen eingeschränkt ist (31). Daher sollte, neben der Ermittlung des Druckgradienten, bei der Einteilung des Schweregrades der Stenose die Berechnung der Klappenöffnungsfläche durchgeführt werden (25, 32). Basierend auf den genannten Parametern, MPG, AÖF und Ejektionsfraktion werden vier verschiedene Kategorien des AS beschrieben: die „high-gradient“ AS, „low-flow, low-gradient“ AS mit eingeschränkter EF, „low-flow, low-gradient“ AS mit erhaltener EF und „normal-flow, low-gradient“ AS mit erhaltener EF (25). Diese vier Kategorien werden in den aktuellen Leitlinien zur Einschätzung der AS genutzt (25).

Bei Patienten mit einer milden AS ist ein eher langsames Fortschreiten des Krankheitsprogresses erkennbar, welcher jedoch schneller abläuft, je höher das Stadium der AS ist (33, 34). Es wurde pro Jahr eine durchschnittliche Abnahme der AÖF von 0,1 cm² beobachtet sowie eine Zunahme der Spitzenströmungsgeschwindigkeit von 0,3 m/s und des MPG um 7 mmHg (11). Mit dem ersten Auftreten von Symptomen kommt es zu einer dramatischen Verschlechterung der Prognose (18, 35). Die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen und eines plötzlichen Herztodes (36, 37). Die Mortalität nach drei Jahren liegt bei unbehandelten Patienten bei 36%, die 5-Jahres-Mortalität beträgt 52% und nach 10 Jahren waren noch 10% der von Frank et al. beobachteten Patienten am Leben (18).

1.2 Therapie

Die kausale Therapiemöglichkeit, die zu einer symptomatischen als auch prognostischen Besserung der AS führt, ist der Aortenklappenersatz (AKE) (11, 14, 25). Es existiert keine medikamentöse Therapie, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen und einen Progress der Kalzifikationen der Klappen vorbeugen kann (11, 14, 25). Patienten, die nicht für eine Intervention in Frage kommen, sollten nach den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien behandelt werden (25). Da sich die Prognose mit dem Auftreten von ersten Symptomen dramatisch verschlechtert, ist eine ständige Evaluation der Patienten und eine gute Aufklärung von großer Bedeutung (3, 11, 35).

Der chirurgische Klappenersatz wurde erstmalig im Jahre 1960 durch Dwight E. Harken durchgeführt (38). Hierbei findet eine Entfernung der erkrankten Klappe statt, die durch eine neue Klappe ersetzt wird. Der Zugang über die komplette mediane Sternotomie gilt als am übersichtlichsten (1). Es ist jedoch auch möglich, den Eingriff über eine minimalinvasive partielle Sternotomie oder Thorakotomie durchzuführen (1). Der Eingriff wird in Allgemeinanästhesie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

vorgenommen (1). Mit einer Mortalität von unter 3% und einem 3-Jahres-Überleben von 80% handelt es sich um einen sicheren Eingriff (3, 11).

Klare Indikationen für einen AKE, unabhängig ob chirurgisch oder perkutan, bestehen für symptomatische Patienten, bei denen eine schwere „high-gradient“ AS mit einem MPG ≥ 40 mmHg oder einer Spitzengeschwindigkeit von ≥ 4 m/s vorliegt (Evidenzgrad I, B) und bei Patienten mit einer schweren „low-flow, low-gradient“ AS mit einem MPG < 40 mmHg und eingeschränkter EF aber erhaltener kontraktile Reserve (Evidenzgrad I, C) (25). Eine Intervention sollte in Betracht gezogen werden bei symptomatischen Patienten mit „low-flow, low-gradient“ AS mit einem MPG < 40 mmHg mit normaler EF, nachdem eine schwere AS bestätigt wurde (Evidenzgrad IIa, C), sowie bei Patienten mit „low-flow, low-gradient“ AS mit eingeschränkter EF ohne kontraktile Reserve, vor allem wenn ein in der Computertomographie durchgeführtes Calcium-Scoring eine schwere Stenose bestätigt (Evidenzgrad IIa, C) (25). Eine Kontraindikation für einen AKE besteht, sobald schwere Komorbiditäten bei einem symptomatischen Patienten vorliegen und es durch den Eingriff wahrscheinlich nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität kommen wird (Evidenzgrad III, C) (25).

Bei asymptomatischen Patienten mit einer schweren AS ist ein chirurgischer AKE indiziert, sobald eine linksventrikuläre EF von $< 50\%$ vorliegt, die auf keine andere Ursache zurückzuführen ist oder eine pathologische Ergometrie vorliegt, wobei die Symptome klar auf die AS zurückzuführen sein müssen (Evidenzgrad I, C) (25). Ein chirurgischer AKE sollte in Betracht gezogen werden bei asymptomatischen Patienten mit schwerer AS, die in der Ergometrie einen pathologischen Blutdruckabfall unterhalb des Ausgangswertes zeigen (Evidenzgrad IIa, C) (25). Ebenfalls sollte man einen chirurgischen AKE bei asymptomatischen Patienten mit erhaltener EF erwägen, die keinen der vorher beschriebenen pathologischen Ergometrie-Befund zeigen, wenn ein niedriges Eingriffsrisiko und einer der folgenden Befunde vorliegen: sehr schwere AS mit einer Spitzenströmungsgeschwindigkeit von $> 5,5$ m/s, schwere Kalzifikationen und ein Anstieg der Spitzenströmungsgeschwindigkeit um $\geq 0,3$ m/s/Jahr, signifikant erhöhte NT-proBNP-Werte, die durch wiederholte Messungen bestätigt wurden, sowie ein schwerer pulmonaler Hypertonus, definiert durch einen systolischen pulmonalarteriellen Druck von > 60 mmHg, der durch invasive Messungen bestätigt wurde und nachweislich keine andere Ursache hat (Evidenzgrad IIa, C) (25).

Wurde die Indikation für einen AKE gestellt, wird basierend auf dem individuellen Eingriffsrisiko entschieden, ob ein chirurgischer AKE oder eine Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) vorgenommen werden sollte (25). In diese Evaluation fließt die Bewertung durch das interdisziplinäre Heart-Team, bestehend aus Kardiologen, Herzchirurgen und Anästhesisten ein (25, 30). Auch werden Risikoscores (STS-Score, EuroSCORE II, logistischer EuroSCORE) berücksichtigt (25). Die Expertise der jeweiligen durchführenden Klinik ist ebenfalls von Bedeutung (25).

Eine klare Indikation für einen chirurgischen AKE besteht, wenn bei Patienten mit schwerer AS eine koronararterielle Bypass-Operation (CABG), eine Operation der Aorta ascendens oder einer anderen Klappe durchgeführt werden muss (Evidenzgrad I, C) (25). Liegt eine mittelgradige AS vor und die vorhergehend genannten Eingriffe sollen durchgeführt werden, ist es ebenfalls als sinnvoll anzusehen, eine chirurgische Intervention durchzuführen (Evidenzgrad IIa, C) (25).

Der chirurgische AKE wird Patienten empfohlen, die ein niedriges Operationsrisiko (STS-Score und EuroSCORE II <4% oder einen log. EuroSCORE <10%) mitbringen (25). Auch sollten keine anderen Risikofaktoren, die die Scores nicht beinhalten, vorhanden sein. Zu diesen zählen beispielsweise Gebrechlichkeit, eine Porzellanaorta oder Spätfolgen einer Bestrahlung des Thorax (25).

Es gibt anatomische und technische Aspekte, die für die Durchführung eines chirurgischen AKE und gegen eine TAVI sprechen (25). Hierzu zählen laut ESC/EACTS-Leitlinien von 2017 klinische Kriterien, wie der Verdacht auf das Vorliegen einer Endokarditis, oder ein Patientenalter <75 Jahre (25). Auch gibt es technische und anatomische Kontraindikationen für eine TAVI, wie beispielsweise das Fehlen eines geeigneten Zugangsweg, das Vorhandensein von Thromben in der Aorta oder dem linken Ventrikel, das Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe und auch ein hoher Grad oder ungünstiges Muster an Kalzifikationen (25). Ein zu erwartendes Prothesen-Patienten-Mismatch (PPM) spricht für die Durchführung einer TAVI und gegen einen chirurgischen Klappenersatz (25). Auch wird die Durchführung eines chirurgischen AKE empfohlen, wenn keine passende Klappengröße für die Durchführung der TAVI vorhanden ist (25).

Die Ballonvalvuloplastie (BVP) wurde ursprünglich in den 1980er Jahren entwickelt (39, 40). Die Prozedur führt nicht zu einer Verbesserung des Langzeitüberlebens, sie ist assoziiert mit hohen Komplikationsraten, wie dem Auftreten einer schweren Insuffizienz und frühzeitigen Restenosen (40, 41). Mit Hilfe der BVP findet eine „Sprengung“ der AS statt, die stenosierte AÖF wird mittels Dehnung durch einen Ballon kurzfristig vergrößert, sodass es zu einer befristeten hämodynamischen Stabilität kommt (41). Dieser Eingriff wird als palliative Lösung angesehen und kann für Patienten mit einem zu hohen Risiko für einen chirurgischen AKE in Betracht gezogen werden (41).

1.2.1 Transkatheter-Aortenklappenimplantation

2002 wurde der perkutane AKE erstmals durch Alain Cribier bei einem 57-Jahre alten Patienten mit schwerer kalzifizierter, bikuspider AS durchgeführt (42). Es erfolgte ein antegrader Zugang über die Vena femoralis communis, mit transseptaler Punktion sowie Überwindung der Mitralklappe (42). Ein chirurgischer AKE war wegen hämodynamischer Instabilität nicht realisierbar und durch eine BVP

konnte keine dauerhaften Besserung erreicht werden (42). Dieser Eingriff führte zu einer Stabilisierung des Patienten, sodass eine Basis für die weitere Anwendung dieses Verfahrens geschaffen wurde (42). Die PARTNER-Studie („Placement of AoRtic TraNscathetER Valves“) war die erste prospektive, randomisierte und kontrollierte Studie, die zur TAVI durchgeführt wurde und hatte zur Folge, dass dieses Verfahren als Standardtherapie bei Hochrisiko- und inoperablen Patienten mit schwerer AS empfohlen wird (25, 43, 44). Hierzu zählen beispielsweise Patienten mit kardialen Symptomen oder auch Patienten, die sich in der Vorgeschichte einer Herz-Operation unterziehen mussten (43). Trotz eines erhöhten Eingriffsrisikos durch Begleiterkrankungen profitieren aber eben auch diese Patienten von einem AKE (45).

In der Kohorte B wurde die Überlegenheit einer transfemorale TAVI gegenüber der bisherigen Standardtherapie für inoperable Patienten gezeigt (43). Es konnte, im Vergleich zur medikamentösen Therapie inklusive BVP, im ersten Jahr eine Reduktion der Mortalität um 20%, eine geringere Rehospitalisierungsratesowie eine verminderte Symptombelastung festgestellt werden (43). Die Kohorte A zeigte eine Nicht-Unterlegenheit der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE bei Hochrisikopatienten in Bezug auf die Mortalität nach einem Jahr (44). Dass der minimalinvasive Eingriff für Patienten mit intermediärem Risiko eine gleichwertige Alternative zum chirurgischen AKE darstellt, konnte in der SURTAVI und der Partner-2-Studie, Kohorte A, gezeigt werden (46, 47). Wurde die TAVI über einen transfemorale Zugang durchgeführt, zeigte sich in der Kohorte A der PARTNER-2-Studie sogar ein Vorteil gegenüber dem chirurgischen Klappenersatz bei Patienten mit intermediärem Eingriffsrisiko (46). In der Kohorte B der PARTNER-2-Studie wurde keine Unterlegenheit des Nachfolgemodells für inoperable Patienten der in der Kohorte B der PARTNER-1-Studie verwendeten Klappe nachgewiesen (43, 48).

Bei der TAVI wird das Implantat mittels Katheter in die natürliche Öffnung der erkrankten Klappe eingebracht (49). Hierbei bleiben die degenerierten Taschen erhalten und werden durch die neue Prothese nach außen verdrängt (49, 50). Es können verschiedene Zugangswege gewählt werden, ein gängiger Zugangsweg ist beispielsweise die A. femoralis (3, 49). Wird der Eingriff über diesen Zugangsweg durchgeführt, kann auf eine Allgemeinanästhesie sowie die Herz-Lungen-Maschine verzichtet werden und die Klappe unter Lokalanästhesie und schlagendem Herzen implantiert werden (1, 51, 52). Die Nutzung des transfemorale Zugangswegs hat den Vorteil einer geringen Mortalität und einer schnellen Regeneration (44, 53, 54). Auch kann ein retrograder Zugang über eine direkte Punktion der Aorta vorgenommen werden (3). Ebenfalls möglich ist ein antegrader transapikaler Zugang über den Apex des Herzens mittels Mini-Thorakotomie (49). Hierbei kann es sowohl vermehrt zu Verletzungen des Myokards als auch zu respiratorischen Problemen kommen, ein Vorteil ist allerdings die bessere Posi-

tionierbarkeit der Klappe (3, 49). Im Folgenden werden relevante Komplikationen der TAVI, wie Störungen des Reizleitungssystems, paravalvuläre Leckage (PVL), das Auftreten von Schlaganfällen und Gefäßkomplikationen kurz erläutert (44, 55, 56).

Überleitungsstörungen auf atrioventrikulärer Ebene, wie der Schenkelblock und der komplette AV-Block, sind aufgrund der starken räumlichen Nähe des AV-Leitungssystems zur Klappenebene eine häufige Komplikation (56, 57, 58). Als unabhängige Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit nach dem Eingriff gelten patientenbezogene Faktoren wie männliches Geschlecht, vorbestehende AV-Überleitungsstörungen, das Auftreten eines AV-Blocks während der Prozedur und eine zu geringe Implantationstiefe (58, 59). Die Datenlage bezüglich der Mortalität ist jedoch uneindeutig (60, 61, 62). Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist zwar mit der Schrittmacherimplantation gesunken, als ein negativer Effekt im Verlauf nach Schrittmacherimplantation wird allerdings auf die Abnahme der linksventrikulären EF hingewiesen (63).

PVL stellt einen ungünstigen prognostischen Faktor in Bezug auf das Langzeitüberleben dar (55, 64, 65, 66, 67). In Folge eines Rückstroms von Blut kann es zu einer chronischen Volumenbelastung des linken Ventrikels und folglich einer Linksherzinsuffizienz kommen (66). Bei Patienten mit einer mehr als leicht ausgeprägten PVL wurde eine 2,5-fach erhöhte Mortalität gegenüber den Patienten mit keiner oder nur leichter PVL beobachtet (53). Das Auftreten variiert, abhängig von der Art und dem Zeitpunkt der durchgeführten Diagnostik und verwendeter Klappe (53, 68, 69).

Die Implantation der Klappe kann dazu führen, dass sich embolisches Material löst und dadurch zerebralen Ischämien ausgelöst werden (70). Hierbei sind vor allem die Schlaganfälle mit bleibender einschränkender Behinderung für den Patienten von großer Relevanz (43, 71).

Ursachen, die zu vaskulären Komplikationen nach TAVI führen können, sind Blutungen aus dem arteriellen Zugangsbereich, zu denen es aufgrund des Versagens des Verschlussystems kommen kann, Rupturen oder Dissektionen während des Eingriffs und auch Verschlüsse der Femoral- oder Iliacalgefäße und der Aorta (72). Das Auftreten von schweren Blutungs- und Gefäßkomplikationen ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (43, 55).

1.2.2 Klappentypen und -größen

Die Klappen, die bei der Durchführung einer TAVI verwendet werden, sind selbst-expandierende (SEV) oder ballon-expandierbare Klappen (BEV) (3, 73, 74). BEV sind auf einem Metallstent befestigt und auf einem Ballon zusammengefaltet (75). Ein lenkbares Ballon-Implantationssystem wurde entwickelt, um eine genauere Positionierung der Klappe durchführen zu können, eine Repositionierbarkeit ist jedoch

nicht möglich (75, 76). Liegt die Klappe in korrekter Position, wird der Ballon expandiert und die Klappe entfaltet (75). SEV sind vom Prinzip ähnlich aufgebaut (76, 77).

Die ersten kommerziell erhältlichen Klappen von Edwards Sapien® (Edwards Lifescience Corporation, Irvine, California) und Medtronic CoreValve® (Medtronic Inc, Minneapolis, Minnesota) bekamen 2007 die CE-Kennzeichnung (73). Weitere Hersteller sind Boston Scientific, Direct Flow Medical und St. Jude Medical (76, 78). CoreValve®-Klappen bestehen aus einem selbst-expandierenden Nitinol-Stent. Bei sehr niedrigen Temperaturen ist der Stent dehnbar und wird gekühlt auf den Einführungskatheter gefaltet (77). Der Stent begibt sich in seine ursprüngliche Form, sobald man die umgebende Hülle zurückzieht und das Material der Körpertemperatur ausgesetzt wird (79). Auf dem Stent ist die trikuspidale Klappe aus Perikard vom Schwein angebracht (80). Die Klappe befindet sich in supraannulärer Position, um die Koaptation zu optimieren, eine effektive Klappenöffnungsfläche und somit maximalen Durchfluss zu gewährleisten (80). Verfügbare Größen der CoreValve® sind 23, 26, 29 und 31 mm, sodass Patienten mit einem Annulus-Durchmesser von bis zu 29 mm mit der beschriebenen Prothese behandelt werden können (80).

Das Material und grundsätzliche Design der nächsten Generation, der CoreValve Evolut R®, wurden beibehalten (79, 80, 81). Die Evolution beinhaltet die Erweiterung des Einflussbereiches, der nun eine zylindrischer Form erhalten hat (81, 82). Die gesamte Höhe der Prothese wurde vermindert, somit liegt ein verkürzter Ausflussbereich vor (81, 82). Die Höhe des Rings aus Perikard wurde verlängert, um eine bessere Annulusabdichtung und somit einen besseren Schutz vor PVL zu gewährleisten (76, 82). Der Rahmen der Prothese im Ausflusstrakt übt stärkere Radialkräfte aus, wodurch sich die Klappe auch bei großen Abwinkelungen besser in Richtung des Blutflusses am Ursprung der Aorta ausrichtet (76). Eine hohe Wandspannung im mittleren Bereich soll Verformungen der Klappentaschen des Implantats verhindern (76, 81). Eine wesentliche Neuerung gegenüber dem Vorgänger war die Einführung des EnVeo R® Kathetersystems (77, 82). Dieses System ermöglicht eine Positionierung durch eine exakte Übertragung der Bewegungen und die Repositionierbarkeit bis zu einer Expansion der Klappe von etwa 80% (76). Dadurch besteht die Möglichkeit, während der Intervention eine Beurteilung der Größe, Lage und gesamten Funktion vorzunehmen und gegebenenfalls Korrekturen durchzuführen (81). Auch wurde die Größe der Schleuse angepasst und auf 14 Fr verkleinert (73, 82). Um die Haltbarkeit zu verbessern, ist die Klappe mit Alpha-Aminosäuren versetzt, die Aldehydgruppen binden und so einer Kalzifikation entgegenwirken (83). Die Klappe ist in den Größen 23, 26, 29 und 34 mm erhältlich und ermöglicht die Durchführung des TAVI-Verfahrens für Patienten mit einem Annulus-Durchmesser von 18 mm bis 30 mm (84). Die CoreValve Evolut R® 34 mm erhielt 2017 die CE-Kennzeichnung für die Anwendung in Europa (85).

Vor dem Erscheinen der CoreValve Evolut R® 34 mm konnten Patienten mit einem Annulusdurchmesser bis zu 29,5 mm mit einer BEV versorgt werden (86). SEV waren in der Größe bis 29 mm Annulusdurchmesser für Patienten verfügbar (73). Für Patienten mit einem Annulusdurchmesser größer als 29,5 mm stand kein kommerziell erhältliches Implantat zur Durchführung einer TAVI zur Verfügung und folglich wurden Patienten, die eine größere Klappe benötigten, mittels chirurgischem AKE therapiert (25, 76, 87).

Die Zulassung der CoreValve Evolut R® 34 mm ermöglicht eine Behandlung von Patienten mit einem Annulusdurchmesser von bis zu 30 mm (84). Dass ein großer Teil der Patienten für einen größeren Klappendurchmesser in Frage kommt, zeigt sich in diversen Registern, die teilweise eine große Anzahl an Patienten führen, die mit einer Klappe größer als 29 mm versorgt wurden (81, 88). Die CoreValve Evolut R® 34 mm ist laut Hersteller für Annulusdurchmesser von 26 mm bis 30 mm, einen Annulusumfang von 81,7 bis 94,2 mm, einen Durchmesser des Sinus Valsalvae von mindestens 31 mm sowie einer Höhe des Sinus Valsalvae von mindestens 16 mm zugelassen (84).

Auf jedes Klappenmodell wird ein eigener Algorithmus bezüglich der Größenbestimmung angewendet (89). Ein grundlegender Unterschied der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE besteht darin, dass bei der TAVI keine visuelle Ausmessung des Annulus unter direkter Sicht vorgenommen werden kann, sondern die Anatomie anhand von bildgebenden Verfahren bestmöglich rekonstruiert werden muss (49, 50, 90). Folglich geschieht die Auswahl der passenden Größe basierend auf diesem Verfahren. Zur Planung des Eingriffs ist daher die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) der Standard (76, 91). Hierzu werden in der MSCT minimaler und maximaler Annulus-Durchmesser sowie der Umfang und die Fläche des Annulus bestimmt (2, 92). Auch werden Dimensionen der Sinus Valsalvae, des LVOT, des sinotubulären Übergangs, der Aorta ascendens und die Höhe der linken und rechten Koronararterie, ausgehend vom Aortenannulus, ausgemessen (2, 91). Besteht eine Annulus-Exzentrizität, können in der MSCT Differenzen im minimalen und maximalen Durchmesser von 6,5 mm gemessen werden (93).

Aus den gewonnenen Daten werden multiplanare Rekonstruktionen angefertigt, die eine möglichst genaue Darstellung der anatomischen Verhältnisse liefern sollen und so auch eine potenzielle Annulus-Exzentrizität oder Verkalkungen aufdecken können (90, 94). Ein weiterer Unterschied zum chirurgischen AKE ist, dass die Verankerung der Klappe nicht über eine Naht stattfindet, der Stent wird nahtlos durch „oversizing“, also eine Überdimensionierung der Größe der zu implantierenden Klappe, in den Verkalkungen der nativen Aortenklappe verankert (95). Übermäßige Verkalkungen erschweren die Verankerung der Klappe und können zu einer Undichtigkeit zwischen Klappenprothese und nativem Annulus führen (90, 96, 97).

PPM tritt auf, wenn die effektive Öffnungsfläche (EOA) der Klappenprothese im Verhältnis zur Körpergröße des Patienten zu klein ist (98). Der durch die verringerte Öffnungsfläche reduzierte Blutfluss wird

durch einen erhöhten Gradienten über der Klappe und eine erhöhte Flussgeschwindigkeit aufrechterhalten (98). Gründe für das Auftreten eines PPM nach dem chirurgischen AKE seien laut Rahimtoola, dass die effektive Öffnungsfläche der Klappenprothese in vitro kleiner als die Öffnungsfläche der nativen Klappe ist und in vivo dann durch Endothelisierungen eine weitere Verringerung stattfindet (98). Des Weiteren ist das Problem bei manchen Patienten mit einem kleinen Aortenannulus aggraviert, da dieser beim chirurgischen AKE die Größe der Klappenprothese vorgibt (98). Nach TAVI konnte eine größere indizierte Aortenöffnungsfläche (Aortenöffnungsfläche/Körperoberfläche) erreicht werden als nach chirurgischem AKE (99). Gründe hierfür sind, dass kein Nahtring in die Strombahn ragt und die Rahmen der Stents dünner sind (99, 100). Daher spricht ein zu erwartendes PPM für die Durchführung einer TAVI und gegen einen chirurgischen Klappenersatz (25). Bei einem Wert größer als $0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ besteht keine klinische Relevanz des PPM (71). Ist die indizierte Aortenöffnungsfläche im Bereich zwischen $0,65\text{-}0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, liegt ein moderates PPM vor (71). Ein schweres PPM bezeichnet eine indizierte Aortenöffnungsfläche $<0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (71, 101, 102, 103). Durch die Nutzung einer Klappe mit zu kleinem Durchmesser kann es, abgesehen von dem beschriebenen Prothesen-Patienten-Mismatch, zur Klappenmigration, zu PVL oder Embolisation der Klappe kommen (57, 76, 104).

Auch die Auswahl einer zu großen Klappe kann negative Folgen mit sich bringen (76). Wenn die Klappe zu groß für den Aortenannulus ist, kann sie sich gegebenenfalls nicht vollständig entfalten, was zu einer Störung der Koaptation führen kann (76, 104, 105). Auch ein schnelleres Fortschreiten der Degeneration der Klappen wurde beobachtet (105). Des Weiteren kann eine unvollständige Anpassung an den Aortenannulus dazu führen, dass es zu einem Blutrückstrom zwischen Klappenprothese und nativer Aortenklappe kommt, der PVL (76) . Zwischen dem Auftreten der PVL und dem Grad des „oversizing“ konnte eine inverse Beziehung nachgewiesen werden (89, 92, 104). Durch die Entwicklung neuer Klappendesigns reicht ein geringerer Grad des „oversizing“ aus, sodass die Risiken, die „oversizing“ birgt, wie beispielsweise eine Annulusruptur oder Herzrhythmusstörungen durch Kompression des Reizleitungssystems des LVOT, verringert werden können (76, 106).

1.2.3 VARC-Kriterien

2011 wurden vom Valve Academic Research Consortium (VARC) Endpunkte klar definiert, um die Sicherung der Qualität der medizinischen Versorgung zu gewährleisten und die Ergebnisse der TAVI-Prozedur mess- und vor allem vergleichbar zu machen (107). Das Ziel bestand darin, klinische Endpunkte in Bezug auf die Sicherheit und Effektivität der verwendeten Klappen, der Prozedur als auch patientenbezogenen Faktoren zu definieren. Des Weiteren sollten Standarddefinitionen für einzelne

und gemischte Endpunkte festgelegt werden. Diese VARC-Kriterien resultieren aus der Zusammenarbeit von verschiedenen Organisationen in Amerika und Europa im Jahr 2009. 2012 wurden die VARC-Kriterien überarbeitet, aus ihnen gingen die VARC-2-Kriterien hervor (71). Diese sind in nachfolgender Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht der VARC-2-Kriterien

Klinische Endpunkte	Beschreibung
Mortalität	Kardiovaskulär Nicht-kardiovaskulär
Herzinfarkt	Periprozedural Spontan
Schlaganfall/TIA	Ischämisch/hämorrhagisch/unbekannt Mit/ohne einschränkende Behinderung
Blutung	Lebensbedrohlich/mit einschränkenden Folgen Major Minor
Akute Niereninsuffizienz	AKIN-Klassifikation Stadium 1-3
Vaskuläre Komplikationen	Major Minor Versagen des perkutanen Verschluss-Systems
Erregungsleitungsstörungen/Arrhythmien	Bereits bestehendes Vorhofflimmern/-flattern Bereits bestehender Herzschrittmacher Persistierender/transienter höhergradiger AV-Block Implantation eines Schrittmachers Neu aufgetretenes Vorhofflimmern Arrhythmie, dadurch hämodynamisch Instabil
TAVI-bezogene Komplikationen	Umstieg auf offene OP Ungeplanter Einsatz eines CPB Verschluss der Koronarien Perforation des Ventrikelseptums Schaden oder Dysfunktion der Mitralklappe Herzbeutelamponade Endokarditis

	Klappenthrombose
	Fehlpositionierung der Klappe
	TAV-in TAV-Anwendung
Funktion der Klappenprothese	Stenose der Klappenprothese
	Prothesen-Patienten-Mismatch
	Klappenprothesen-Insuffizienz
Gemischte Endpunkte	Erfolgreiche Klappenimplantation
	Frühzeitige Sicherheit
	Klinische Effektivität

Modifiziert nach Kappetein et al. (71)

Neben den Definitionen der klinischen Endpunkte beinhaltet das VARC-2 consensus Dokument auch eine genaue Beschreibung der gemischten Endpunkte um den Erfolg, die Sicherheit und die Effektivität der TAVI-Prozedur vergleichbar zu machen (71). Eine erfolgreiche Klappenimplantation („device success“) ist per definitionem erreicht, wenn diese drei Punkte zutreffen: es ist keine Mortalität eingetreten, es liegt eine korrekte anatomische Lage der Klappe vor, die Funktionalität (kein Prothesen-Patienten-Mismatch, MPG<20mmHg oder höchste Flussgeschwindigkeit <3 m/s) ist gegeben und es ist keine PVL vorhanden (71). Der gemischte Endpunkt der frühzeitigen Sicherheit, „Early safety“ wird innerhalb von 30 Tagen anhand von folgenden Faktoren gemessen: der Gesamtmortalität, das Auftreten eines Schlaganfalls, einer lebensbedrohlichen Blutung oder eines akutes Nierenversagens im Stadium 2 oder 3. Auch zählen ein Verschluss der Koronararterien, der eine Intervention erfordert, das Auftreten von majoren Gefäßkomplikationen und eine Dysfunktion der Klappe, die einen erneuten Eingriff erforderlich macht, hinzu (71). Die klinische Effektivität („Clinical efficacy“) beinhaltet die Gesamtmortalität, das Auftreten eines Schlaganfalls, eine Krankenhauseinweisung oder Verschlimmerung der Herzinsuffizienz-Symptomatik, das Vorhandensein eines NYHA-Stadiums III oder IV und ebenfalls eine Dysfunktion der Klappe (71). Die klinische Effektivität wird nach 30 Tagen erfasst (71).

1.3 Fragestellung

Diese Arbeit soll die Frage nach Sicherheit und Effektivität der Anwendung der CoreValve Evolut R® 34 mm Klappe systematisch wissenschaftlich beantworten. Zur Beantwortung dieser Fragen dienen die klinischen Daten von n=101 mit der CoreValve Evolut R® 34 mm Klappe versorgten Patienten. Die CoreValve Evolut R® 34 mm ist das derzeit größte erhältliche Implantat für TAVI, das für Patienten mit

einem Annulusumfang von 81,7 mm bis zu 94,2 mm beziehungsweise einem Annulusdurchmesser von 26 mm bis 30 mm vorgesehen ist (73, 74, 81, 84, 85, 86). Patienten mit einem Annulusdurchmesser >29,5 mm konnten bisher nicht von den Vorteilen eines TAVI-Eingriffs profitieren.

Die verwendeten Daten wurden multizentrisch im Rahmen der Routine-Patientenversorgung, studienunabhängig nach den sogenannten VARC-2-Kriterien erhoben (71). Die VARC-Kriterien dienen laut aktuellen klinischen Leitlinien als Qualitätsindikatoren im Rahmen der präinterventionellen Patientenselektion und -vorbereitung sowie auch im Verlauf der peri- und der postinterventionellen Nachsorge (108), (71). Nach diesem Standard wurden unter anderem Daten zum Erfolg der Prozedur, Sterblichkeit, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Blutungskomplikationen, Überleitungsstörungen, Arrhythmien und Klappen(dys)funktion erhoben (71). Primäre Zielgrößen sind die oben genannten VARC-2-Kriterien (30 Tage postprozedural) und echokardiographische Daten vor und nach der Durchführung der TAVI (25, 71). Eine erfolgreiche Implantation ist laut den VARC-2-Kriterien definiert als Abwesenheit von Mortalität und korrekter Lage und Funktion der Herzklappe (71, 108).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Die verwendeten Patientendaten von 101 Patienten (n=101) stammen aus einem multizentrischen Register: Teilnehmende Zentren sind die Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein des Campus Kiel, die Klinik für Innere Medizin II mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein des Campus Lübeck, die Klinik der Kardiologie und internistischen Intensivmedizin der Asklepios Klinik Sankt Georg in Hamburg, die Kardiologie und Angiologie der Segeberger Kliniken und die Klinik für Kardiologie des universitären Herz- und Gefäßzentrums des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf. Die Daten wurden retrospektiv erhoben und anonymisiert. Die durchgeführten TAVI-Eingriffe fanden von Januar bis September 2017 statt. Eine Genehmigung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel liegt unter dem Aktenzeichen D439/17 vor.

Die Einschlusskriterien bestanden zum einen aus einer Indikation für eine TAVI, die durch das Heart Team des jeweiligen Zentrums in Bezug auf die aktuellen Leitlinien gestellt wurde, zum anderen aus der Verwendung der Medtronic CoreValve Evolut R® 34 mm (25). Zur genaueren Planung der Intervention und auch zur Bestimmung der Klappengröße wurde eine MSCT verwendet. Die Ergebnisse wurden mit der Software 3mensio (Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands) und syngo.CT Cardiac Function-Valve Pilot (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ausgewertet. Die Entscheidung für die Nutzung der CoreValve Evolut R® 34 mm haben die operierenden Zentren unabhängig voneinander getroffen. Faktoren wie Annulus-Exzentrizität oder Kalzifikationen des linksventrikulären Ausflusstraktes sprachen für die Nutzung der CoreValve Evolut R® 34 mm.

2.2 Verwendete Daten

Präprozedurale Charakteristika der Patienten wurden durch Anamnese und klinische Untersuchung bei Aufnahme erhoben, durchgeführt durch das jeweilige Krankenhauspersonal. Befunde aus früheren Briefen, aus Briefen der Zuweiser oder aus Daten, die im Patientenverwaltungsprogramm des entsprechenden Krankenhausinformationssystems des Krankenhauses gespeichert waren, wurden in die Datensammlung aufgenommen. Es wurden prä-, intra- und postprozedurale Daten bis zu 30 Tagen nach dem Eingriff erfasst. Zu den präprozedural erfassten Daten zählen, neben den Basischarakteristika, die

Laborwerte, die Ergebnisse der Echokardiographie, der Herzkatheteruntersuchung und der MSCT sowie die Berechnung der Risiko-Scores. Prozedurale Daten wurden durch das jeweilige OP-Team dokumentiert und in das Register übernommen. Vor der Entlassung wurden erneut eine klinische Untersuchung, eine Blutentnahme und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Die durch die VARC-2-Kriterien definierten klinischen Endpunkte wurden durch telefonischen Kontakt mit den Patienten, Arztbriefe und einen Abgleich der Daten und Laborwerte aus dem jeweiligen Krankenhausinformationssystem abgefragt. Die Patienten haben vor der Verwendung ihrer Daten eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Die Endpunkte, die genauer betrachtet werden sollen, sind die Ergebnisse der MSCT, der prä- und postprozeduralen Echokardiographie-Untersuchungen, die prozeduralen Ergebnisse sowie die klinischen Endpunkte charakterisiert durch die VARC-2-Kriterien (71). Für diese Arbeit wurden die VARC-2-Kriterien auf das ausgewählte Patientenkollektiv nach dem Eingriff angewendet und dokumentiert (71). Traten Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage auf und befanden sich die Patienten nicht mehr in stationärer Behandlung oder waren nicht an die kardiologische Ambulanz angebunden, wurden Daten aus dem Krankenhausdokumentationssystem oder aus externen Quellen übernommen. Postprozedural fand ebenfalls eine telefonische Abfrage statt. Die gesamten Daten wurden in einer gemeinsamen Datenbank gesammelt und schließlich in einer Gesamt-Excel-Tabelle zusammengeführt und verarbeitet.

2.2.1 Basischarakteristika und Laborwerte

Zu den erhobenen Basischarakteristika, die vor dem Eingriff festgehalten wurden, zählen das Geschlecht, das Alter, der BMI, die Körperoberfläche (KOF) und der Blutdruck. Die KOF wurde online mittels DuBois Formel errechnet (109). Auch wurde dokumentiert, ob Begleiterkrankungen vorlagen. Die Definitionen, wann eine jeweilige Krankheit vorhanden war, bezogen sich auf den 2013 erschienen Report der „American College of Cardiology Foundation“ (ACCF) und der „American Heart Association“ (AHA) (110). Hierzu zählt unter anderem die arterielle Hypertonie. Diese wurde angenommen, sobald der Patient in der Vorgeschichte eine solche Diagnose erhielt, er entsprechend therapiert wurde oder ein Blutdruck von >140 mmHg systolisch und/oder >90 mmHg diastolisch vorlag (110). Ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine Dyslipidämie, eine koronare Herzerkrankung (KHK), eine vorangegangene Operation des Herzens mit Perikarderöffnung, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), ein permanentes Vorhofflimmern oder auch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wurden ebenfalls dokumentiert, so auch das Vorliegen einer zerebrovaskuläre Erkrankung (110). Eine

zerebrovaskuläre Erkrankung bestand per definitionem, sobald in der Krankengeschichte des Patienten ein Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) dokumentiert war, eine mehr als 50-prozentige Stenose der intra-oder extrakraniellen Gefäße vorhanden war oder sich der Patient einer Revaskularisation der Gefäße im Kopf-Hals-Bereich unterziehen musste (110). Ebenfalls wurde eine Einteilung der Patienten anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA, siehe Tabelle 3) vorgenommen. (110, 111). Das Vorhandensein eines Herzschrittmachers wurde dokumentiert (110).

Tabelle 3: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz

NYHA-Stadium	Befunde
I	Beschwerdefreiheit unter Therapie, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe oder geringer Belastung

Modifiziert nach Herold et al. (19)

Es wurde vor und circa 3 Tage nach dem Eingriff ebenso wie kurz vor Entlassung Blutentnahmen durchgeführt. Einige Patienten brachten Laborwerte von extern mit, sodass eine erneute Blutentnahme vor dem Eingriff nicht mehr nötig war. In diesem Falle wurden die Parameter aus den externen Laboren übernommen. Ansonsten wurden die für die jeweilige Klinik eingesetzten Assays verwendet. Zu den herangezogenen Laborwerten prä- als auch postprozedural zählten der Hämoglobin-Wert und das Kreatinin in mg/dl. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde anhand der Modification of Diet in renal Disease- (MDRD-) Formel ermittelt (112). Ebenso wurden die Leukozyten und der Wert des C-Reaktiven Proteins (CRP) analysiert. Es fand des Weiteren die Bestimmung der kardialen Biomarker N-Terminal pro Brain Natriuretic Peptid (NT-proBNP) und high sensitive Troponin T (hsTNT) statt. Auch wurden die Gerinnungsparameter, Elektrolyte und Leberwerte bestimmt.

2.2.2 Risiko-Scores

Zur Risikostratifizierung vor dem Eingriff wurden verschiedene Scores berechnet, unter anderem der Society of Thoracic Surgeons (STS)-Score (25, 71). Dies wurde durch jedes teilnehmende Zentrum eigenständig durchgeführt. Als Grundlage der Entwicklung des in Amerika entwickelten STS-Scores gel-

ten Daten der 1989 ins Leben gerufenen National Database of Cardiac Surgery (113, 114). Diese Datenbank enthielt bereits Mitte der 90er Jahre Daten von mehr als 500.000 Patienten (115). Der STS-Score dient unter anderem zur Abschätzung des Risikos der periprozeduralen Morbidität, der Mortalität sowie zur Vorhersage der Dauer des Krankenhausaufenthaltes im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen (116). Er kann online berechnet werden (117). Unter Angabe von über 30 Parametern können speziell für den Ersatz der Aortenklappe das alleinige Mortalitäts-, kombiniertes Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko, die kürzeste beziehungsweise längste Aufenthaltswahrscheinlichkeit, das Schlaganfallrisiko, das Risiko des Auftretens von Atemproblematiken, sowie Wundheilungsstörungen, Nierenversagen und auch das Risiko für eine erneute Operation ermittelt werden (117). Mittels STS-Score können die Patienten in verschiedene Risikogruppen eingeteilt werden (117). Bei einem STS-Score <4% besteht ein niedriges Risiko, hat ein Patient einen Score von 4-8%, wird er in die intermediäre Risikogruppe eingestuft, bei einem Score >8% zählt er zur Hochrisikogruppe (108), (118).

Des Weiteren wurde der EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, log. EuroSCORE) präprozedural berechnet (1, 25, 71). Der Rechner ist für jeden frei im Internet zugänglich (119). Anhand identifizierter Risikofaktoren, die eine unterschiedliche Gewichtung haben und addiert werden, kann eine Prozentangabe zur Abschätzung der 30-Tages Mortalität gemacht werden (120). Die Risikofaktoren sind gegliedert in patientenbezogenen, kardial und operationsbezogenen (119). Der Rechner basiert auf der Auswertung der Daten von 19.000 Patienten, die sich in Europa einer offenen Herz-Operation unterzogen haben (1, 121). Zu den Hochrisikopatienten werden Patienten mit einem log. EuroSCORE >20% gerechnet, ein mittleres Risiko liegt für Patienten mit einem Wert von $\geq 10-20\%$ vor, bei <10% gilt ein niedriges Risiko (108).

Der EuroSCORE II, der ebenfalls präprozedural ermittelt wurde, hat das gleiche Ziel wie der log. EuroSCORE (122, 123). Er ist 2011 aus dem log. EuroSCORE hervorgegangen (123). Er enthält eine ähnliche Gliederung und unterscheidet sich in der Abwandlung einiger Parameter, zum Beispiel werden hier die NYHA-Klassifikation und die Canadian Cardiovascular Society- (CCS-) Klassifikation berücksichtigt (121). Beide Rechner haben logistische Regressionsmodelle als Grundlage zur Berechnung (124). Laut den aktuellen Leitlinien sollte der log. EuroSCORE in der Anwendung der Risikostratifizierung nur noch eingeschränkt Verwendung finden (25). Er überschätzt die 30-Tages-Mortalität, wohingegen der EuroSCORE II eine genauere Einschätzung liefern kann (125). Für Hochrisikopopulationen (EuroSCORE II $\geq 7\%$) gilt dagegen, dass der EuroSCORE II das Risiko unterschätzt (126). Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass die beste Diskrimination in Hoch- und Niedrigrisikogruppen anhand des EuroSCORE II und des STS-Score getroffen werden können (25). Neben der Anwendung der Scores sollte die Evaluation durch das Heart-Team erfolgen (25, 71). Auch ist es wichtig, den Patienten mit in den Entscheidungsprozess einzubeziehen (25, 127). Laut des aktuellen Positionspapiers ist für Hochrisikopatienten (STS-Score >8% oder log. EuroSCORE >20%) und Patienten mit einem mittleren Risiko (STS-Score $\geq 4-8\%$ oder

log. EuroSCORE ≥ 10 -20%) das Verfahren der Wahl ein Klappenersatz via transfemoralem Zugang. Patienten mit einem STS-Score $< 4\%$ oder log. EuroSCORE $< 10\%$ zählen zur Niedrigrisiko-Gruppe und sollten als erste Wahl einen chirurgischen Klappenersatz erhalten (25, 128).

Alle oben genannten Scores werden in den ESC/EACTS Leitlinien von 2017 diskutiert und wurden daher auch in dieser Arbeit erhoben (25).

2.2.3 Bildgebende Verfahren

Vor und nach dem Eingriff wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Sie dient als Standardverfahren im Rahmen der Diagnostik, der Bestimmung des Schweregrades sowie der Prognose einer Herzklappenerkrankung (25). In der Regel erfolgte dies transthorakal, sollten jedoch differenzierte kardiologische Fragestellungen beantwortet werden, wie zum Beispiel die Frage nach dem Schweregrad einer vorhandenen Mitralinsuffizienz, wurde eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Patienten, die keine Ergebnisse von extern mitbrachten, erhielten die jeweiligen Untersuchungen intern durch das zuständige ärztliche Personal. Es wurde eine komplette echokardiographische Untersuchung nach aktuellen Leitlinien durchgeführt (26). Die Untersuchung erfolgte unter gleichzeitiger EKG-Registrierung. Die Morphologie des Herzens wurde in parasternaler, apikaler, suprasternaler beziehungsweise subkostaler Achse im B-Mode, im eindimensionalen M-Mode, mittels Spektral- und Farbdoppler dargestellt. Es erfolgte die Beurteilung der Mobilität der Ventrikel, der Ventrikelstärke und der Echogenität und eine Einschätzung, ob bereits ein Umbau des linken Ventrikels stattgefunden hat (26). Postprozedural fand die Kontrolle der Klappenprothese ebenfalls mittels Echokardiographie statt. Hier wurde die Lage der Klappenprothese beurteilt, sowie die Funktion und Morphologie des linken und rechten Ventrikels.

Die Parameter, die im Rahmen dieser Arbeit dokumentiert wurden, waren ebenso vor dem Eingriff, wie auch postprozedural, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF), der mittlere Druckgradient (MPG), der höchste Druckgradient (PPG), Vorliegen und Schweregrad der Mitral- und Aorteninsuffizienz und die Aortenöffnungsfläche (AÖF). Ebenfalls wurde die indizierte Aortenöffnungsfläche ermittelt (Aortenöffnungsfläche/Körperoberfläche) (27, 71). Durch die Ermittlung der indizierten Aortenöffnungsfläche konnte auch das Vorliegen eines PPM beurteilt werden (71, 101). Essentiell für die Festlegung der Art und Größe der Klappe ist die Durchführung einer EKG-getriggerten MSCT mit Kontrastmittel, um so den genauen Annulus-Durchmesser ermitteln zu können. Diese Untersuchung wurde bei jedem Patienten präoperativ durchgeführt (130).

Die Software 3mensio (Pie Medical Imaging, Maastricht, the Netherlands) und syngo.CT Cardiac Function-Valve Pilot (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) wurden zur Auswertung genutzt und lieferten folgende Parameter: minimaler und maximaler Annulus-Durchmesser in mm, Annulus-Umfang und -Fläche in mm beziehungsweise mm^2 , minimaler sowie maximaler Durchmesser des Sinus Valsalvae in mm und die Höhe der rechten und linken Koronararterie (2, 91). Anhand jener Parameter wurden Patienten ausgewählt, für die die CoreValve Evolut R® 34 mm als passend angesehen wurde. Ebenso ergab die Durchführung der MSCT der Becken-Bein-Arterien Hinweise, welcher Zugangsweg bevorzugt angewendet werden sollte (25).

Alle Patienten erhielten eine invasive Herzkatheter-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte vor dem TAVI-Eingriff ebenfalls eine Angiographie zur Beurteilung sowie gegebenenfalls auch Revaskularisierung der Koronararterien durchgeführt werden. Dies war zum Beispiel bei Patienten der Fall, bei denen eine koronare Herzerkrankung bekannt war oder die Patienten Beschwerden in Form von Angina pectoris aufwiesen. Hier wurde mittels des Herzkatheters, der über die Arteria femoralis communis, die Arteria brachialis oder die Arteria radialis vorgeschoben wurde, eine Koronarangiographie zur Darstellung der Koronararterien mit Hilfe von Kontrastmittel unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt.

Die Lävokardiographie (LV-Angiographie) wurde über den gleichen Zugangsweg durchgeführt und erlaubt eine Aussage über die grundsätzliche Funktion des linken Ventrikels, der Herzklappen sowie die Durchführung einer Messung der Druckverhältnisse im linken Herzen (131). Die Klappenöffnungsfläche konnte mittels Gorlin-Formel errechnet werden, die ermittelten Parameter dienten also einer Schweregradeinteilung der AS (132). Ebenso war die Möglichkeit geboten, Begleitvitien zu beurteilen oder auszuschließen (25, 32). Bestand bei Patienten der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie, wurde über die Vena femoralis communis oder die Vena jugularis eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, um hämodynamische Parameter wie das Herzminutenvolumen, den Druck im rechten Herzen, in der Pulmonalarterie und auch den Lungenkapillaren-Verschlussdruck messen zu können und so den Schweregrad zu evaluieren (133). Lagen Ergebnisse vor, die keine sofortige stationäre Überwachung erforderten und lief die Durchführung sowie Nachüberwachungsphase komplikationslos ab, wurden die Patienten bis zum Termin des TAVI-Eingriffs wieder entlassen.

2.3 Prozedur

Die Patienten wurden mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff über die Prozedur und von anästhesiologischer Seite aufgeklärt. Sie unterschrieben die entsprechenden Aufklärungsbögen und Einverständniserklärungen. Falls Fragen zum Eingriff vorhanden waren, wurden diese besprochen. Auch willigten die Patienten vorher in die Weiterverarbeitung ihrer Daten für diese Sammlung ein.

Vor dem Eingriff mussten folgende Daten vorliegen: die erwähnten Einwilligungen und Aufklärungen, aktuelle Laborwerte, ein EKG, das auf eventuell schon stattgefundene Umbauprozesse des linken Ventrikels hinweisen kann, eine transösophageale oder transthorakale Echokardiographie und eine CT zur genauen Darstellung der Anatomie, und abhängig von Komorbiditäten, eventuell weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel eine Lungenfunktionsprüfung bei bekannter COPD oder eine Doppleruntersuchung der Carotiden bei Carotisstenose. Die stationäre Aufnahme der Patienten fand spätestens am Vortag des Eingriffs statt.

Die Durchführung der TAVI erfolgte nach Indikationsstellung nach den geltenden Leitlinien (25, 71, 108). Die Eingriffe fanden im Hybrid-OP der jeweiligen Kliniken statt, dieser beinhaltet die Option, auch eine Herzkatheter-Untersuchung durchführen zu können. Gleichzeitig besteht die Möglichkeit, im Falle von Komplikationen vom interventionellen Verfahren auf ein offenes Verfahren umzusteigen. Der Eingriff wurde vom jeweils anwesenden OP-Team, bestehend aus einem interventionellen Kardiologen, einem Herzchirurgen, einem Anästhesisten, einer OP-Assistenz sowie Pflegekräften der Anästhesie und des OP-Saals durchgeführt (25). Ob die Eingriffe in Analgosedierung oder Vollnarkose durchgeführt wurden, entschied jede Klinik für sich. Zur Vorbereitung der Therapie von Blutungskomplikationen wurde vor dem Eingriff Kreuzblut abgenommen und Blutkonserven bereitgehalten. Während des Eingriffs wurde die kardiale Funktion mittels eines EKG überwacht. Eine Messung des Blutdrucks fand invasiv über die Arteria radialis statt. Des Weiteren erhielten die Patienten periphere Venenkatheter zur Applikation von Medikamenten und einen zentralen Venenkatheter zur Messung des zentralvenösen Drucks (ZVD).

Am Tag vor dem Eingriff erhielten die Patienten 500 mg ASS und gegebenenfalls 300 bis 600 mg Clopidogrel. Während des Eingriffs wurde, je nach Körpergewicht, unfraktioniertes Heparin mit dem Ziel der Verhinderung der Thrombenbildung und der Senkung des peri- und postprozeduralen Schlaganfallrisikos verabreicht. Ebenso erhielten die Patienten perioperative Antibiotikaprophylaxe als single-shot (43, 44, 134, 135).

Zur Durchführung der TAVI per transfemoralem Zugang wurde der Patient auf dem Rücken gelagert, die Leiste desinfiziert und steril abgedeckt. Es wurde ein Schnitt in die Leiste des Patienten gesetzt, um per Seldinger-Technik Schleusen in die Arteria femoralis communis beidseits und in die Vena femoralis communis einzubringen. Über eine 6 Fr große Schleuse in der Vena femoralis communis wurde ein

temporärer Schrittmacher in die rechte Herzkammer eingebracht. Dieser wurde für das rapid pacing und zur Therapie von eventuell auftretenden AV-Blockierungen eingesetzt (136). Das gleiche Verfahren wurde für die Arteria femoralis communis unter Nutzung einer 5 Fr Schleuse angewendet, um über diese einen Pigtail-Katheter vor die Aortenklappe zu platzieren, über den Kontrastmittel appliziert werden kann. Über die Schleuse der Arteria femoralis communis der Gegenseite wurde ein Führungsdraht vorgeschoben.

Zuerst fand eine Messung des Druckgradienten über der Klappe statt, darauffolgend wurde, falls notwendig, eine Ballonvalvuloplastie (BVP) durchgeführt. Dieses Verfahren dient der Erweiterung der Öffnung der stenosierten Klappe, um die prothetische Klappe exakter positionieren zu können (49, 137). Die BVP fand unter rapid pacing mit einer Frequenz von 180/min statt. Dies führt dazu, dass kurzzeitig der linksventrikuläre Auswurf durch Erhöhung der Herzfrequenz stark reduziert wird, um eine exakte Positionierung des Ballons zu ermöglichen (49, 138). In der Regel wird für die BVP ein Ballon mit einem etwas kleineren Durchmesser verwendet, um das Risiko der Entstehung eines Traumas des Aortenannulus und das Auftreten einer PVL zu verringern (139).

Alle Patienten erhielten die Medtronic CoreValve Evolut R® 34 mm. Für diese Prothese mit dem Durchmesser 34 mm wird eine Schleuse mit einer Größe von 16 Fr verwendet. Anschließend wurde die zusammengefaltete Klappe, die an der Spitze des EnVeo R® Einführkathetersystem befestigt ist, durch die Schleuse retrograd bis zur nativen Aortenklappe vorgeschoben. Auf Höhe der Aortenklappe wurde die neue Klappe unter rapid pacing mit einer Frequenz von 120/min positioniert. Während dieses Vorgangs fand eine Durchleuchtung mit Kontrastmittelgabe über einen Pigtail-Katheter zur Kontrolle der korrekten Lage der neuen Klappe statt. Mittels Kontrolle durch transösophageale Echokardiographie oder Angiographie erfolgte die abschließende Prüfung der Platzierung des neuen Implantats. Erneut wurde der Druckgradient über der Klappe gemessen. Bestand laut Operateur die Indikation zum Nachdehnen, etwa wenn der Gradient erhöht war, sich in der hämodynamischen Messung oder der Bildgebung Hinweise auf PVL, mindestens im Stadium „leicht“, zeigte oder eine sichtbare Insuffizienz vorlag, wurde erneut mittels Ballon unter rapid pacing mit einer Frequenz von 180/min eine Dilatation durchgeführt. Das Nachdehnen läuft gleich ab wie die BVP, außer dass der Ballon mehr Volumen beinhaltet (140). Ob eine BVP oder auch ein Nachdehnen durchgeführt wurde, blieb jedem Operateur, abhängig vom Verlauf des Eingriffs, selbst überlassen (137, 141).

Nach erfolgreicher Implantation wurden die anfangs in die Arteria und Vena femoralis communis eingebrachten Schleusen entfernt und mittels des Perclose ProGlide® Systems (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA) verschlossen. Dieses System ermöglicht einen Verschluss der Punktionsstelle mittels einer Naht (142). Die Punktionsstellen wurden mit einem Druckverband versorgt.

Zeigte der Patient Auffälligkeiten, fand eine mindestens 24-stündige Überwachung auf der Intensivstation statt. In der Regel wurden die Patienten jedoch nach dem Eingriff auf der Intermediate Care

überwacht. Die Verlegung auf eine Normalstation wurde unter der Bedingung der telemetrischen EKG-Überwachung durchgeführt, hier blieben die Patienten mindestens 72 Stunden. Die telemetrische Überwachung beinhaltete die genaue Aufzeichnung und Kontrolle des kardialen Rhythmus, der Frequenz, des PQ-Intervalls, der Dauer des QRS-Komplex sowie das Auftreten eines Links- oder Rechtsschenkelblocks mittels 12-Kanal-EKG. Es fand eine Frühmobilisation statt. Der temporäre Schrittmacher wurde bei unauffälligem Verlauf nach circa 24 Stunden gezogen. Die Patienten bekamen postoperativ Thrombozytenaggregationshemmer beziehungsweise Antikoagulanzen. Lag keine Indikation zur Einnahme von oralen Antikoagulanzen vor, erhielten die Patienten postoperativ für drei bis sechs Monate Clopidogrel 75 mg und lebenslang ASS 100 mg. Bestand eine Indikation für die Einnahme von oralen Antikoagulanzen, mussten sowohl Clopidogrel oder ASS einen Monat als auch lebenslang das orale Antikoagulanzen genommen werden (25).

2.4 Statistische Analyse

Gesammelte Daten wurden ausgewertet, die Darstellung der Resultate fand graphisch als auch deskriptiv statt. Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde die Software SigmaStat® 3.5 (Systat Software, Inc., San Jose, CA, USA) genutzt. Kontinuierliche Variablen, wie zum Beispiel Alter, Blutdruck oder der BMI, wurden dargestellt als Mittelwerte unter Angabe der Standardabweichungen. Um kategoriale Variablen abzubilden, wurden Prozentangaben genutzt. Die Signifikanz der kategorialen, metrischen Variablen wurde mittels t-test berechnet. Die Einteilung in die jeweiligen NYHA-Stadien, das Vorliegen bestimmter Schweregrade einer AI oder die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurden beispielsweise auf diesem Wege dargestellt. In der Diskussion werden qualitative Vergleiche zu bereits publizierten Daten durchgeführt.

Graphen wurden mit Hilfe der Software GraphPad Prism Version 7 (Graphpad Software, San Diego, CA, USA) erstellt. Die Studie zur Arbeit wurde explorativ ohne eigene Kontrollgruppe angelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 101 Patienten mit der CoreValve Evolut R® 34 mm Prothese versorgt. Für all diese Patienten galt ein Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen. Die Basischarakteristika dieser Patientenpopulation werden in Tabelle 4 dargestellt, unterteilt in klinische Variablen, Laborparameter und den Ergebnissen der Echokardiographie. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse der MSCT-Untersuchung. Alle Parameter wurden vor dem Eingriff ermittelt.

3.1.1 Basischarakteristika

Das Durchschnittsalter betrug 80,7 Jahre ($\pm 6,6$ Jahre), Frauen als Teilnehmerinnen waren in der Unterzahl, die Mehrheit der Patienten war mit 92,1% vom männlichen Geschlecht. Der BMI dieser Population betrug im Mittel 26,5 ($\pm 3,9$), die Körperoberfläche (KOF) im Mittel 2,0 m² ($\pm 0,2$). Der Blutdruck lag im Schnitt systolisch bei 124,4 mmHg ($\pm 24,6$) und diastolisch bei 64,2 ($\pm 16,1$) mmHg. Die Begleiterkrankungen waren folgendermaßen vertreten: Die Mehrheit der Patienten litt an einem arteriellen Hypertonus, insgesamt 83,2%. Die am zweithäufigsten vorkommende Begleiterkrankung war die KHK. An ihr waren 66,3%, das heißt insgesamt 67 der 101 Patienten, erkrankt. 47,5% (48 Patienten) hatten vorbestehendes permanentes Vorhofflimmern. Bei 38,6% war eine Dyslipidämie vorhanden. Bei 29,7%, also 30 Patienten, bestand ein bekannter Diabetes mellitus. Die Diagnose einer pAVK bestand bei 22,8% (23 Patienten), eine COPD war bei 19,8% der Population vorher bekannt. Bei 10,9% trat eine zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte auf. Nach der NYHA-Klassifikation wurde der größte Teil der Patienten, 70,3%, 71 Patienten, dem NYHA-Stadium III zugeteilt. Ein NYHA-Stadium II lag bei 13,9% vor, dem Stadium IV wurden 12,9% zugeteilt. 3 Patienten zählten zum NYHA-Stadium I.

Vor dem Eingriff wurde das Risiko der Intervention anhand der Risikoscores stratifiziert. Die Mehrheit der Patienten, 59,4%, wies einen STS-Score von <4% und gehörte damit zur Niedrig-Risikogruppe. Ein STS-Score von 4-8% wurde bei 29,7% präprozedural ermittelt. 10,9% hatten einen STS-Score von >8%. Im Mittel lag der STS-Score bei $4,9 \pm 5,9\%$. Der EuroSCORE II betrug im Mittel $5,4 \pm 4,1\%$, der log. EuroSCORE $19,8 \pm 12,3\%$. Ein mittlerer Kreatinin-Wert von $1,4 \pm 0,9$ mg/dl sowie eine mittlere GFR von $58,4 \pm 21,0$ ml/min/1,73m², berechnet mittels MDRD-Formel, sprechen laut Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) für eine Nierenschädigung mit moderat verminderter GFR (143). Der mittlere Hämoglobin-Wert lag bei $12,2 \pm 1,8$ g/dl. $7,6 \pm 2,6$. Leukozyten wurden pro Nanoliter ausgezählt.

Mehr als die Hälfte aller Patienten (56,4%) wiesen bei der präprozedural durchgeführten Echokardiographie eine normale linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor. Bei 19,8% wurde eine leichtgradig, bei 10,9% eine mittelgradig und bei 12,9% eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion festgestellt. Der MPG lag im Mittel bei $41,7 \pm 18,5$ mmHg, der PPG bei $59,5 \pm 19,2$ mmHg. Die Aortenöffnungsfläche betrug $0,8 \pm 0,2$ cm². Am häufigsten lag eine leichte AI vor (60,4%), gefolgt von keiner erkennbaren Insuffizienz (28,7%). 6,9% der Patienten wiesen eine mittlere und 4,0% eine schwere AI vor.

Tabelle 4: Präprozedurale Basischarakteristika

Klinische Variablen	Patienten (n=101)
Alter, Jahre	80,7 ± 6,6
BMI, kg/m ²	26,5 ± 3,9
KOF, m ²	2,0 ± 0,2
Systolischer Blutdruck, mmHg	124,4 ± 24,6
Diastolischer Blutdruck, mmHg	64,2 ± 16,1
Weiblich	7,9% (8)
Diabetes mellitus	29,7% (30)
Dyslipidämie	38,6% (39)
Arterieller Hypertonus	83,2% (84)
KHK	66,3% (67)
Frühere Herz-OP	18,8% (19)
pAVK	22,8% (23)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	10,9% (11)
COPD	19,8% (20)
Vorhofflimmern	47,5%(48)
NYHA-Klassifikation	
NYHA I	3,0% (3)
NYHA II	13,9% (14)
NYHA III	70,3% (71)
NYHA IV	12,9% (13)
Risikoscores	
STS-Score, %	4,9 ± 5,9
STS-Score <4	59,4% (60)
STS-Score 4-8	29,7% (30)
STS-Score >8	10,9% (11)

Logistischer EuroSCORE, %	19,8 ± 12,3
EuroSCORE II, %	5,4 ± 4,1
Laborparameter	
Kreatinin, mg/dl	1,4 ± 0,9
GFR (MDRD), ml/min/1,73m ²	58,4 ± 21,0
Hämoglobin, g/dl	12,2 ± 1,8
Leukozyten, /nl	7,6 ± 2,6
Echokardiographie-Ergebnisse	
Linksventrikuläre EF	
Normal	56,4% (57)
Leicht eingeschränkt	19,8% (20)
Mittelgradig eingeschränkt	10,9% (11)
Hochgradig eingeschränkt	12,9% (13)
MPG, mmHG	41,7 ± 18,5
PPG, mmHg	59,5 ± 19,2
AÖF (Kontinuitätsgleichung), cm ²	0,8 ± 0,2
Aorteninsuffizienz	
Keine	28,7% (29)
Leicht	60,4% (61)
Mittel	6,9% (7)
schwer	4,0% (4)

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

3.1.2 Ergebnisse der Mehrschicht-Computertomographie

Die Ergebnisse der Messungen der präoperativ durchgeführten MSCT-Untersuchung stellten sich folgendermaßen dar: der Annulus-Durchmesser betrug im Schnitt $27,7 \pm 1,5$ mm, wobei der minimale Durchmesser $24,7 \pm 1,9$ mm, der maximale $30,6 \pm 1,9$ mm groß war. Der Annulus-Umfang wurde gemessen mit $87,5 \pm 5,2$ mm, die Fläche $594,3 \pm 72,4$ mm². Der minimale Durchmesser des Sinus Valsalva ergab $34,3 \pm 3,4$ mm, der maximale Durchmesser $37,9 \pm 3,9$ mm. Der Abstand der linken Koronararterie zur Klappenebene lag bei $16,0 \pm 4,0$ mm, der Abstand der rechten Koronararterie betrug $18,6 \pm 2,8$ mm. Da bei einigen Patienten die MSCT durch den Zuweiser durchgeführt wurden, lagen nicht zu allen 101 Patienten Daten vor.

Tabelle 5: Ergebnisse der Mehrschicht-Computertomographie

Mehrschicht-Computertomographie	Patienten (n=87)
Annulus-Durchmesser im Durchschnitt, mm	27,7 ± 1,5
Minimaler Annulus-Durchmesser, mm	24,7 ± 1,9
Maximaler Annulus-Durchmesser, mm	30,6 ± 1,9
Annulus-Umfang, mm	87,5 ± 5,2
Annulus Fläche, mm ²	594,3 ± 72,4
Minimaler Durchmesser Sinus Valsalva, mm	34,3 ± 3,4
Maximaler Durchmesser Sinus Valsalva, mm	37,9 ± 3,9
Höhe der Linken Koronararterie, mm	16,0 ± 4,0
Höhe der rechten Koronararterie, mm	18,6 ± 2,8

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

3.2 Prozedurale Ergebnisse

Im Rahmen der Prozedur wurden folgende Daten erhoben: Der Eingriff dauerte im Mittel 72,1 ± 41,5 min, wobei die kürzeste Prozedur 31 Minuten andauerte und der längste Eingriff 355 Minuten. Der längsten TAVI-Prozedur folgte ein konventioneller Klappenersatz (1%). Jeder Patient erhielt durchschnittlich 149,4 ± 65,5 ml Kontrastmittel. Bei 55,4% der Patienten fand ein Vordehnen statt, bei knapp der Hälfte wurde ein Nachdehnen durchgeführt (46,5%). Die Messung des Grades der AI postprozedural ergab folgende Ergebnisse: Die Mehrheit der Patienten (38,6%) hatte eine leichte Insuffizienz, wohingegen sich bei 26 Patienten (25,7%) keine Insuffizienz zeigte. Bei drei Patienten (3,0%) wurde eine schwere Insuffizienz, bei 33 Patienten (32,7%) eine mittlere Insuffizienz festgestellt.

Nach dem Nachdehnen wurde bei den Patienten erneut eine Beurteilung der AI vorgenommen, nun zeigte sich bei 60 Patienten (59,4%) eine leichte Insuffizienz, bei 36 Patienten (35,6%) lag keine Insuffizienz vor und eine mittlere oder schwere Insuffizienz zeigte sich bei insgesamt 5 Patienten. Vier Patienten (4%) benötigten eine zweite Aortenklappe als Notfallmaßnahme innerhalb der ersten 30 Tage. Postprozedural wurden CT-Aufnahmen mit Hilfe der Software Xcelera (Philips Medical Systems, Andover, MA) ausgemessen, hier zeigt sich eine Implantationstiefe von 5,5 ± 3,2 mm linkskoronar, sowie 5,1 ± 3,2 mm rechtskoronar. Es wurde bei 85,1% der Patienten ein Implantat-Annulus-Ratio von $\geq 15\%$ ermittelt.

Tabelle 6: Prozedurale Ergebnisse

Prozedurale Ergebnisse	Patienten (n=101)
Prozedurdauer, min	72,1±41,5
Kontrastmittelgabe, ml	149,4±65,5
Vordehnen	55,4% (56)
Nachdehnen	46,5% (47)
Aorteninsuffizienz postprozedural	
Keine	25,7% (26)
Leicht	38,6% (39)
Mittel	32,7% (33)
Schwer	3,0% (3)
Aorteninsuffizienz postprozedural nach Nachdehnen	
Keine	35,6% (36)
Leicht	59,4% (60)
Mittel	4,4% (4)
Schwer	1,1% (1)
2. Klappe/AKE (bail out)	4,0% (4)
Chirurgischer Aortenklappenersatz	1,0% (1)
Implantat-Annulus Ratio $\geq 15\%$	85,1% (74)
Implantationstiefe linkskoronare Tasche, mm	5,5±3,2
Implantationstiefe nonkoronare Tasche, mm	5,1±3,2

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

3.3 Klinische Ergebnisse

Die klinischen Ergebnisse enthalten alle Daten der n=101 anfangs eingeschlossenen Patienten und sind gegliedert in die gemischten und die klinischen Endpunkte, erfasst anhand der VARC-2-Kriterien in Tabelle 7 und 8 sowie anhand der Echokardiographie-Ergebnisse, die in Tabelle 9 dargestellt werden.

3.3.1 Gemischte Endpunkte

Laut den VARC-2-Kriterien wurde eine erfolgreiche Klappenimplantation („Device success“) bei 92,1% der Patienten durchgeführt (71). Der gemischte Endpunkt der frühzeitigen Sicherheit, „Early safety“, ist bei 11 Patienten (10,9%) eingetreten. Der Endpunkt der klinischen Effektivität konnte bei 14 Patienten (13,9%) verzeichnet werden.

Tabelle 7: Gemischte Endpunkte

Gemischte Endpunkte	Patienten (n=101)
Erfolgreiche Klappenimplantation	92,1% (93)
Frühzeitige Sicherheit	10,9% (11)
Klinische Effektivität	13,9% (14)

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

3.3.2 Klinische Endpunkte

Zwei Patienten (2%) sind im Verlauf verstorben. Ein Patient erlitt einen ischämischen Schlaganfall nach dem TAVI-Eingriff und einer notfallmäßigen Implantation („bail-out“) eines chirurgischen Klappenersatzes, ein anderer Patient verstarb an einer Pneumonie. Drei Patienten (3%) erlitten einen ischämischen Schlaganfall. Darunter fand sich ein Patient, der eine einschränkende Behinderungen entwickelte. Eine Blutung als Komplikation trat bei insgesamt sieben Patienten (6,9%) auf, davon entsprach keine der Definition „lebensbedrohlich“. Bei fünf Patienten (5%) kam eine Major-, bei zwei Patienten (2%) eine Minor-Blutung vor. Postprozedural trat eine akute Niereninsuffizienz bei insgesamt sechs Patienten (5,9%) auf. Davon wurden zwei Patienten (2%) laut VARC-2-Kriterien dem Stadium 1 und zwei Patienten den Stadien 2 und 3 zugeteilt. Nach dem Eingriff wurden bei sechs Patienten (5,9%) vaskuläre Komplikationen beobachtet, ein Patient (1%) wurde der Kategorie „minor“ zugeordnet, fünf Patienten (5%) der Kategorie „major“. In zwei Fällen waren die Komplikationen auf ein Versagen des Verschlussystems zurückzuführen. Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien fanden sich bei 26 Patienten (25,7%). Dies waren bei 24 Patienten (23,8%) neu aufgetretene oder verschlimmerte Überleitungsstörungen, 14 Patienten (13,9%) zeigten einen vorübergehenden oder permanenten höhergradigen AV-Block. 17 Patienten (18,7%), die vorher noch nicht mit einem Schrittmacher versorgt waren, erhielten einen permanenten Schrittmacher.

Tabelle 8: Postprozedural angewendete VARC-2-Kriterien

VARC-2-Kriterien	Patienten (n=101)
Mortalität	2,0% (2)
Schlaganfall	3,0% (3)
Ischämisch	3,0% (3)
Hämorrhagisch	0,0% (0)
Mit Einschränkung der Behinderung	1,0% (1)
Blutung	6,9% (7)
lebensbedrohlich	0,0% (0)
Major	5,0% (5)
Minor	2,0% (2)
Akute Niereninsuffizienz	5,9% (6)
Stadium 1	2,0% (2)
Stadium 2	2,0% (2)
Stadium 3	2,0% (2)
Vaskuläre Komplikationen	5,9% (6)
Major	1,0% (1)
Minor	5,0% (5)
Versagen des Verschlusssystems	2,0% (2)
Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien	25,7% (26)
Neu aufgetretene oder verschlimmerte Überleitungsstörungen	23,8% (24)
Vorübergehender oder permanenter höhergradiger AV-Block	13,9% (14)
Implantation eines permanenten Schrittmachers	18,7% (17)
Vorhofflimmern	1,0% (1)

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

3.3.3 Echokardiographie-Ergebnisse

Die Echokardiographie-Ergebnisse beinhalten bei 97 Patienten (n=97) die Bestimmung der linksventrikulären EF, die bei mehr als der Hälfte, 57 Patienten (56,4%), als „normal“ eingestuft wurde. Bei 22

Patienten (21,8%) ließ sich eine leicht eingeschränkte EF nachweisen und 9 Patienten (8,9%) wiesen eine mittel- beziehungsweise hochgradig eingeschränkte EF nach der Implantation vor. Die indizierte Aortenöffnungsfläche betrug $0,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2 (\pm 0,4)$. Die linksventrikuläre EF konnte aufgrund von schlechten Schallbedingungen postoperativ nicht bei allen Patienten bestimmt werden ($n=97$), ebenso wie die AÖF ($n=89$). Das Vorliegen einer Insuffizienz wurde bei 99 Patienten bewertet und dokumentiert.

Tabelle 9: Postprozedurale Echokardiographie-Ergebnisse

Echokardiographie-Ergebnisse	Patienten
Linksventrikuläre EF, (n=97)	
Normal	56,4% (57)
Leicht eingeschränkt	21,8% (22)
Mittelgradig eingeschränkt	8,9% (9)
Hochgradig eingeschränkt	8,9% (9)
Aorteninsuffizienz, (n=99)	
Keine	35,6% (36)
Leicht	57,4% (58)
Mittel	4,0% (4)
Schwer	1,0% (1)
MPG, mmHg	$7,6 \pm 3,2$
PPG, mmHg	$13,9 \pm 5,5$
AÖF (Kontinuitätsgleichung), cm^2 , (n=89)	$2,0 \pm 0,4$
iEOA cm^2/m^2	$0,9 \pm 0,4$

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

Der MPG lag bei $7,6 \pm 3,2$ mmHg, vorher wurden $41,7 \pm 18,5$ mmHg gemessen, dies wird in Abbildung 1 dargestellt ($p < 0,0001$). Die Messung des PPG ergab einen Wert von $13,9 \pm 5,5$ mmHg. Die AÖF betrug postprozedural $2,0 \pm 0,4$ cm², was im Vergleich zu vorher einer Steigerung von 150% entspricht ($p < 0,0001$).

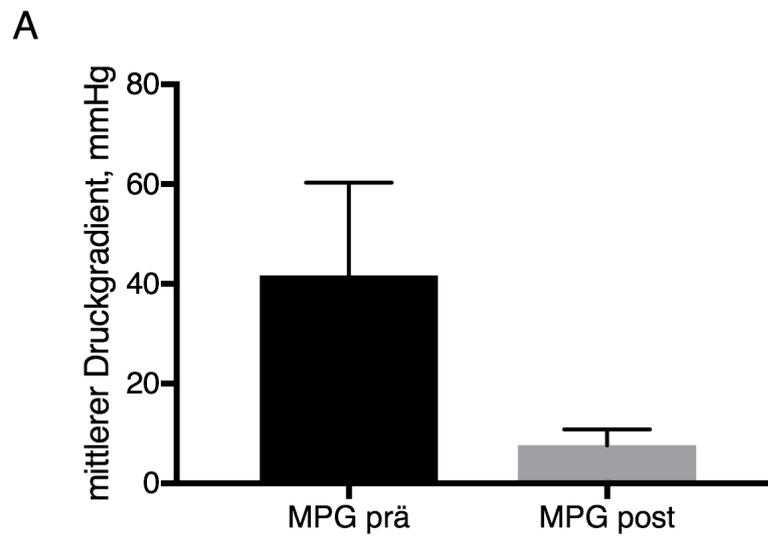


Abbildung 1: Mittlerer Druckgradient prä- vs. postprozedural

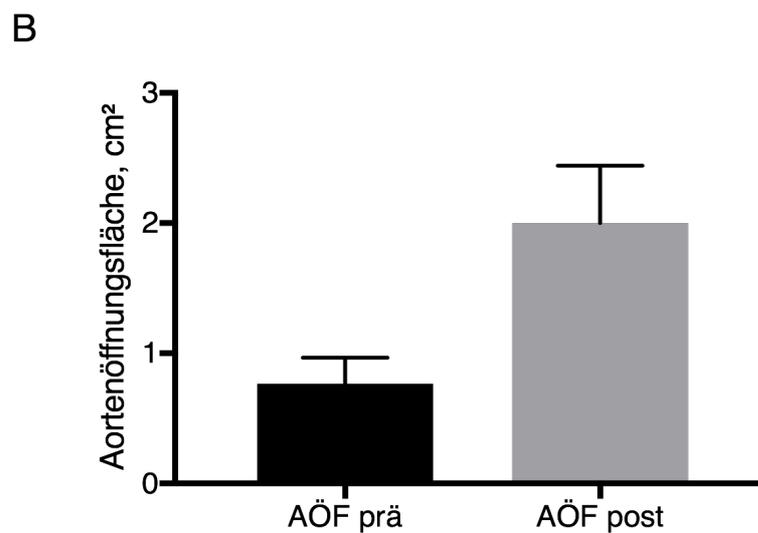


Abbildung 2: Aortenöffnungsfläche prä- vs. postprozedural

Das Vorliegen einer AI wurde bei 99 Patienten dokumentiert. Bei 36 Patienten (35,6%) wurde keine AI nach dem Eingriff nachgewiesen, bei 58 Patienten (57,4%) lag eine leichte Insuffizienz vor, bei vier Patienten (4%) eine mittlere und eine schwere Insuffizienz fand sich bei einem Patienten (1%).

C

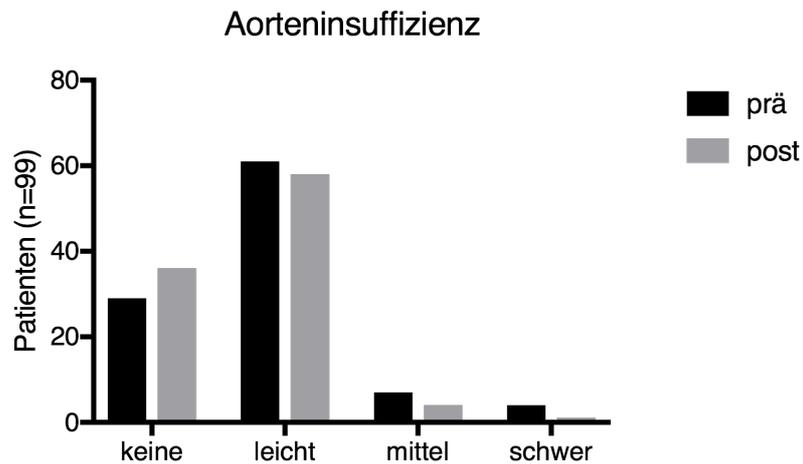


Abbildung 3: Aorteninsuffizienz prä- vs. postprozedural

Bei 12 Patienten konnte postprozedural die AÖF aufgrund von schlechten Schallbedingungen nicht ermittelt werden. Von den verbliebenen 89 Patienten wiesen 70 Patienten (78,7%) kein PPM auf, ein moderates PPM konnte bei 17 Patienten (19,1%) festgestellt werden. Ein schweres PPM fand sich bei zwei der Patienten (2,2%).

Tabelle 10: Prothesen-Patienten-Mismatch

Prothesen-Patienten-Mismatch	Patienten (n=89)
Kein PPM	78,7% (70)
Moderates PPM	19,1% (17)
Schweres PPM	2,2% (2)

Die Werte sind als Mittelwerte +/- Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

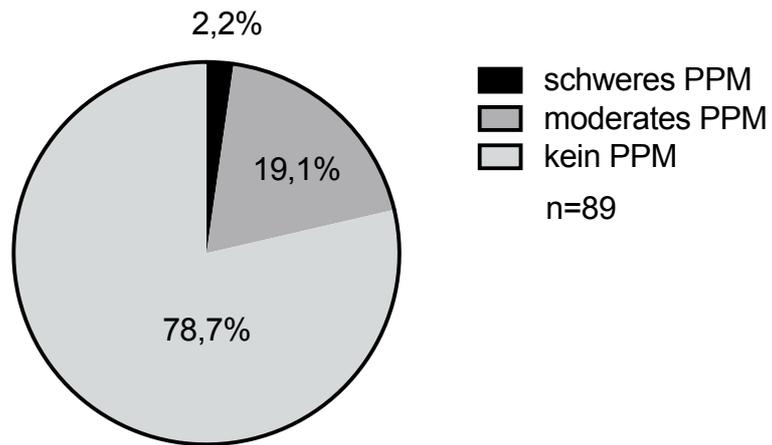


Abbildung 4: Prothesen-Patienten-Mismatch

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Sicherheit und Effektivität der größten SEV der zweiten Generation anhand der VARC-2-Kriterien und der Echokardiographie-Ergebnisse zu beurteilen. Hierfür werden klinische Daten des oben beschriebenen Patientenkollektivs verwendet, das mit der CoreValve Evolut R® 34 mm Klappe versorgt wurde und mit bereits publizierten Arbeiten verglichen. Bezüglich dieses Modells existierten vor der Veröffentlichung dieser Untersuchung nur Daten aus der Zulassungsstudie, somit zählten die Daten des Abstracts, auf dem diese Arbeit basiert, zu den ersten über dieses Modell verfügbaren Daten.

TAVI wird in den aktuellen Leitlinien für Patienten mit intermediärem Eingriffsrisiko empfohlen, unter der Voraussetzung, dass ein transfemoraler Zugang möglich ist (25, 46). Die klassischen Probleme der Prothesen der ersten Generation waren PVL, Schrittmacher-Implantation und Gefäßkomplikationen (55, 56, 144). Die Indikationen für TAVI weiten sich rasch auf Patienten mit geringerem Risiko aus und der Trend geht dahin, auch Patienten mit einem niedrigen Risiko mittels TAVI zu intervenieren (25). Durch die Veränderung des Designs sollten diesen Komplikationen entgegengewirkt werden, um mehr Sicherheit für ein immer größer werdendes Patientenkollektiv gewährleisten zu können (74, 144). Positive Ergebnisse bezüglich der Durchführung einer TAVI für Patienten mit niedrigem Eingriffsrisiko lieferte unter anderem die NOTION-Studie, deren Patienten-Einschluss bereits 2009 begann (145). Eine Analyse von Patientendaten der Niedrigrisikopopulation aus dem GARY (German Aortic Valve Registry) konnten ebenfalls keine Unterlegenheit der TAVI im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz nachweisen (146). Aus aktuell stattfindenden randomisierten Langzeitstudien, unter anderem der PARTNER-3 sowie der CoreValve low risk-Studie (siehe Abbildung 5), liegen bereits erste Ergebnisse vor (147, 148, 149, 150, 151, 152).

In der randomisierten PARTNER-3-Studie zeigte sich nach einem Jahr bei Patienten mit einem STS-Score von 1,9%, eine signifikant niedrigere Rate in Bezug auf den zusammengesetzten Endpunkt Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung, verglichen mit dem chirurgischen AKE (147). In der randomisierten CoreValve low risk-Studie wurde keine Unterlegenheit in Bezug auf die zusammengesetzten Endpunkte Tod oder Schlaganfall mit einschränkender Behinderung nach 24 Monaten im Vergleich zum chirurgischen AKE festgestellt (148).

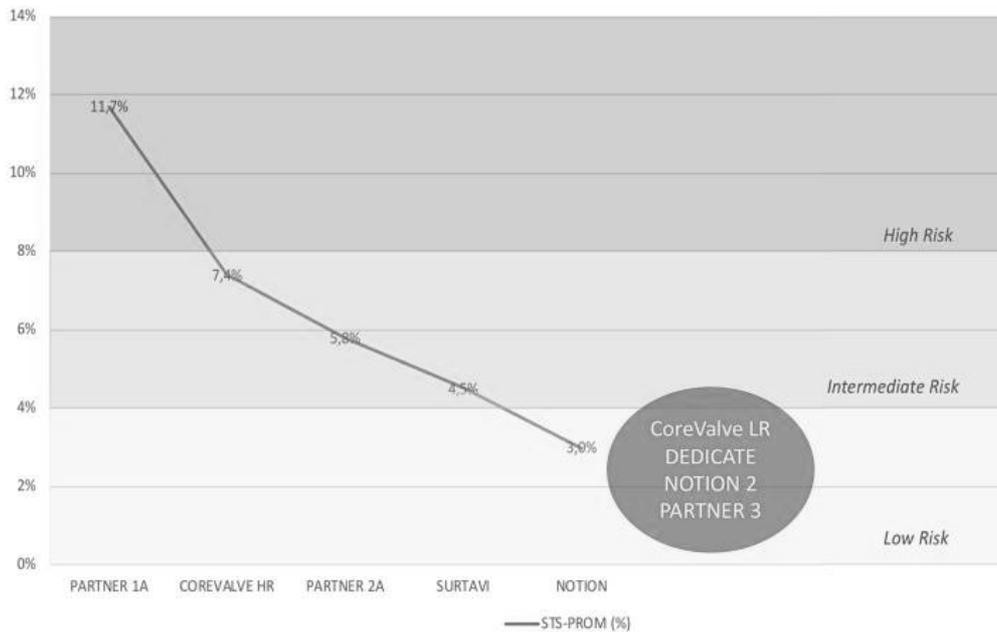


Abbildung 5: Operatives Risiko (STS-Score) der Studienkohorten im Vergleich

Modifiziert nach Voigtländer et al. (153)

TAVI etabliert sich immer weitreichender in die Patientengruppen mit niedrigem Risikoprofil, was für eine wachsende Anzahl an Patienten auch eine schnelle und andauernde Evolution von existierenden Klappentypen mit sich bringen sollte (154, 147, 148, 154). 2007 wurden 144 Eingriffe in Deutschland durchgeführt, 2013 waren es schon 9100 (155). 2016 stieg die Zahl auf 15050 transkathetrische Eingriffe an, im Jahr 2018 wurden 19440 Eingriffe durchgeführt (87). Es wurde 2016 bei transkathetrischen Eingriffen eine Mortalität von 2,6% verzeichnet, diese lag erstmalig unter der beobachteten Mortalität des chirurgischen AKE (2,9%) (156).

Daher ist es von Bedeutung, TAVI durch die Varianz der Klappengrößen für ein breites Patientenspektrum zugänglich zu machen, sodass auch Patienten mit größerem Aortenannulus von den Vorteilen einer TAVI profitieren können, denn vor allem für jüngere Patienten mit guter Belastbarkeit ist eine möglichst große AÖF im Verhältnis zur Körperoberfläche von Vorteil, um ein ausreichendes Herzzeitvolumen generieren zu können (102, 157).

4.2 Einordnung des Patientenkollektivs und wichtigste Ergebnisse

Die Patienten in diesem Kollektiv können der intermediären Risikogruppe zugeordnet werden und stellen einen typischen Querschnitt der modernen TAVI-Patienten dar. Beachtenswert ist allerdings der

mit 92,1% sehr hohe Anteil der Männer. Der Annulusdurchmesser der Patienten lag bei 27,7 mm, sodass die Indikation für die Implantation der Medtronic CoreValve Evolut R® 34 mm bestand, die geeignet ist für Annulusdurchmesser von 26 bis 30 mm. Die Anatomie des Aortenannulus unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern (158, 159). Buellesfeld et al. führten eine Studie mit Patienten mit einer symptomatischen schweren AS durch und zeigten diese Unterschiede anhand der Durchführung einer MSCT auf (158). Männer sind durchschnittlich größer und haben eine größere KOF (158). Hier zeigten sich bei Männern eine KOF von 1,90 m², bei Frauen 1,72 m². Frauen haben einen kleineren Aortenannulusdurchmesser (22,6 ± 1,7 mm vs. 25,2 ± 2,0 mm) und LVOT als Männer, die anatomischen Dimensionen der Aorta wiederum sind ähnlich (158). Der Herzindex beschreibt das Herzzeitvolumen indiziert auf die KOF (160). Da Männer eine größere KOF haben (158), müssen sie ein größeres Schlagvolumen generieren. Dies gelingt unter anderem über einen größeren Dimension des Aortenannulus .

Der STS-Score von 4,9% unterscheidet sich nur geringfügig von dem STS-Score von 4,5% der Patienten der CoreValve intermediate risk SURTAVI-Studie („SURgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation“), wobei in der Kohorte, die in dieser Arbeit untersucht wurde, der Großteil der Patienten (59,4%) einen STS-Score von <4 vorwies (47). In der SURTAVI-Studie konnte gezeigt werden, dass TAVI dem chirurgischen Klappenersatz bei Patienten mit einem intermediärem Risiko nicht unterlegen ist (47). Hier erhielten 84% der Patienten eine CoreValve® Prothese und 16% die zweite Generation, die CoreValve Evolut R®. Auch liegt in beiden Studien ein vergleichbares Alter vor, die Patienten der SURTAVI-Studie waren durchschnittlich 79,9 Jahre alt, bei den Patienten dieser Kohorte lag das Durchschnittsalter geringfügig höher, bei 80,7 Jahren (47). In der CoreValve Evolut R® FORWARD-Studie wurden 1038 Patienten eingeschlossen, die eine TAVI mit der CoreValve Evolut R® der Größe 23 mm, 26 mm oder 29 mm erhalten haben (161). Das Risikoprofil dieser Kohorte ist vergleichbar mit dem hier betrachteten Kollektiv. Es lag ebenfalls ein intermediäres Eingriffsrisiko vor, jedoch lag der STS-Score im Vergleich zu dieser Arbeit mit 5,5% etwas höher, auch waren die Patienten im Durchschnitt mit einem Alter von 81,8 Jahren älter (161).

Tatsächlich war die 30-Tages Mortalität in diesem Kollektiv geringer als das vorher mittels STS-Score ermittelte Risiko. Diese Beobachtung unter(Rodés-Cabau et al., 2014)stützt die gängige Meinung, dass die alleinige Berechnung von Scores nicht zur peri- und postoperativen Risikostratifizierung genutzt werden sollten, da sie ursprünglich für chirurgische Patienten entwickelt wurden und eine zu geringe Risikodifferenzierung erlauben (25, 162). Die Anwendungsergebnisse aus diesem Register sprechen mit einer 30-Tages Mortalität von 2% und einer Rate von Schlaganfällen mit einschränkender Behinderung von 1% für eine hohe Patientensicherheit und eine sichere Anwendung der Klappe. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus der bereits genannten FORWARD Studie, bei der eine 30-Tages Mortalität von 1,9% sowie ein Auftreten von Schlaganfällen mit einschränkender Behinderung von 1,8% verzeichnet wurden (161).

Im Vergleich zu anderen Registern, die die CoreValve Evolut R® in kleineren Größen evaluieren, wurde in diesem Register mit 4% eine größere Anzahl an zweiten Klappen verwendet (77, 81, 161). Die Notfall-Prozeduren mussten durchgeführt werden, da sich eine schwere AI aufgrund verschiedener Ursachen zeigte. Schwere Klappenverkalkungen beziehungsweise LVOT-Kalzifikationen verursachten PVL und eine schwere AI. Ein weiterer Grund für das Auftreten einer AI mit konsekutiver Verwendung einer zweiten Klappe war die Zerstörung der Segel durch eine Ballonvalvuloplastie. Auch kam es zu einer Dislokation der Prothese in den LVOT, die zu schweren AI führte, sodass eine chirurgische Notfall-Prozedur nötig wurde.

In der Ultraschalluntersuchung des follow-up zeigten sich hämodynamische Ergebnisse, die auf eine effektive Funktion der Prothese schließen lassen. Es wurden eine AÖF von 2,0 cm² und ein MPG von 7,6 mmHg dokumentiert. Diese Ergebnisse sind sowohl mit denen der SURTAVI-Studie vergleichbar, hier zeigte sich ein MPG von 8,9 mmHg und eine AÖF von 2,1 cm², als auch mit den Resultaten der FORWARD Studie (MPG=8,5 mmHg, AÖF=1,9 cm²) (47, 161). Diese postinterventionelle, signifikante Verbesserung ($p > 0,001$) der hämodynamischen Situation mit einem nun vorliegenden niedrigen MPG und einer großen AÖF resultiert wahrscheinlich aus der supraannulären Position der Klappe, die zu einer verbesserten Koaptation der Klappensegel führt (81, 163). Die Ergebnisse, die in diesem Abschnitt vorgestellt werden, sprechen im Vergleich mit aktuellen Studien für eine sichere Anwendung und zeigen gute hämodynamische Ergebnisse in einem Patientenkollektiv mit intermediärem Risiko.

4.3 Klinische Bedeutung der wichtigsten Komplikationen

Der AKE, egal ob chirurgisch oder minimalinvasiv, führt zu einer verbesserten Hämodynamik, die Hypertrophie des linken Ventrikels bildet sich in gewissem Rahmen zurück, sodass seine Funktion wiederhergestellt werden kann (25, 164). Es wurde ein dauerhafter Rückgang des pulmonalen Hypertonus beobachtet (164). Postoperative Komplikationen durch eine Sternotomie, einen kardiopulmonalen Bypass oder die Kardioplegie, wie sie beim chirurgischen AKE möglich sind, können durch die Durchführung einer TAVI vermieden werden (1, 49).

In der Metaanalyse von Siontis et al. wurden insgesamt vier Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 2 Jahren betrachtet (56). Es zeigt sich bei der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko unabhängig davon, ob eine BEV oder eine SEV verwendet wurde (56). Jedoch gibt es nach wie vor wichtige Komplikationen, wie beispielsweise PVL oder Schrittmacherimplantationen, die, abhängig von der verwendeten Klappenart, häufiger auftreten (56).

Tabelle 11: Übersicht über randomisierte Studien der Metaanalyse

	Partner-1 A	US CoreValve High Risk	NOTION	Partner-2 A
Hohes Risiko	Ja	Ja	Nein	Nein
Klappenimplantat	BEV, 1. Gen.	SEV, 1. Gen.	SEV, 1. Gen.	BEV, 2. Gen.

Modifiziert nach Siontis et al. (56)

Siontis et al. bezogen folgende, in Tabelle 11 als Übersicht dargestellte Studien mit ein: die Partner-1, Kohorte A, die US CoreValve High Risk Studie, die NOTION-Studie und die Partner-2, Kohorte A (44, 46, 145, 163, 165, 166). In der Kohorte A der Partner-1 Studie konnte eine Überlegenheit der TAVI bei Hochrisikopatienten gegenüber dem chirurgischen AKE gezeigt werden. Verwendet wurde eine BEV der ersten Generation, die Edwards Sapien®. In der US CoreValve High Risk Studie wurden ebenfalls Hochrisiko-Patienten betrachtet, es fand jedoch die Medtronic CoreValve® Verwendung, eine SEV der ersten Generation (163, 165, 166). Hier wurde eine geringere Sterblichkeit bei TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE festgestellt (163, 165, 166). Die Nordic Aortic Valve Intervention (NOTION)-Studie ermöglichte einen Vergleich von TAVI und chirurgischem AKE bei Patienten mit einer schweren AS und unterschiedlichen Eingriffsrisiken, darunter circa 82% mit niedrigem Eingriffsrisiko (STS-Score<4) unter Verwendung des CoreValve®-Implantats, das zu den SEV der ersten Generation zählt (145). Nach einem sowie zwei Jahren ergab sich kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf Mortalität, Myokardinfarkt oder das Auftreten eines Schlaganfalls in beiden Gruppen (145, 167).

Anhand der Kohorte A der Partner-2-Studie konnte eine Nicht-Unterlegenheit des TAVI Verfahrens mit einer BEV der zweiten Generation, im Vergleich zum chirurgischen AKE, demonstriert werden (46). Es konnte eine Überlegenheit der Anwendung des transfemorale Zugangsweges dargestellt werden (46).

4.3.1 Überleitungsstörungen

Überleitungsstörungen, wie der Linksschenkelblock und der komplette AV-Block, kommen aufgrund der starken räumlichen Nähe des AV-Leitungssystems zur Klappenebene bei TAVI häufig vor (56, 57, 58).

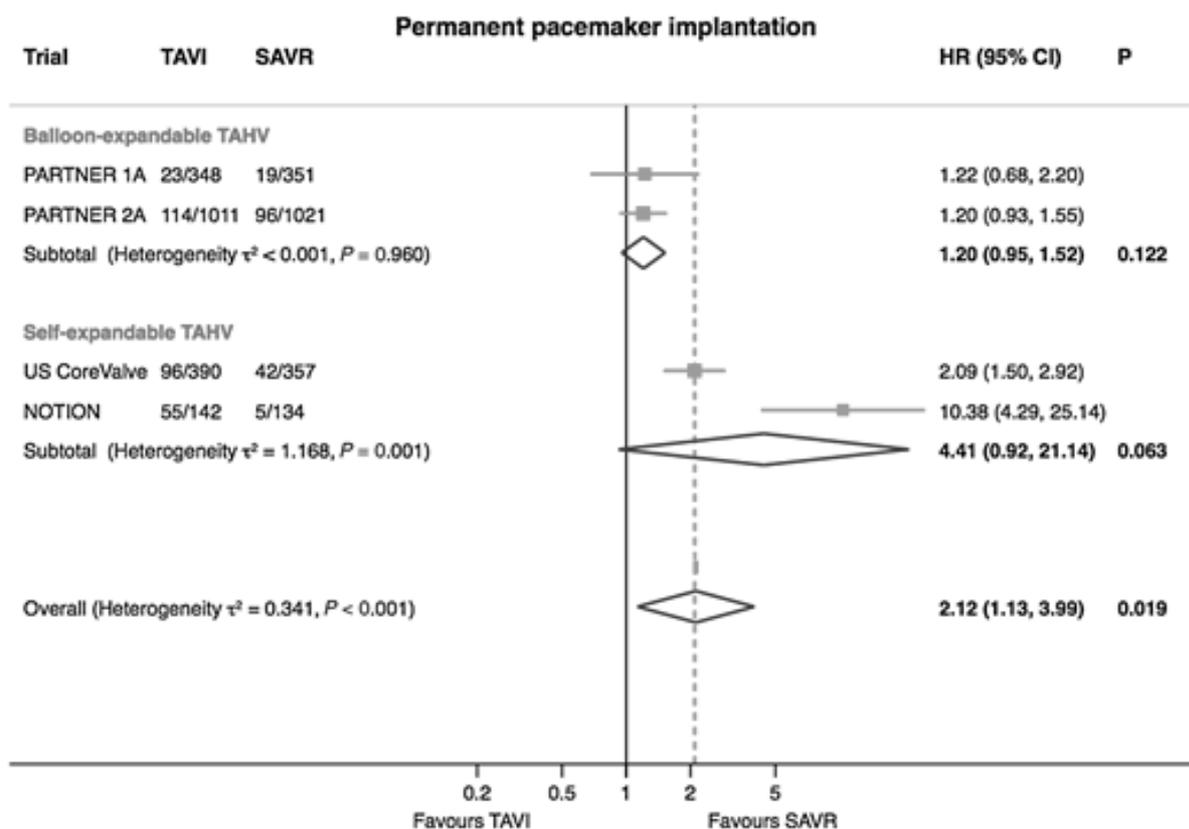


Abbildung 6: Schrittmacherimplantation TAVI vs. chirurgischer AKE

Modifiziert nach Siontis et al., (56)

Abbildung 6, entnommen aus der Metaanalyse von Siontis et al., zeigt ein größeres Risiko für das Auftreten von Schrittmacher-Implantationen bei der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE (56). Auch ist das Risiko bei der Verwendung einer SEV erhöht (56).

Attizzani et al. beschrieben für das Vorgängermodell, die CoreValve® 31 mm, eine signifikant häufigere Implantation von Schrittmachern im Vergleich zu den kleineren Größen, 23 mm, 26 mm und 29 mm der gleichen Generation (36% vs. 23,7%, $p=0,001$) (168). Bei der CoreValve Evolut R® Zulassungsstudie für die kleineren Klappengrößen 26 mm und 29 mm lag die Rate an Schrittmacherimplantationen bei 11,7% (77). Diese Untersuchung zeigt eine Schrittmacherimplantationsrate von 18,7%, vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Arbeiten, die die CoreValve Evolut R® untersucht haben, wie die Forward Studie (19,3%) oder auch die Evolut R U.S. Studie (16,4%) (81, 161). In einer Studie mit 1556 Patienten ohne vorbestehenden Schrittmacher, durchgeführt von Urena et al., wurden innerhalb der ersten 30 Tage 15,4% schrittmacherpflichtig, abhängig von der Art der verwendeten Klappe (63). Die Inzidenz bei der Implantation einer SEV lag bei 25,5% und bei 7,1% unter der Verwendung einer BEV (63). Es wurde in dieser Untersuchung kein Zusammenhang mit erhöhter Mortalität gefunden, das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist mit der Schrittmacherimplantation gesunken (63).

In der SOLVE-TAVI-Studie („The comparison of second-generation self-expandable vs. balloon-expandable Valves and general vs. local anesthesia in transcatheter aortic valve implantation“) wurde die Implantation eines permanenten Schrittmachers bei 23,0% der Patienten, die mit einer SEV versorgt wurden, durchgeführt (169). 19,2% der Patienten, die eine BEV erhielten, wurden schrittmacherpflichtig (169).

Erklärt werden kann dieser Unterschied durch den Aufbau der jeweiligen Klappen: BEV üben im Bereich des Aortenannulus einen zirkulären Druck auf das Reizleitungssystem aus, bei der SEV geschieht dies durch den selbst-expandierenden Rahmen permanent in einem größeren Bereich (49, 170). Als ein negativer Effekt im Verlauf nach Schrittmacherimplantation kann jedoch eine Abnahme der linksventrikulären EF auftreten (63). Die Datenlage bezüglich der Mortalität ist allerdings uneindeutig (60, 61, 62, 63). Andere Studien zeigten einen konträren Effekt. Abhängig von der Art der verwendeten Klappe konnte hier eine erhöhte Mortalität nach Schrittmacherimplantation nachgewiesen werden (60, 61, 62). Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Gruppen bezüglich der Mortalität sehr heterogen sind und somit der negative Effekt einer Schrittmacherimplantation aufgrund von reduzierter Lebenserwartung schwer darstellbar ist. Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Metaanalyse von Siontis et al., die frühe Generationen der SEV beziehungsweise BEV zum Thema Schrittmacherimplantationen aufarbeitete (58). Es wurden Studien mit insgesamt 11210 TAVI Patienten untersucht, von denen 17% nach dem Eingriff einen Schrittmacher benötigten (58). Es konnte in den individuellen Studien eine Spannweite von 2% bis 51% für Schrittmacherimplantationen beobachtet werden (58). Für BEV war der Median 6%, für SEV lag er bei 28%. Unter Verwendung eines selbst-expandierenden Implantats war das Risiko einer Schrittmacherimplantation 2,5-fach erhöht, dies wird auf das Design der Klappe und die Möglichkeit einer tieferen Implantation in den LVOT zurückgeführt (58). Bei mehr als der Hälfte der Patienten, die eine BEV erhalten haben, kam es nach einigen Tagen bis Monaten zu einer Remission des Zustandes, der zur Implantation des Schrittmachers geführt hat (63, 171). Unter Verwendung einer SEV wurde hingegen nach einem Jahr keine Remission der Überleitungsstörungen beobachtet (172). In der Choice Studie zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schrittmacherimplantation zwischen frühen Generationen der SEV und der BEV (173). Dieser signifikante Unterschied in der frühen Generation der BEV und SEV zeigt sich in der nachfolgenden Generation weniger stark ausgeprägt (174, 175). Die Daten aus der Zulassungsstudie der CoreValve Evolut R® unterstreichen mit 11,7% Schrittmacherimplantationen den positiven Trend (77).

Als unabhängige Prädiktoren einer Schrittmacherpflichtigkeit nach dem Eingriff gelten patientenbezogene Faktoren wie männliches Geschlecht, das Auftreten eines AV-Blocks während der Prozedur, eine zu geringe Implantationstiefe und die Durchführung des Vordehnens (58, 59, 169, 176).

Dass in dieser Arbeit ein Großteil der Population männlich war, könnte die mit 18,7% recht hohe Inzidenz der Schrittmacherimplantationen erklären. Außerdem wurde bei 13,9% der Patienten nach dem

Eingriff ein vorübergehender oder permanenter höhergradiger AV-Block festgestellt. Besteht vor dem Eingriff bereits ein Rechtsschenkelblock, kann es durch die Intervention zu einem Linksschenkelblock und folglich zu einem kompletten AV-Block kommen (177). Bei 55,9% der Patienten in diesem Register wurde ein Vordehnen durchgeführt, welches als unabhängiger Risikofaktor für eine Schrittmacherimplantation gilt (176).

Becker et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie mit 185 Patienten Risikofaktoren für eine Schrittmacherpflichtigkeit nach TAVI (177). 66,5% der Patienten erhielten eine Edwards Sapien® Prothese, 33,5% eine CoreValve®. Von den Patienten, die eine CoreValve® erhielten, wurden 35,5% der Patienten schrittmacherpflichtig (177). Von den Patienten mit der Edwards Sapien® Prothese benötigten 13% postinterventionell einen Schrittmacher (177). Als unabhängige Risikofaktoren für die Schrittmacherimplantation zeigten sich ein Rechtsschenkelblock, ein großer Aortenannulus (echokardiographisch gemessen, $>24,1$ mm) und die Verwendung einer Klappenprothese ≥ 29 mm (177). Bei den Patienten in diesem Register konnte in der CT ein Aortenannulusdurchmesser von $27,7 \pm 1,5$ mm festgestellt werden. Auch haben alle Patienten dieses Registers eine Klappe der Größe 34 mm bekommen.

Ebenfalls zeigte sich ein Implantat-Annulus Ratio $>1,1$ als Vorhersagefaktor für die Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation (177). In diesem Register lag bei 85,1% der Patienten die Implantat-Annulus Ratio bei 1,5. Ein Erklärungsansatz ist, dass bei großen Annulusdurchmessern durch ein geringes „oversizing“ proportional größere Radialkräfte auftreten können, die zu Überleitungsstörungen führen (177).

4.3.2 Paravalvuläre Leckage

Für die erste Generation der Klappen galt PVL als „Achillesferse der TAVI“, Neuerungen der Klappenmodelle zielen auf eine Verminderung ihres Auftretens (55, 69). Diese Komplikation birgt eine schwierige Therapie mit infauster Prognose und hat negative Auswirkungen auf das Überleben (178, 179).

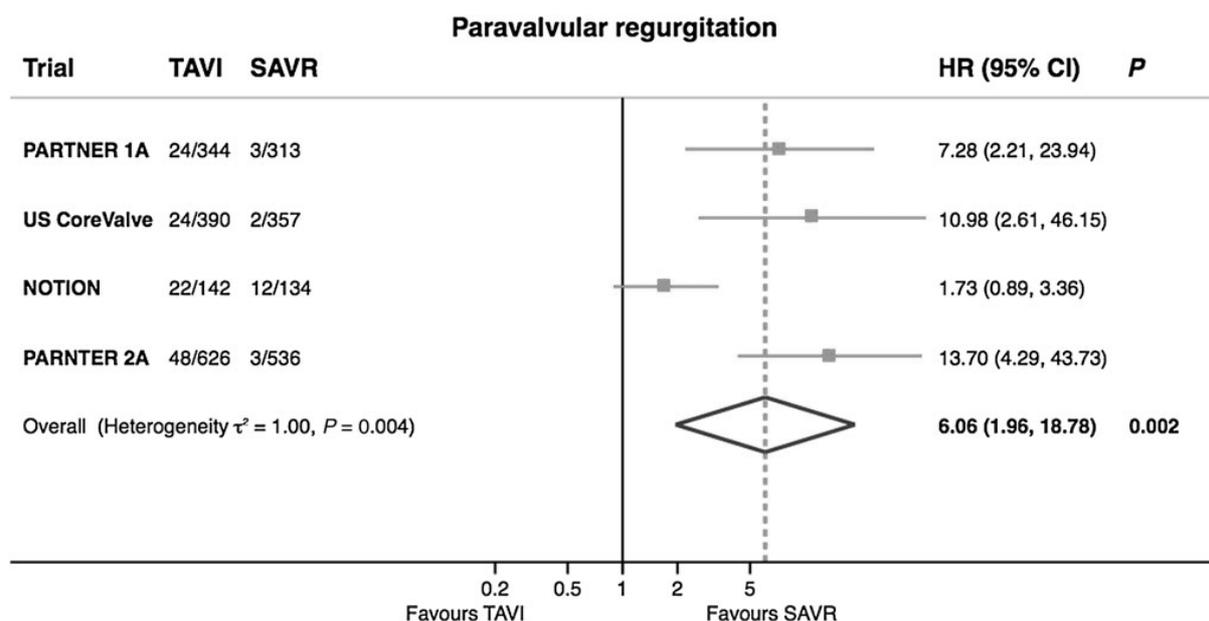


Abbildung 7: Paravalvuläre Leckage TAVI vs. chirurgischer AKE

Modifiziert nach Siontis et al. (56)

Abbildung 7, entnommen aus der Metaanalyse von Siontis et al., zeigt ein größeres Risiko für das Auftreten von PVL bei der TAVI im Vergleich zum chirurgischen AKE (56). Studien, die SEV evaluieren, sind beispielsweise die CoreValve Evolut R[®] Zulassungsstudie und die Evolut R[®] U.S. Studie. In der CoreValve Evolut R[®] Zulassungsstudie wurden 60 Patienten mit einem STS-Score von 7% eingeschlossen, hier wurde in nur 3,4% der Fälle ein Auftreten von moderater PVL und in keinem Fall ein Auftreten von schwerer PVL verzeichnet (77). Auch in der Evolut R[®] U.S. Studie, in der 241 Hochrisikopatienten mit einer CoreValve Evolut R[®] in den Größen 23 mm, 26 mm oder 29 mm versorgt wurden, zeigte sich bei nur 5,3% der Patienten das Vorliegen einer moderaten PVL. Bei keinem Patienten fand sich eine schwere PVL (81).

Die Ergebnisse der oben genannten Studien sind vergleichbar mit denen dieser Arbeit. Vor der Entlassung wurde bei 5% der Patienten eine moderate oder schwere AI dokumentiert. Jedoch ist anzumerken, dass für diese Arbeit nur 30-Tages Echo-Daten vorliegen, sodass die Rückläufigkeit der PVL über 30 Tage hinaus, nicht dargestellt werden kann (77, 80, 166). In der CoreValve Evolut R[®] FORWARD-Studie allerdings wurde ein Vorliegen moderater oder schwerer PVL in nur 1,9% der Fälle beobachtet (161). Gründe für die Diskrepanz dieser prozentualen Anteile können sein, dass die Identifizierung und Quantifizierung der PVL eine Herausforderung darstellt (69). Auch wurden teilweise Daten aus nicht-randomisierten (Evolut R[®] U.S. Studie) oder Beobachtungsstudien (FORWARD-Studie) verwendet, die eine Vergleichbarkeit erschweren (81, 161). Die Kohorte der CoreValve Evolut R[®] Zulassungsstudie war relativ klein und bestand nur aus insgesamt 60 Patienten, dies schränkt die Aussagekraft ein (77).

Die Choice-Studie zeigte eine deutlich höhere Inzidenz von moderater und schwerer PVL nach der Verwendung von SEV (18,3%) im Vergleich zur Verwendung von BEV (4,1%) (173). Ein entsprechendes Ergebnis findet sich auch im France-2 Register (53). Eine Metaanalyse von Athappan et al. zeigte ebenfalls ein gleichwertiges Ergebnis (180). Das Auftreten von moderater oder schwerer AI betrug bei SEV 16%, bei BEV wurde eine PVL in 9,1% der Fälle beobachtet ($P=0,005$) (180).

Jedoch wurden in der Choice Studie, im France-2 Register sowie auch in der Metaanalyse die erste Generation der SEV betrachtet (53, 173, 180). Die anfangs genannten Daten sowie auch die Daten dieser Arbeit, für die zweite Generation der SEV, zeigen einen deutlichen Rückgang des Auftretens von PVL. Daraus lässt sich schließen, dass die Neuerungen, die die CoreValve Evolut R[®] mit sich bringt, wie einen höheren Ring aus Perikard für eine bessere Annulusabdichtung und die Repositionierbarkeit, durchaus zu einem reduzierten Auftreten von PVL führen. Einen Vergleich der unterschiedlichen Generationen der verschiedenen Klappen unternahm Athappan et al. und konnte den positiven Trend bestätigen (180). Bei frühen Generationen konnte ein Auftreten von 7% bis 20% für moderate bis schwere Insuffizienzen beobachtet werden (180). In einer zusammengefassten Analyse war bei Klappen der nachfolgenden Generation ein deutlicher Rückgang von moderaten bis schweren Insuffizienzen bis auf einen Anteil von 4,2% zu verzeichnen (144). Für den unmittelbaren Konkurrenten im Bereich der dritten Generation der BEV, die Edwards Sapien-3[®], zeigte sich in 2% beziehungsweise 3,4% der Fälle ein Vorliegen von moderater beziehungsweise schwerer PVL (181, 182). Im Rahmen der randomisierten SOLVE-TAVI-Studie wurden die Ballon-expandierbare Edwards Sapien 3[®] und die SEV CoreValve Evolut R[®] direkt miteinander verglichen (169). Es wurden insgesamt 447 Patienten aus der intermediären- beziehungsweise Hochrisikopopulation, mit einem durchschnittlichen STS-Score von 4,7%, in die Studie eingeschlossen. Das Auftreten von moderater beziehungsweise schwerer PVL wurde bei 3,4% der Patienten mit SEV und bei 1,5% der Patienten, die eine BEV erhielten, beobachtet und ist somit vergleichbar mit den bereits vorgestellten Ergebnissen (169).

Das unterschiedlich häufige Auftreten von PVL bei ballon- und SEV kann folgendermaßen erklärt werden: Stähli et al. fanden als stärksten Prädiktor für PVL bei BEV eine zu klein gewählte Klappengröße („undersizing“), für SEV zeigte sich der Kalzifikationsgrad als stärkster Prädiktor (183). Befinden sich zu starke Verkalkungen im Bereich der nativen Aortenklappe, sodass keine vollständige Abdichtung mittels des Metallgerüsts des Implantats erreicht werden kann oder durch die Verkalkungen die Expansion der Prothese behindert ist, ist eine PVL möglich. Folglich liefern BEV einen Vorteil für Patienten mit schweren Annulus-Verkalkungen, da sich selbst-expandierende Prothesen aufgrund von zu starken Verkalkungen nicht genügend ausdehnen können. BEV hingegen können trotz starker Verkalkungen komplett mittels Ballon ausgedehnt werden, vorhandene Kalzifikationen können nach außen in die Wand des nativen Aortenannulus gedrückt werden (183).

Ein weiterer möglicher Grund ist, dass die Implantationstiefe nicht passend ist und die Prothese „zu tief“, das bedeutet, zu weit in den linken Ventrikel hineinragend oder „zu hoch“, also zu weit in die Aortenwurzel herausragend, implantiert wurde. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, dass es bei SEV im Vergleich zu BEV häufiger zum Auftreten von PVL kommt, da sie sehr lang sind und somit eine größere Spannbreite an Implantationstiefen zulassen (173). Ebenfalls kann die Anatomie der Aortenwurzel und des LVOT zu einer PVL führen. Je größer der Aortenannulus, desto größer das Risiko für ein Auftreten von PVL (183, 184). Die Abhängigkeit der Größe des Aortenannulus und das Risiko des Auftretens der PVL lässt sich mittels der Untersuchung von Rodés-Cabau et al. weiter betrachten (185). Rodés-Cabau et al. haben anhand der Kohorte A aus der Partner-1-Studie und einer nicht-randomisierten Studienkohorte, in der kontinuierlich Patienten eingeschlossen wurden, festgestellt, dass die Größe des Aorten-Annulus einen erheblichen Einfluss auf die Hämodynamik und die klinischen Ergebnisse nach TAVI hat (185). Abbildung 8A zeigt das Auftreten von PVL bei TAVI- und auch bei Patienten, die einen chirurgischen AKE erhielten, aus der randomisierten Kohorte A der Partner-Studie (185). Abbildung 8B enthält die TAVI-Patienten aus der nicht-randomisierten Kohorte. Die Patienten wurden entsprechend des Aortenannulus-Durchmessers (SAA=kleiner Annulus <18 mm, MAA=mittlerer Annulus $\geq 18 < 20$ mm, LAA=großer Annulus ≥ 20 mm) eingeteilt. Die Durchmesser wurden echokardiographisch gemessen. Der Annulus-Durchmesser der Patienten aus dieser Studie wurde mittels MSCT bestimmt und lag bei $27,7 \pm 1,5$ mm (185).

Rodés-Cabau et al. beobachteten, wie in Abbildung 8A dargestellt, bei TAVI-Patienten mit einem kleinen Aortenannulus, bei mehr als zwei Drittel der Patienten keine oder nur eine minimale Aorteninsuffizienz (185). Hingegen hatten weniger als die Hälfte der Patienten mit einem großen Annulus keine oder nur eine minimale AI (185). In der nicht-randomisierten Kohorte wurde eine moderate bis schwere PVL bei 11,5% der LAA-Patienten beobachtet, bei den SAA-Patienten bei weniger als 6% (185). Eine Erklärung hierfür ist, dass die größte verfügbare Klappe eine BEV der Größe 26 mm war. Dies kann besonders in der LAA-Gruppe zu einem „undersizing“ geführt haben, das, wie schon erwähnt laut Stähli et al. der stärkste Prädiktor für PVL bei BEV ist (183). Außerdem kann eine ungenaue Größenbestimmung vor dem Eingriff zur Auswahl einer zu kleinen Prothese und folglich zu einem Prothesen-Patienten-Mismatch führen (76, 98, 186). Dieser Punkt könnte vor allem den in Abbildung 8 aufgezeigten Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens bei der TAVI versus des chirurgischen AKE erklären, denn die Größenbestimmung bei der TAVI ist in vivo nicht möglich. In der Kohorte A der Partner-1 Studie wurde beispielsweise eine transösophageale Echokardiographie zur Größenbestimmung durchgeführt (95). Bax et al. konnten ein vermindertes Auftreten von PVL nachweisen, wenn für die Planimetrie eine CT verwendet wurde (170). Im Vergleich zum zweidimensionalen TEE beispielsweise, das die Dimensionen eher unterschätzt, erlaubt diese Untersuchung genauere Messungen der Aortenwurzel in allen Ebenen (92, 187).

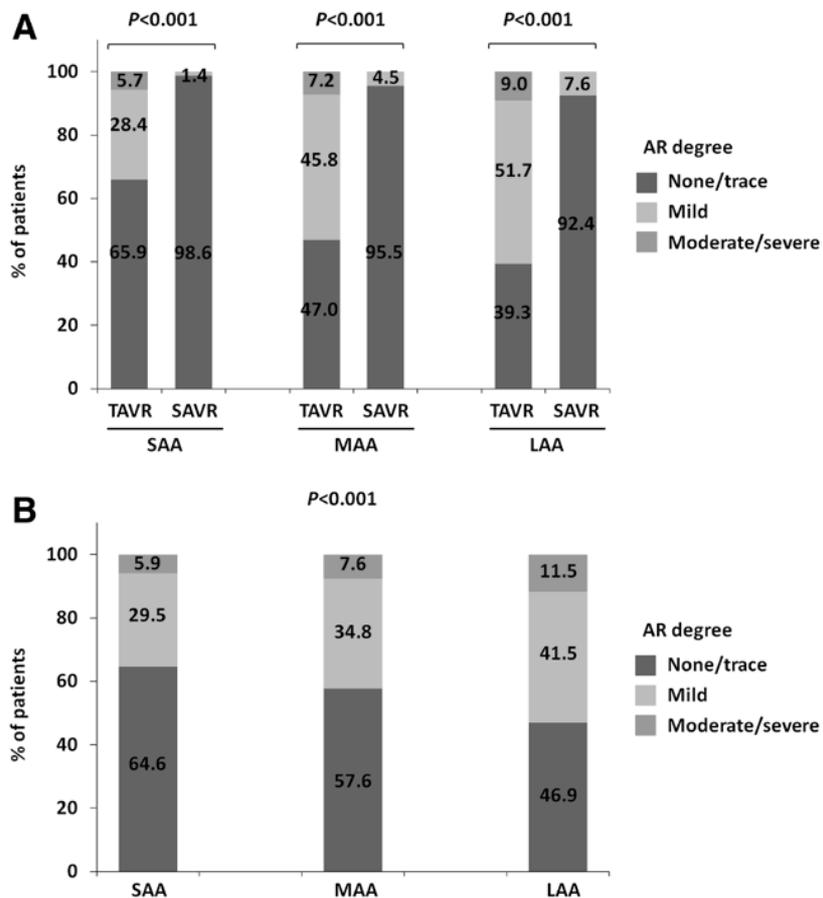


Abbildung 8: Häufigkeit und Grad der paravalvulären Aorteninsuffizienz

A: TAVI vs. chirurgischer AKE, B: TAVI, Modifiziert nach Rodés-Cabau et al. (185)

Die LAA-Patienten zeigten in der Ein-Jahres Nachbeobachtung eine erhöhte Mortalität (185). 71,1% der Patienten der LAA-Kohorte waren männlich, in der SAA-Gruppe betrug der Frauen-Anteil 64,2% (185). Die STS-Scores waren in beiden Gruppen vergleichbar. In der SAA-Gruppe lag er bei 11,9% und in der LAA-Gruppe bei 11,5%, folglich handelt es sich in beiden Gruppen um Patienten mit einem hohen Eingriffsrisiko (185). Hamdan et al. beobachteten bei Frauen einen kleineren Aortenannulus (159). Ferrante et al. konnten in einer Studie eine geringere Mortalität sowie ein selteneres Auftreten von mehr als moderater PVL bei Frauen nach TAVI feststellen (188). Einen Erklärungsansatz bieten sowohl das geringere Risikoprofil des weiblichen Geschlechts im Vergleich zum männlichen Geschlecht als auch die längere Lebenserwartung der Frauen (188). Auch konnte bei Frauen ein selteneres Auftreten von AI beobachtet werden, die sich als unabhängiger Prädiktor für Gesamtmortalität herausstellte (188).

Anhand eines multizentrischen Registers untersuchten Buja et al. die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei TAVI und zeigten, dass bei Männern trotz eines jüngeren Alters eine stärkere atherosklerotische Belastung vorlag als bei Frauen (189). Insgesamt waren die früh- und mittelfristigen Ergebnisse nach TAVI zwischen den Geschlechtern ähnlich (189). Erklärt werden könnte die von Rodés-Cabau beobachtete erhöhte Ein-Jahres Mortalität durch die höhere Rate an Männern, wie sie auch in dieser Studie mit einem Anteil von 92,1% vorliegt. Es ist bekannt, dass Männer eine geringere Lebenserwartung als Frauen haben (190, 191). Auch konnte bei Männern eine vermehrte Fibrose beobachtet werden und nach Aortenklappenersatz eine langsamere Regression des kardiale Remodellings (192, 193). In dieser Studie ist der Nachbeobachtungszeitraum nur 30 Tage, daher ist keine Langzeit-Beurteilung der Mortalität möglich.

Es ist jedoch notwendig, in einem immer größer werdenden Patientenkollektiv, vor allem in Richtung des Niedrig-Risikobereichs, weiter Langzeitbeobachtungen in Bezug auf die Sicherheit und Effektivität für Patienten mit einem großen Aortenannulus durchzuführen. Da PVL häufiger bei Männern beobachtet wurde, ist das Ergebnis dieser Studie mit einer Inzidenz von mittlerer bis schwerer PVL von 5% bei einem Männeranteil von 92,1% ein positives Ergebnis und spricht für die Anwendung und Weiterentwicklung von Klappen für Patienten mit einem großen Annulus-Durchmesser.

4.3.3 Blutungs- und vaskuläre Komplikationen

Die ersten Generationen der Implantate waren durch ein vermehrtes Auftreten von vaskulären Komplikationen gekennzeichnet, da Einführungskatheter und Schleusen mit einem großen Durchmesser von 18 bis 24 Fr für den perkutanen Zugangsweg nötig waren (43, 82, 194, 195). Die Anwendung der Einführungskatheter und Schleusen mit dem großen Durchmesser erfordert große Expertise und Erfahrung des Operateurs und führt vermehrt zu Blutungs- und Gefäßkomplikationen (165, 196). In einer Metaanalyse von früheren Klappengenerationen wurde ein Auftreten von vaskulären Komplikation bei 11,9% (95% KI: 8,6%-16,4%) der Patienten beobachtet (197). Lebensbedrohliche Blutungen traten bei 15,6% (95% KI: 11,7%-20,7%) und majore Blutungen bei 22,3% (95% KI: 17,8-28,3%) der Patienten auf (197). Für Schleusen mit einem Durchmesser von 22 bis 24 Fr lag die Häufigkeit des Auftretens von vaskulären Komplikationen bei 30,7%, für die 18 Fr Schleuse wurden Raten von 1,9% bis 13,3% beobachtet (43, 195, 198). Blutungen durch Versagen des Verschlusssystems aus dem arteriellen Zugangsbereich, Rupturen oder Dissektionen während des Eingriffs und auch Verschlüsse der Femoral- oder Iliacalgefäße und der Aorta können im Rahmen von TAVI auftreten (57, 72, 195). Weiter Komplikationen sind

die Okklusion der Koronargefäße, Embolisationen oder Thrombosen und das Auftreten einer Perikardtamponade (196). Das Auftreten von vaskulären Komplikationen hängt vom verwendeten Zugangsweg ab (44). Die Nutzung des transaortalen Zugangsweges ist im Vergleich zum transfemorale Verfahren mit weniger Gefäß- jedoch mehr Blutungskomplikationen assoziiert (44). Es wurde ein häufigeres Auftreten von vaskulären Komplikationen beobachtet, wenn der Durchmesser der Schleuse den minimalen Durchmesser der Arterie überschritt, wenn moderate bis schwere Kalzifikationen vorlagen oder der Patient an einer pAVK erkrankt war (72, 190). Das Auftreten von schweren Blutungs- und Gefäßkomplikationen bei TAVI ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (55). Die Therapie dieser Gefäßkomplikationen erfordert in der Regel keinen gefäßchirurgischen Eingriff, sondern kann interventionell vorgenommen werden (72, 194). In dieser Arbeit konnte eine Rate von Zugangskomplikationen von 5,0%, minore Blutungen von ebenfalls 5,0% und majore Blutungen bei 2,0% der Patienten beobachtet werden. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Blutungs- und Zugangskomplikationsraten von Attizzani et al. (168). Es wurde für die CoreValve® 31mm geringfügig höhere Raten von 6,3% majoren Blutungen und Gefäßkomplikationen in 9,0% der Fälle beobachtet (168). Diese geringe Inzidenz in beiden Untersuchungen kann dadurch erklärt werden, dass ein sehr großer Anteil (92,1%) der Studienpopulation in dieser, als auch in der Arbeit von Attizzani et al. (90,5%), männlich ist, einen größeren Gefäßdurchmesser vorweist und somit ein größerer Durchmesser der Schleuse besser toleriert wird (72, 190). Die Körperoberfläche der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte war mit $2,0 \pm 0,2 \text{ m}^2$ relativ groß, was ebenfalls eine Erklärung für die niedrige Rate an vaskulären Komplikationen darstellen könnte (190). O'Connor et al. untersuchten in einer Metaanalyse, die 11310 Patienten einschloss, die Einflüsse des weiblichen Geschlechts in Bezug auf die Ergebnisse nach TAVI (190). Obwohl sich bei Frauen mehr Blutungs- und Gefäßkomplikationen zeigten, war das weibliche Geschlecht ein Prädiktor für ein positives Langzeitüberleben nach TAVI (190). In einer Arbeit von Van Mieghem et al., die 99 Patienten einschloss, wurden unter Verwendung des CoreValve Systems mit einer 18 Fr Schleuse Gefäßkomplikationen von 4 bis 13% beobachtet (195). Von diesen Patienten war bei 54% die Ursache für die Gefäßprobleme das Versagen des Verschlusssystems (195). Jedoch war das Patientenkollektiv mit einem STS-Score von 7,5% einem höheren Risikoprofil zugeordnet (195). Manoharan et al. analysierte in der CoreValve Evolut R Zulassungsstudie der kleineren CoreValve Größen der CoreValve Evolut R bis 29 mm unter Verwendung einer 14 Fr Schleuse (77). Für die 34 mm Klappen wird eine 2 Fr größere Schleuse benötigt, trotzdem ist das Auftreten vaskulärer- und auch Blutungskomplikationen etwas höher als in dieser Arbeit (77). Eine pAVK, die einen Risikofaktor für das Auftreten von Gefäßkomplikationen darstellt, lag bei Manoharan et al. bei 16,7% der Patienten vor (72), (190). In der Population dieser Arbeit litten 22,8% an einer pAVK. Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten von Gefäßkomplikationen, trotz der Verwendung einer kleineren Schleuse und der geringeren Prävalenz der pAVK bei Manoharan et al. könnte durch den mit 66,7% hohen Anteil an Frauen erfolgen, die ein höheres

Risiko für das Auftreten von Gefäßkomplikation vorweisen (77, 190). Der Frauenanteil dieser Arbeit lag bei 7,9%.

Die Rate der vaskulären Komplikationen kann vermindert werden, wenn für den einzelnen Patienten der am besten geeignete Zugangsweg genutzt wird (57). Auch kann ein Rückgang der vaskulären Komplikationen durch die genaue präprozedurale Evaluation der Gefäße mittels MSCT erreicht werden (72). Auf Grund von stetig wachsender Erfahrung, schnell fortschreitenden Entwicklungen und Verkleinerungen der Klappensysteme, die die Anwendung kleinerer Schleusen möglich macht, wurden bei Schleusen mit dem Durchmesser 14 bis 16 Fr geringere vaskuläre Komplikationsraten beobachtet (199).

4.3.4 Zerebrovaskuläre Ereignisse

In den Anfängen der TAVI waren zerebrovaskuläre Ereignisse eine im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie wesentlich häufiger auftretende Komplikation (43). Weitere Studien zeigten einen erhöhten, jedoch nicht signifikanten Unterschied im Vergleich zum chirurgischen AKE (44, 55). Das Auftreten von Schlaganfällen nach TAVI kann dadurch erklärt werden, dass das retrograde Passieren bei der Nutzung des transfemorale Zugangs mittels Katheter oder Führungsdraht, oder auch durch Vor- oder Nachdehnen der verkalkten und ulzerierten Klappe, dazu führen kann, dass sich Emboli lösen. Diese gelangen in den Kreislauf, wodurch das Risiko von Gefäßverschlüssen besteht (70, 200). Unter Verwendung des apikalen Zugangsweges findet eine antegrade Implantation der Klappe statt, sodass die retrograde Passage nicht notwendig ist (3, 49). Studien ergaben bisher jedoch kein eindeutiges Ergebnis in Bezug auf ein vermehrtes Auftreten von Schlaganfällen in Abhängigkeit vom Zugangsweg (53, 201, 202, 203). Es zeigte sich, dass das Auftreten dieser Art von Komplikation mit einer gesteigerten Mortalität verbunden ist und eher im periprozeduralen Verlauf oder bis zu 30 Tage nach dem Eingriff als nach einem Jahr oder später beobachtet wird (200, 204, 205). Ein verzögertes Auftreten hängt mehr mit patientenbezogenen denn mit prozeduralen Faktoren zusammen (206). Auch kann es zu einer falsch-niedrigen Schlaganfallrate bei Patienten nach einem chirurgischem Klappenersatz durch eine unzureichende postoperative Untersuchung kommen (200, 206, 207). In einer Metaanalyse wurde ein Schlaganfallrisiko von 3,2% bei Klappen der ersten Generation beobachtet, sowie ein Rückgang der Inzidenz auf 2,4% bei Klappen der zweiten Generation (144). Mit der Einführung der Klappen der zweiten Generation, die die Möglichkeit zur Repositionierung aufwies, gab es jedoch Bedenken, dass es durch Verletzungen an der Aorta und eine daraus resultierenden Loslösung von Atheromen zu einem erneuten Anstieg der Schlaganfallrate kommen könnte (144). Diese Arbeit zeigt im Hinblick auf

das Auftreten von Schlaganfällen positive Ergebnisse. Schlaganfälle traten insgesamt bei 3% der Patienten auf, alle waren von ischämischer Natur. Davon entwickelte ein Patient eine einschränkende Behinderung. Einflussvariablen in der frühen Phase nach TAVI waren in einer Analyse der PARTNER-Studie in Hinblick auf das Auftreten von Schlaganfällen eine schwere AS und eine zerebrovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte (200). 10,9% der in dieser Arbeit untersuchten Patienten litten an einer zerebrovaskulären Erkrankung und die durchschnittliche KÖF der Patienten betrug 0,8 cm², dies entspricht einer schweren AS (6). Eine Arbeit von Fefer et al. zeigte eine vermehrte Inzidenz von Schlaganfällen und negative Auswirkungen auf das Kurz- und Langzeitüberleben, wenn rapid pacing vermehrt oder verlängert durchgeführt wurde (138). Rapid pacing erzeugt eine temporäre Hypotension (138), die eine zerebrale Minderperfusion begünstigen kann. Anhand der Daten dieser Arbeit ist es nicht möglich, den Einfluss des rapid pacings auf das Ergebnis zu beziehen, da die Durchführung hier nicht genauer quantifiziert wurde. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es bei jedem Patienten eingesetzt wurde. In der randomisierten Choice-Studie mit Hochrisikopatienten wurde unter Anwendung einer SEV der frühen Generation in 2,6% der Fälle Schlaganfälle beobachtet, alle fielen unter die Kategorie major, also mit bleibender Einschränkung (173). Von den Patienten, die eine BEV erhielten, erlitten 5,8% einen Schlaganfall, hier handelte es sich bei 2,5% um Schlaganfälle mit bleibender Behinderung (173). Die SOLVE-TAVI-Studie, die ebenfalls Hochrisiko-Patienten betrachtete, zeigte ähnliche Ergebnisse (169). Hier wurden Klappen der neueren Generation verwendet (169). Ein Schlaganfall trat bei 0,5% der Patienten auf, die eine SEV erhielten (169). Für Patienten mit einer BEV konnte in 4,7% der Fälle ein Auftreten von Schlaganfällen verzeichnet werden (169). Kodali et al. berichteten in einer nicht-randomisierten Studie unter Nutzung der Edwards Sapien 3[®] von einer Schlaganfallrate nach 30 Tagen bei Hochrisiko Patienten von 1,4% sowie bei Patienten mit intermediärem Risiko von 2,7%, davon behielten 0,9% der Hochrisiko Patienten und 1,0% der Intermediär-Risiko-Patienten eine einschränkende Behinderung (182). Husser et al. berichteten in einer Beobachtungsstudie mit 250 Patienten nach 30 Tagen über ein Auftreten von Schlaganfällen bei 3,2% der Patienten, davon hatten 1,6% bleibende Einschränkungen. Verwendet wurde die BEV Edwards Sapien 3[®], die über einen transfemorale Zugangsweg etabliert wurde (181). Während des Krankenhausaufenthalts konnte bei 2,8% ein Schlaganfall beobachtet werden, 1,2% davon mit bleibender Behinderung (181). Die niedrige Schlaganfallrate bei Verwendung der BEV Edwards Sapien 3[®] kann dadurch erklärt werden, dass durch die verbesserte annuläre Abdichtung ein Nachdehnen seltener notwendig wird (203). Obwohl häufiges Nachdehnen unter Verwendung einer BEV mit einer größeren Inzidenz von Schlaganfällen assoziiert ist (140, 200), konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit einer gesteigerten Mortalität oder dem Auftreten eines Schlaganfalls über sieben Tage hinaus gezeigt werden (140).

In dieser Population wurde das Nachdehnen bei fast der Hälfte der Patienten durchgeführt, trotzdem sind vergleichbar niedrige Inzidenzen von Schlaganfällen zu verzeichnen. Kleiman et al. zeigten, dass

Nachdehnen unter Verwendung von SEV nicht als Prädiktor für das Auftreten von Schlaganfällen gilt (206). Erklärbar ist dies durch das unterschiedliche Design beider Klappen (206). Der Stent der SEV ist im Vergleich zu dem der BEV Klappe wesentlich länger und führt eher dazu, dass potenzielle Emboli zwischen dem Stent fixiert werden, anstatt sich zu lösen (2, 82, 86, 206). Auch gibt es unterschiedliche Indikationen für beide Klappenarten, ein Nachdehnen durchzuführen (206). Die Anwendung von Embolieschutzprothesen zeigte in einer Metaanalyse bisher keine signifikante Verhinderung des Auftretens von zerebrovaskulären Ereignissen (208). Obwohl das Schlaganfallrisiko durch die Weiterentwicklung der Klappen tendenziell sinkt, ist ein Risiko von 3% für einen Patienten, der durch medikamentöse oder chirurgische Therapie ein geringeres Risiko hat, eine relativ hohe Rate. Auch für Patienten der Niedrigrisikopopulation stellt das Auftreten eines Schlaganfalls, vor allem mit einschränkender Behinderung, eine schwerwiegende Komplikation dar.

4.3.5 Prothesen-Patienten-Mismatch

Ein schweres PPM konnte bei 2% bis 20% der Patienten nach Durchführung eines chirurgischen AKE beobachtet werden und ist mit einem 1,5- bis 2,0-fachen Anstieg des Mortalitätsrisikos assoziiert (157, 209). Auch konnte im Rahmen des Vorliegens von PPM eine geringere Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie und eine eingeschränkte Verbesserung des funktionellen Status verzeichnet werden (100, 210). Das Vorkommen und die Bedeutung von PPM bei TAVI wird kontrovers diskutiert, denn es gibt Faktoren, die zu einer Überschätzung des Vorliegens und Schweregrades des PPM führen, wie beispielsweise Adipositas, ein niedriges Herzzeitvolumen und das sogenannte „pressure recovery“, bei dem ein falsch-hoher Druckgradient über der Aortenklappe gemessen wird (211, 212).

PPM postprozedural nach TAVI konnte in einer Studie mit 613 Patienten, durchgeführt von Seoudy et al., im Vergleich zum chirurgischen Klappenersatz seltener beobachtet werden (213). Ein Unterschied zeigte sich ebenfalls bei der Klappenart: Nach Implantation eines ballon-expandierbaren Implantats wurde eine höhere Inzidenz des PPM als bei Verwendung von SEV verzeichnet. Eine Erklärung hierfür könnte laut Seoudy et al. die supraannuläre Lage der SEV im Vergleich zur intraannulären Position bei BEV sein. Sie bringen eine verbesserte Hämodynamik mit sich und führen zu einer größeren indizierten AÖF. Es fand sich keine erhöhte Mortalität bei Patienten, bei denen ein PPM auftrat. Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass Langzeitdaten abgewartet werden müssten (213).

In der Kohorte A der randomisierten Partner-Studie zeigte sich ein signifikant niedrigeres Auftreten von schwerem PPM im TAVI- als im SAVR-Arm (44, 100). In der Partner-Studie wurde eine BEV verwendet (44, 100). Postoperativ konnte bei 28,1% der SAVR-Patienten ein schweres PPM nachgewiesen werden, dies war nur bei 19,7% der Patienten im TAVI-Arm der Fall (100). Auch konnten im TAVI-Arm

signifikant niedrigere Gradienten über der Klappe sowie eine größere Aortenöffnungsfläche verzeichnet werden (100). Im Gegensatz zu der Studie von Seoudy et al. zeigt sich hier durch PPM in der Untergruppe der Patienten ohne Aorteninsuffizienz eine erhöhte Mortalität (100, 213).

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit wiesen zwei der Patienten (2,2%) ein schweres PPM auf. Ein moderates PPM fand sich bei 17 Patienten (19,1%). Bei dem Großteil der Patienten (78,7%) fand sich kein PPM. Die hier vorliegenden Daten zeigen folglich ein geringes Auftreten von schwerem PPM bei TAVI mit einer SEV. Dies spiegeln die positiven hämodynamischen Ergebnisse der CoreValve Evolut R® 34 mm mit einer AÖF von $2,0 \pm 0,4 \text{ cm}^2$ und einem MPG von $7,6 \pm 3,2 \text{ mmHg}$ wider. Das supraannuläre Design der Klappentaschen, das Fehlen eines Nahtrings sowie der im Vergleich zu chirurgischen gestenteten Bioprothesen schmalere Rahmen können eine Erklärung für die hämodynamischen Ergebnisse liefern (99, 100). Die Resultate sind vergleichbar zu denen aus der CoreCalve US Zulassungsstudie mit Hochrisiko-Patienten (214). In dem TAVI-Arm befanden sich 389 Patienten, einen chirurgischen Klappenersatz erhielten 353 Patienten (214). In der TAVI-Gruppe trat ein schweres PPM bei 6% der Patienten nach Implantation einer SEV auf, in der chirurgischen AKE-Gruppe konnte schweres PPM bei 28% der Patienten beobachtet werden, die eine gestentete Klappe bekommen haben, sowie bei 20% der Patienten, die ein Klappenimplantat ohne Stent erhielten. Es konnte kein signifikanter Unterschied beim Ein-Jahres-Überleben der TAVI-Patienten mit beziehungsweise ohne Vorliegen von schwerem PPM verzeichnet werden (214). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich allerdings auch bei Patienten, die einen chirurgischen Klappenersatz erhielten (214). Beide Gruppen zusammengefasst zeigten jedoch einen Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten ohne PPM beziehungsweise mit schwerem PPM (214).

Die vorgestellten Daten zeigen, dass PPM bei TAVI aufgrund der guten hämodynamischen Ergebnisse im Vergleich zum chirurgischen AKE möglicherweise eine geringere Relevanz hat. Dies reflektieren auch die Ergebnisse dieses Patientenkollektivs mit einer niedrigen Inzidenz von PPM. Jedoch ist zu beachten, dass für Patienten mit einem kleinen Aortenannulus, im Vergleich zu Patienten mit großem Annulus, ein höheres Risiko für das Auftreten von PPM besteht (100, 211).

Dayan et al. betrachteten PPM bei Patienten nach AKE, der Großteil von ihnen erhielt jedoch einen chirurgischen AKE und die Minderheit eine TAVI (212). Die Autoren konnten einen negativen Einfluss auf die Langzeitmortalität nachweisen (212). Als weitere Prädiktoren für das Auftreten von PPM identifizierten sie das Alter, weibliches Geschlecht, Hypertension, eine große Körperoberfläche und die Verwendung einer Bioprothese (212). Das durchschnittliche Patientenalter in diesem Register betrug 80,7 Jahren, bei 83% der Patienten lag eine Hypertension vor. Außerdem wurden Bioprothesen verwendet und die Körperoberfläche der Patienten in dieser Arbeit ergab durchschnittlich $2,0 \pm 0,2 \text{ m}^2$. Diese Faktoren zählen laut Dayan et al. zu den Prädiktoren für das Auftreten von PPM (212).

Der Großteil der Patienten war männlich, außerdem wurden in dieser Arbeit speziell Patienten mit einem großen Annulus (CT: $27,7 \pm 1,5$ mm) betrachtet, deren Risiko für das Auftreten von PPM generell geringer ist (100, 211, 212). Es ist davon auszugehen, dass der Annulusdurchmesser einen größeren Einfluss hatte als die prädiktiven Faktoren, da ein schweres PPM nur bei 2,2% der Patienten auftrat. Anhand des Auftretens von PPM zeigt sich, dass es wichtig ist, eine Variabilität an Klappenprothesen unterschiedlicher Größe zur Verfügung zu haben.

4.4 Anwendungsergebnisse aus der klinischen Realität

Die durchaus sehr positiven Ergebnisse aus der CoreValve Evolut R® Zulassungsstudie wurden in den Unterkapiteln von 4.3 bereits vorgestellt (77). Dieses Kapitel strebt daher einen Vergleich mit anderen klinischen Daten und eine Einordnung an.

Es liegen klinische Daten für die CoreValve Evolut R® 34 mm aus dem Implantationsregister U.K. und Irland vor (215). Dieses Register führt Daten mit dem Outcome, gemessen anhand der VARC-2-Kriterien. Insgesamt wurden 217 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 79,5 Jahren und einem intermediären Risiko (STS-Score von 5,2%) eingeschlossen. Harnath et al. veröffentlichten ebenfalls Ergebnisse der Anwendung der CoreValve Evolut R® 34 mm (216). Hier wurde eine Anzahl von n=124 Patienten mit dem durchschnittlichen Alter von 81,3 Jahren und einem STS-Score von 5,2% untersucht (216). In beiden Arbeiten waren, wie in dieser Arbeit auch, mit großer Mehrheit männliche Patienten vertreten (Implantationsregister U.K. und Irland = 95,4%, Harnath et al. = 89,5%), (215, 216). Des Weiteren wurde ein Studie mit ähnlich positiven Ergebnissen, jedoch einer Patientenzahl von lediglich n=25 veröffentlicht. Die Anzahl der Schrittmacherimplantationen lag bei 28,5%. Aufgrund der zu geringen Stichprobe soll diese Studie allerdings nicht weiter betrachtet werden (217). Die Ergebnisse bezüglich der Hämodynamik zeigen in allen Studien, einschließlich dieser Arbeit und auch der CoreValve Evolut R® Zulassungsstudie, sehr gute und vergleichbare Ergebnisse mit niedrigen MPG und auch einer großen AÖF (77). Auch bezüglich der Sicherheit, Mortalität und der Schlaganfallrate sind die Ergebnisse ähnlich und sprechen für eine sichere Anwendung des Modells (77). In den Daten dieses Registers liegt die Rate erfolgreicher Klappenimplantationen bei 92,1%. Im Vergleich dazu finden sich in der CoreValve Evolut R® Zulassungsstudie nur 78,6% und im Implantationsregister U.K. und Irland 79,7% erfolgreiche Implantationen (77, 215). Der häufigste Grund für eine nicht erfolgreiche Implantation in der CoreValve Evolut R® Zulassungsstudie für die kleineren Klappengrößen war ein PPM bei 16% der Patienten (77). Von fünf der insgesamt 60 Patienten waren die erforderlichen Daten zur Beurteilung eines PPM nicht verfügbar. Im Implantationsregister U.K. und Irland waren die Gründe, weshalb keine erfolgreiche Implantation eingetreten ist, bei 7,8% das Auftreten von PPM (215). Weitere

Ursachen, die eine erfolgreiche Implantation verhinderten, waren beispielsweise eine Klappenmigration oder auch die fehlende Positionierbarkeit der Klappe auf Grund von Komplikationen des Zugangsweges oder fehlender Verankerung der Prothese im Bereich eines aortalen Homografts (215). Ein Anteil von 1,8% der Patienten benötigte eine zweite Klappe (215). In diesem Register wurde mit 4% eine höhere Anzahl an Implantationen von zweiten Klappen verzeichnet, die dazu führten, dass kein Erfolg verzeichnet werden konnte. Gründe hierfür waren hauptsächlich moderate bis schwere AI durch PVL aufgrund von starken Kalzifikationen der Klappensegel oder des LVOT sowie Zerstörung der Klappensegel durch das Vordehnen. Ein Umstieg auf das chirurgische Verfahren wurde in einem Fall nötig, da die Klappe in den LVOT dislozierte und dies zu einer starken AI führte. Gründe für diese Diskrepanz könnten durch einen unterschiedlichen Schweregrad der Kalzifikationen der Patientenkollektive erklärt werden, die beispielsweise anhand des Agatston-Score gemessen werden können und die Anwendung und Etablierung der Prothese beeinflusst (218). Diese These ist in diesem Fall nicht weiter belegbar, da der Agatston-Score dieser Studienpopulation zum Vergleich nicht vorliegt.

Der Endpunkt, der die frühzeitige Sicherheit beschreibt, trat in diesem Datensatz bei 10,9% der Patienten ein, bei den kleineren Größen wurde der Endpunkt bei 13,3% der Patienten verzeichnet.

Es gibt bereits erste Ergebnisse des Nachfolgers der CoreValve Evolut R®, der CoreValve Evolut PRO® (219), eine SEV der dritten Generation. Diese Klappe existiert in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm (219). Eine zusätzliche äußere Schicht um den Stent der CoreValve Evolut PRO® soll für eine verbesserte Abdichtung zwischen nativer Klappe und Klappenprothese sorgen, um dem Auftreten von PVL entgegenzuwirken (219). Forrest et al. veröffentlichten in einer Studie mit 60 Patienten erste 30-Tages Daten (219). Die hämodynamischen Parameter sind ähnlich zu den Ergebnissen dieser Arbeit, es wurde ein MPG von $6,4 \pm 2,1$ mmHg (hier $7,6 \pm 3,2$ mmHg) und eine AÖF von $2,0 \pm 0,5$ cm² (hier $2,0 \pm 0,4$ cm²) gemessen (219). Die Schlaganfallrate von 1,7% ist niedriger, im Vergleich zu einer mit 3% fast doppelt so hohen Rate an ischämischen Schlaganfällen, die in diesem Patientenkollektiv beobachtet wurde (219). Allerdings ist zu beachten, dass von diesen 3% nur ein Patient eine einschränkende Behinderung entwickelte. Ebenfalls sind die Mortalitätsraten der CoreValve Evolut PRO® mit 1,7% und der CoreValve Evolut R® 34 mm mit 2% vergleichbar (219). Kein beziehungsweise mildes Vorliegen von PVL konnte bei 72% der Patienten dokumentiert werden, mittlere oder schwere PVL kamen nicht vor (219). In dieser Arbeit zeigten 4% eine mittlere und 1% eine schwere AI. Die Schrittmacher-Implantationsrate betrug 11,8%, im Vergleich zu 18,7% in dieser Arbeit (219). Die geringe Rate weist darauf hin, dass es durch die verbesserte Abdichtung nicht zu einer Verstärkung der radialen Kraft und somit vermehrtem Druck auf das Reizleitungssystem kommt (219).

Die Neuerungen scheinen positiven Einfluss auf die Sicherheit und Effektivität der CoreValve Evolut PRO® zu haben, weitere Gründe für die vielversprechenden Ergebnisse können die wachsende Erfahrung im Bereich der TAVI generell sein sowie speziell die vermehrte Praxiserfahrung in der Anwendung und im Umgang mit den einzelnen Produkten (219).

4.5 Limitationen

Die Datenerhebung dieser Arbeit fand retrospektiv statt. Durch die relativ geringe Fallzahl von n=101 besteht die Möglichkeit, dass bestimmte Komplikationen oder Gefahren nicht gezeigt werden konnten. Des Weiteren erfolgte die Erhebung der Daten der unterschiedlichen Zentren nicht über ein Zentrallabor, daraus resultiert eine gewisse Heterogenität der Daten.

Die VARC-1-Kriterien zur einheitlichen Beurteilung der Sicherheit und Effektivität wurden 2011 veröffentlicht (107). 2013 erfolgte die aktualisierte Version, die VARC-2-Kriterien (71). Alle Zentren, auf denen die Daten dieser Arbeit basieren, haben die VARC-2-Kriterien konsequent angewandt. Es erfolgt jedoch nicht in allen Arbeiten, die zum Vergleich herangezogen werden, eine einheitliche Anwendung der VARC-Kriterien zur Evaluation des Ergebnisses, daher ist ein Vergleich nur eingeschränkt möglich (220). Es liegen keine Langzeit-Ergebnisse vor, nur 30-Tages Daten. Eine Echokardiographie nach 30 Tagen wurde nicht durchgeführt und bei der postoperativen Echokardiographie sind die Ergebnisse teilweise nicht vollständig dokumentiert. Es ist keine andere Klappe auf dem Markt verfügbar, die für einen Annulus-Durchmesser bis zu 30 mm zugelassen ist. Daher ist nur ein Vergleich mit Klappen, die für andere Größen zugelassen sind, möglich.

5 Zusammenfassung

Obwohl der Anteil an der Weltbevölkerung in Europa tendenziell abnehmen wird, bringt der demographische Wandel mit sich, dass die Lebenserwartung der Bevölkerung in der westlichen Welt stetig steigt (5, 221). Dieser epidemiologische Übergang beinhaltet auch eine Verschiebung der Todesursachen von Infektionskrankheiten hin zu degenerativen Erkrankungen wie der AS, deren Prävalenz mit zunehmendem Alter ansteigt und die mit reduzierter Lebenserwartung assoziiert ist (5). Die kalzifizierende AS zählt zu den häufigsten erworbenen Klappenerkrankungen in den westlichen Ländern (222). Ihre Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, ein Ersatz der Aortenklappe stellt die einzige kausale Therapieoption dar (25). Seit einigen Jahren gilt die TAVI als Standardverfahren für Patienten mit schwerer, symptomatischer AS und hohem oder intermediärem Eingriffsrisiko (25). Trotz der Vorteile, die der minimalinvasive Eingriff mit sich bringt, wird für Patienten mit niedrigem Eingriffsrisiko nach wie vor der chirurgische AKE empfohlen (25). Die Evolution der ersten Klappengeneration sollte den klassischen Problemen der TAVI wie paravalvuläre Leckage, Schrittmacher-Implantation, dem Auftreten von Schlaganfällen und Blutungskomplikationen, entgegenwirken (144). Mit dem Erscheinen der CoreValve Evolut R® 34 mm, die zur größten SEV der zweiten Generation zählt, sollte diesen Problemen begegnet werden und auch Patienten mit einem Annulusdurchmesser >29,5 mm eine Behandlungsoption mittels TAVI ermöglichen (25, 76, 84, 87). Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität der CoreValve Evolut R® 34 mm, die die CE-Kennzeichnung im Januar 2017 erhalten hat und das derzeit größte erhältliche Implantat für TAVI-Patienten mit einem Annulusdurchmesser bis 30 mm darstellt. Die Studienpopulation setzt sich zusammen aus den ersten 101 Patienten, die eine CoreValve Evolut R® 34 mm Klappe an den teilnehmenden Zentren erhalten haben. Es wurden retrospektiv Daten zum Erfolg der Prozedur, zu Sterblichkeit, Schlaganfall, Myokardinfarkt, Blutungskomplikationen, Überleitungsstörungen, Arrhythmien und Klappen(dys)funktion erhoben. Primäre Zielgrößen sind die VARC-2-Kriterien sowie echokardiographische Daten vor- und nach TAVI (71). Für alle Patienten galt ein Nachbeobachtungszeitraum von 30 Tagen. Auf Grund der explorativen Anlage dieser Arbeit, ohne eigene Kontrollgruppe, werden qualitative Vergleiche zu bereits publizierten Daten durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen, dass die CoreValve Evolut R® 34 mm, als zweite Generation der SEV, eine sichere und effektive Behandlungsmethode für Patienten mit AS, und einem Annulusdurchmesser von 26 mm bis 30 mm bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil darstellt. Es konnten im Vergleich zu anderen aktuellen Klappen-Modellen positive Ergebnisse in Hinblick auf hämodynamische Eigenschaften mit einer großen AÖF von $2,0 \pm 0,4$ cm² sowie einem niedrigem MPG von $7,6 \pm 3,2$ mmHg, geringen Komplikationen wie PVL, Schrittmacher-Implantationen und Blutungsereignissen gezeigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Ziemer G, Haverich A, Herausgeber. Herzchirurgie: die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. 3., völlig neu bearb. Aufl. Berlin: Springer Medizin; 2010. 888 S.
2. Piazza Nicoló, de Jaegere Peter, Schultz Carl, Becker Anton E., Serruys Patrick W., Anderson Robert H. Anatomy of the Aortic Valvar Complex and Its Implications for Transcatheter Implantation of the Aortic Valve. *Circ Cardiovasc Interv.* 1. August 2008;1(1):74–81.
3. Lindman BR, Clavel M-A, Mathieu P, Iung B, Lancellotti P, Otto CM, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primer.* 3. März 2016;2:16006.
4. Pschyrembel Online | Taschenklappen. <https://www.pschyrembel.de/Taschenklappen/KOKR6>
5. Osnabrugge RLJ, Mylotte D, Head SJ, Van Mieghem NM, Nkomo VT, LeReun CM, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol.* 10. September 2013;62(11):1002–12.
6. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1. März 2017;18(3):254–75.
7. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* Juli 2003;24(13):1231–43.
8. Siu SC, Silversides CK. Bicuspid Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol.* 22. Juni 2010;55(25):2789–800.
9. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med.* 24. August 2017;377(8):713–22.
10. Rajamannan NM, Evans FJ, Aikawa E, Grande-Allen KJ, Demer LL, Heistad DD, et al. Calcific Aortic Valve Disease: Not Simply a Degenerative Process A Review and Agenda for Research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. *Circulation.* 18. Oktober 2011;124(16):1783–91.
11. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 21. Juni 2005;111(24):3316–26.
12. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O’Brien KD. Characterization of the early lesion of „degenerative“ valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* August 1994;90(2):844–53.
13. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* 15. Oktober 2005;568(Pt 2):357–69.

14. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific Aortic Stenosis: A Disease of the Valve and the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 6. November 2012;60(19):1854–63.
15. Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 20. März 2001;103(11):1522–8.
16. Rush CM, Govan BL, Sikder S, Williams NL, Ketheesan N. Animal Models to Investigate the Pathogenesis of Rheumatic Heart Disease. *Front Pediatr*. 4. November 2014;2.
17. Guilherme L, Kalil J. Rheumatic Heart Disease: Molecules Involved in Valve Tissue Inflammation Leading to the Autoimmune Process and Anti-S. pyogenes Vaccine. *Front Immunol*. 2013;4.
18. Frank S, Johnson A, Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J*. Januar 1973;35(1):41–6.
19. Herold G, Herausgeber. *Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 S.
20. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From Left Ventricular Hypertrophy to Dysfunction and Failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2016;80(3):555–64.
21. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, Ariff B, Pennell DJ, Sheridan DJ, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. *Circulation*. 29. Januar 2002;105(4):470–6.
22. Mizrachi EM, Sitammagari KK. Cardiac Syncope. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 .
23. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O'Connor K, Dulgheru R, Rosca M, et al. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation*. 14. August 2012;126(7):851–9.
24. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Herausgeber. *Harrisons Innere Medizin: Deutsche Ausgabe 3 Bände inklusive Registerband und Online-Zugang*. 18. Aufl. 3899 S.
25. Falk V, Baumgartner H, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2017;52(4).
26. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, et al. *Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie*. *Clin Res Cardiol Suppl*. April 2009;4(S1):3–51.
27. Hagendorff A, Stöbe S. *Basiswissen Echokardiografie: „Ars echocardiographica“ - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. 1. Auflage. München: Elsevier; 2017. 379 S.
28. Böhmeke T, Schmidt A. *Checkliste Echokardiographie: 13 Tabellen*. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2008. 231 S. (Checklisten der aktuellen Medizin).
29. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):53.

30. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 10. Juni 2014;129(23):2440–92.
31. Clavel M-A, Magne J, Pibarot P. Low-gradient aortic stenosis. *Eur Heart J*. 07 2016;37(34):2645–57.
32. Lapp H, Krakau I. *Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken ; 87 Tabellen*. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010. 429 S.
33. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J*. April 1988;9 Suppl E:57–64.
34. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged > or =80 years. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. November 2006;30(5):722–7.
35. Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. Juli 1968;38(1 Suppl):61–7.
36. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 02 2018;72(14):e91–220.
37. Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, et al. Sudden Death in Patients With Severe Aortic Stenosis: Observations From the CURRENT AS Registry. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 18. Mai 2018;7(11).
38. Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dezember 1960;40:744–62.
39. Cribier A, Saoudi N, Berland J, Savin T, Rocha P, Letac B. PERCUTANEOUS TRANSLUMINAL VALVULOPLASTY OF ACQUIRED AORTIC STENOSIS IN ELDERLY PATIENTS: AN ALTERNATIVE TO VALVE REPLACEMENT? *The Lancet*. 11. Januar 1986;327(8472):63–7.
40. Block PC, Palacios IF. Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly. *Am J Cardiol*. 1. Oktober 1988;62(10 Pt 1):760–3.
41. Agarwal A, Kini AS, Attanti S, Lee PC, Ashtiani R, Steinheimer AM, et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol*. 1. Januar 2005;95(1):43–7.
42. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation*. 10. Dezember 2002;106(24):3006–8.
43. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med*. 21. Oktober 2010;363(17):1597–607.

44. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med.* 9. Juni 2011;364(23):2187–98.
45. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, Tuzcu EM, Svensson LG, Kodali S, et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 20. Juni 2015;385(9986):2485–91.
46. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 28 2016;374(17):1609–20.
47. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 06 2017;376(14):1321–31.
48. Webb JG, Doshi D, Mack MJ, Makkar R, Smith CR, Pichard AD, et al. A Randomized Evaluation of the SAPIEN XT Transcatheter Heart Valve System in Patients With Aortic Stenosis Who Are Not Candidates for Surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 21. Dezember 2015;8(14):1797–806.
49. Clayton B, Morgan-Hughes G, Roobottom C. Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. *Br J Radiol.* Januar 2014;87(1033).
50. Blanke P, Schoepf UJ, Leipsic JA. CT in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Radiology.* 1. Dezember 2013;269(3):650–69.
51. Yamamoto M, Meguro K, Mouillet G, Bergoend E, Monin J-L, Lim P, et al. Effect of local anesthetic management with conscious sedation in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol.* 1. Januar 2013;111(1):94–9.
52. Dehédin B, Guinot P-G, Ibrahim H, Allou N, Provenchère S, Dilly M-P, et al. Anesthesia and peri-operative management of patients who undergo transfemoral transcatheter aortic valve implantation: an observational study of general versus local/regional anesthesia in 125 consecutive patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Dezember 2011;25(6):1036–43.
53. Gilard M, Eltchaninoff H, Lung B, Donzeau-Gouge P, Chevreul K, Fajadet J, et al. Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. *N Engl J Med.* 3. Mai 2012;366(18):1705–15.
54. Holmes DR, Brennan JM, Rumsfeld JS, Dai D, O'Brien SM, Vemulapalli S, et al. Clinical outcomes at 1 year following transcatheter aortic valve replacement. *JAMA.* 10. März 2015;313(10):1019–28.
55. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med.* 3. Mai 2012;366(18):1686–95.
56. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 14 2016;37(47):3503–12.

57. Toggweiler S, Webb J. Challenges in transcatheter aortic valve implantation. *Swiss Med Wkly*. 17. Dezember 2012;142(5152).
58. Siontis GCM, Jüni P, Pilgrim T, Stortecky S, Büllsfeld L, Meier B, et al. Predictors of permanent pacemaker implantation in patients with severe aortic stenosis undergoing TAVR: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 15. Juli 2014;64(2):129–40.
59. EuroIntervention Predictors of pacemaker implantation with a self-expanding repositionable transcatheter aortic valve. https://www.pcronline.com/eurointervention/AbstractsEuroPCR2016_issue/abstracts-europcr-2016/Euro16A-OP0454/predictors-of-pacemaker-implantation-with-a-self-expanding-repositionable-transcatheter-aortic-valve.html
60. McDonnell KMW, Shepard RK. Conduction disorders after transcatheter aortic valve implantation: a focused review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. August 2013;15(4):488–96.
61. Fadahunsi OO, Olowoyeye A, Ukaigwe A, Li Z, Vora AN, Vemulapalli S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of Permanent Pacemaker Implantation Following Transcatheter Aortic Valve Replacement: Analysis From the U.S. Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology TVT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 14. November 2016;9(21):2189–99.
62. Elder DH, Lang CC, Choy AM. Pacing-induced heart disease: understanding the pathophysiology and improving outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 1. Juli 2011;9(7):877–86.
63. Urena M, Webb JG, Tamburino C, Muñoz-García AJ, Cheema A, Dager AE, et al. Permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: impact on late clinical outcomes and left ventricular function. *Circulation*. 18. März 2014;129(11):1233–43.
64. Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 25. Januar 2011;123(3):299–308.
65. Vasa-Nicotera M, Sinning J-M, Chin D, Lim TK, Spyt T, Jilaihawi H, et al. Impact of paravalvular leakage on outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. August 2012;5(8):858–65.
66. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 14. Februar 2015;36(7):449–56.
67. Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Impact of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation on survival. *Int J Cardiol*. 15. Oktober 2016;221:46–51.
68. Détaint D, Lepage L, Himbert D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Lung B, et al. Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus discongruence. *JACC Cardiovasc Interv*. September 2009;2(9):821–7.
69. Généreux P, Head SJ, Hahn R, Daneault B, Kodali S, Williams MR, et al. Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. *J Am Coll Cardiol*. 19. März 2013;61(11):1125–36.

70. Omran H, Schmidt H, Hackenbroch M, Illien S, Bernhardt P, von der Recke G, et al. Silent and apparent cerebral embolism after retrograde catheterisation of the aortic valve in valvular stenosis: a prospective, randomised study. *Lancet Lond Engl*. 12. April 2003;361(9365):1241–6.
71. Kappetein AP, Head SJ, Génèreux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document (VARC-2). *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. November 2012;42(5):S45–60.
72. Toggweiler S, Gurvitch R, Leipsic J, Wood DA, Willson AB, Binder RK, et al. Percutaneous aortic valve replacement: vascular outcomes with a fully percutaneous procedure. *J Am Coll Cardiol*. 10. Januar 2012;59(2):113–8.
73. Mahtta D, Elgendy IY, Bavry AA. From CoreValve to Evolut PRO: Reviewing the Journey of Self-Expanding Transcatheter Aortic Valves. *Cardiol Ther*. Dezember 2017 ;6(2):183–92.
74. Mohammed A-W, John J, Gert R. Transfemoral TAVI devices: design overview and clinical outcomes. *Eurointervention J Eurointervention J*. 17. September 2015;11(Supplement W).
75. Ribeiro HB, Urena M, Allende R, Amat-Santos IJ, Rodés-Cabau J. Balloon-Expandable Prostheses for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Prog Cardiovasc Dis*. 1. Mai 2014;56(6):583–95.
76. Lennart VG, Didier T, Azeem L, Carmelo S, Ganesh M, Helge M, et al. TAVI with current CE-marked devices: strategies for optimal sizing and valve delivery. *Eurointervention J Eurointervention J*. 18. September 2016;12(Supplement Y).
77. Manoharan G, Walton AS, Brecker SJ, Pasupati S, Blackman DJ, Qiao H, et al. Treatment of Symptomatic Severe Aortic Stenosis With a Novel Resheathable Supra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve System. *JACC Cardiovasc Interv*. 24. August 2015;8(10):1359–67.
78. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E. Next-Generation Transcatheter Heart Valves: Current Trials in Europe and the USA. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(2):9–12.
79. Webb JG, Binder RK. Transcatheter aortic valve implantation: The evolution of prostheses, delivery systems and approaches. *Arch Cardiovasc Dis*. 1. März 2012;105(3):153–9.
80. Popma JJ, Adams DH, Reardon MJ, Yakubov SJ, Kleiman NS, Heimansohn D, et al. Transcatheter aortic valve replacement using a self-expanding bioprosthesis in patients with severe aortic stenosis at extreme risk for surgery. *J Am Coll Cardiol*. 20. Mai 2014;63(19):1972–81.
81. Popma JJ, Reardon MJ, Khabbaz K, Harrison JK, Hughes GC, Kodali S, et al. Early Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Self-Expanding Bioprosthesis in Patients With Severe Aortic Stenosis Who Are Suboptimal for Surgery: Results of the Evolut R U.S. Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 13 2017;10(3):268–75.
82. Jan-Malte S, Nikos W, Georg N, Eberhard G. Medtronic CoreValve Evolut R with EnVeo R. *Eurointervention J Eurointervention J*. 15. September 2013;9(Supplement S).
83. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E. Medtronic CoreValve Evolut valve. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. September 2012;8 Suppl Q:Q94–96.
84. P130021S058d.pdf. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf13/P130021S058d.pdf

85. Amanda. Medtronic receives CE mark for 34mm size CoreValve Evolut R. *Cardiovascular News*. 2017 [zitiert 22. März 2018].
86. P140031c.pdf. https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/P140031c.pdf
87. DHB19_Herzbericht_2019.pdf. https://www.herzstiftung.de/system/files/2020-11/DHB19_Herzbericht_2019.pdf
88. Kalra SS, Firoozi S, Yeh J, Blackman DJ, Rashid S, Davies S, et al. Initial Experience of a Second-Generation Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve: The UK & Ireland Evolut R Implanters' Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 13. Februar 2017;10(3):276–82.
89. Blanke P, Pibarot P, Hahn R, Weissman N, Kodali S, Thourani V, et al. Computed Tomography–Based Oversizing Degrees and Incidence of Paravalvular Regurgitation of a New Generation Transcatheter Heart Valve. *JACC Cardiovasc Interv*. 24. April 2017;10(8):810–20.
90. Tops LF, Wood DA, Delgado V, Schuijf JD, Mayo JR, Pasupati S, et al. Noninvasive evaluation of the aortic root with multislice computed tomography implications for transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Imaging*. Mai 2008;1(3):321–30.
91. Leipsic J, Gurvitch R, LaBounty TM, Min JK, Wood D, Johnson M, et al. Multidetector Computed Tomography in Transcatheter Aortic Valve Implantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1. April 2011;4(4):416–29.
92. Popma JJ, Gleason TG, Yakubov SJ, Harrison JK, Forrest JK, Maini B, et al. Relationship of Annular Sizing Using Multidetector Computed Tomographic Imaging and Clinical Outcomes After Self-Expanding CoreValve Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv*. Juli 2016;9(7).
93. Schultz CJ, Moelker A, Piazza N, Tzikas A, Otten A, Nuis RJ, et al. Three dimensional evaluation of the aortic annulus using multislice computer tomography: are manufacturer's guidelines for sizing for percutaneous aortic valve replacement helpful? *Eur Heart J*. April 2010;31(7):849–56.
94. Schuhbaeck A, Weingartner C, Arnold M, Schmid J, Pflederer T, Marwan M, et al. Aortic annulus eccentricity before and after transcatheter aortic valve implantation: Comparison of balloon-expandable and self-expanding prostheses. *Eur J Radiol*. 1. Juli 2015;84(7):1242–8.
95. Sinning J-M, Vasa-Nicotera M, Chin D, Hammerstingl C, Ghanem A, Bence J, et al. Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2. Juli 2013;62(1):11–20.
96. Wong DTL, Bertaso AG, Liew GYH, Thomson VS, Cunnington MS, Richardson JD, et al. Relationship of aortic annular eccentricity and paravalvular regurgitation post transcatheter aortic valve implantation with CoreValve. *J Invasive Cardiol*. April 2013;25(4):190–5.
97. Sinning J-M, Werner N, Nickenig G, Grube E. Challenges in transcatheter valve treatment: aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 10. September 2013;9 Suppl:S72-76.
98. Rahimtoola SH. The problem of valve prosthesis-patient mismatch. *Circulation*. Juli 1978;58(1):20–4.

99. Morita S. Aortic valve replacement and prosthesis-patient mismatch in the era of trans-catheter aortic valve implantation. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* August 2016;64(8):435–40.
100. Pibarot P, Weissman NJ, Stewart WJ, Hahn RT, Lindman BR, McAndrew T, et al. Incidence and sequelae of prosthesis-patient mismatch in transcatheter versus surgical valve replacement in high-risk patients with severe aortic stenosis: a PARTNER trial cohort--a analysis. *J Am Coll Cardiol.* 30. September 2014;64(13):1323–34.
101. Pibarot P, Dumesnil JG. The relevance of prosthesis-patient mismatch after aortic valve replacement. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* Dezember 2008;5(12):764–5.
102. Pibarot P, Dumesnil JG. Hemodynamic and clinical impact of prosthesis-patient mismatch in the aortic valve position and its prevention. *J Am Coll Cardiol.* Oktober 2000;36(4):1131–41.
103. Pibarot P, Magne J, Leipsic J, Côté N, Blanke P, Thourani VH, et al. Imaging for Predicting and Assessing Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(1):149–62.
104. Willson AB, Webb JG, Labounty TM, Achenbach S, Moss R, Wheeler M, et al. 3-dimensional aortic annular assessment by multidetector computed tomography predicts moderate or severe paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol.* 3. April 2012;59(14):1287–94.
105. Martin C, Sun W. Transcatheter valve underexpansion limits leaflet durability: implications for valve-in-valve procedures. *Ann Biomed Eng.* Februar 2017;45(2):394–404.
106. Yang T-H, Webb JG, Blanke P, Dvir D, Hansson NC, Nørgaard BL, et al. Incidence and severity of paravalvular aortic regurgitation with multidetector computed tomography nominal area oversizing or undersizing after transcatheter heart valve replacement with the Sapien 3: a comparison with the Sapien XT. *JACC Cardiovasc Interv.* März 2015;8(3):462–71.
107. Leon MB, Piazza N, Nikolsky E, Blackstone EH, Cutlip DE, Kappetein AP, et al. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. *Eur Heart J.* Januar 2011;32(2):205–17.
108. Kuck K-H, Eggebrecht H, Elsässer A, Hamm C, Haude M, Ince H, et al. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI): Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe.* Oktober 2016;10(5):282–300.
109. Berechnung der Körperoberfläche (KOF) | LADR | Wir leben Labor. <https://ladr.de/service/rechenprogramme/kof>
110. Cannon CP, Brindis RG, Chaitman BR, Cohen DJ, Cross JT, Drozda JP, et al. 2013 ACCF/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes and coronary artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on clinical data standards (writing committee to develop acute coronary syndromes and coronary artery disease clinical data standards). *J Am Coll Cardiol.* 5. März 2013;61(9):992–1025.

111. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 11. Juli 2017;70(2):252–89.
112. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med*. 16. März 1999;130(6):461.
113. Ferguson TB, Dziuban SW, Edwards FH, Eiken MC, Shroyer ALW, Pairolero PC, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. *Ann Thorac Surg*. 1. März 2000;69(3):680–91.
114. Winkley Shroyer AL, Bakaeen F, Shahian DM, Carr BM, Prager RL, Jacobs JP, et al. The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database: The Driving Force for Improvement in Cardiac Surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1. Juni 2015;27(2):144–51.
115. The STS cardiac surgery national database: An update - ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00349759500288V>
116. Shahian DM, He X, Jacobs JP, Rankin JS, Welke KF, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons Isolated Aortic Valve Replacement (AVR) Composite Score: a report of the STS Quality Measurement Task Force. *Ann Thorac Surg*. Dezember 2012;94(6):2166–71.
117. Online STS Risk Calculator. <http://riskcalc.sts.org/stswebriskcalc/#/>
118. Balan P, Zhao Y, Johnson S, Arain S, Dhoble A, Estrera A, et al. The Society of Thoracic Surgery Risk Score as a Predictor of 30-Day Mortality in Transcatheter vs Surgical Aortic Valve Replacement: A Single-Center Experience and its Implications for the Development of a TAVR Risk-Prediction Model. *J Invasive Cardiol*. März 2017;29(3):109–14.
119. euroSCORE interactive calculator (standard and logistic regression) ENGLISH V1.8. <http://www.euroscore.org/calcold.html>
120. Roques F. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. Mai 2003;24(9):882.
121. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999 Jun. http://euroscore.org/eur_j_cardiothorac_surg_1999_jun.htm
122. Roques F, Nashef SAM, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Thorac Surg*. 1999;8.
123. New EuroSCORE II (2011). <http://www.euroscore.org/calc.html>
124. Risikoadjustierung in der Herzchirurgie, <http://info.bqs-online.de/outcome/MKL/Risiko.pdf>. :4.
125. Siregar S, Groenwold RHH, de Heer F, Bots ML, van der Graaf Y, van Herwerden LA. Performance of the original EuroSCORE. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. April 2012;41(4):746–54.
126. Guida P, Mastro F, Scarscia G, Whitlock R, Paparella D. Performance of the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II: a meta-analysis of 22 studies involving 145,592 cardiac surgery procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Dezember 2014;148(6):3049-3057.e1.

127. Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Variation among cardiovascular risk calculators in relative risk increases with identical risk factor increases. *BMC Res Notes*. 7. September 2015;8:417.
128. Esser U. Qualitätskriterien zur Durchführung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (TAVI) – Aktualisierung des Positionspapiers der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie <https://leitlinien.dgk.org/2016/qualitaetskriterien-zur-durchfuehrung-der-kathetergestuetzten-aortklappenimplantation-tavi-aktualisierung-des-positionspapiers-der-deutschen-gesellschaft-fuer-kardiologie/>
129. Esser U. Indikationen zur invasiven Koronardiagnostik und Revaskularisation: Positionspapier der DGK. <https://leitlinien.dgk.org/2017/indikationen-zur-invasiven-koronardiagnostik-und-revaskularisation-positionspapier/>
130. Husser O, Holzamer A, Resch M, Endemann DH, Nunez J, Bodi V, et al. Prosthesis sizing for transcatheter aortic valve implantation--comparison of three dimensional transesophageal echocardiography with multislice computed tomography. *Int J Cardiol*. 9. Oktober 2013;168(4):3431–8.
131. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. *Clin Res Cardiol*. August 2008;97(8):475–512.
132. Garcia D, Kadem L. What Do You Mean by Aortic Valve Area: Geometric Orifice Area, Effective Orifice Area, or Gorlin Area? *J Heart Valve Dis*. 2006;15(5):8.
133. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertensionThe Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 1. Januar 2016;37(1):67–119.
134. Rodés-Cabau J, Dauerman HL, Cohen MG, Mehran R, Small EM, Smyth SS, et al. Antithrombotic Treatment in Transcatheter Aortic Valve Implantation: Insights for Cerebrovascular and Bleeding Events. *J Am Coll Cardiol*. 24. Dezember 2013;62(25):2349–59.
135. Holmes DR, Mack MJ, Kaul S, Agnihotri A, Alexander KP, Bailey SR, et al. 2012 ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus Document on Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 27. März 2012;59(13):1200–54.
136. Nuis R-J, Van Mieghem NM, Schultz CJ, Tzikas A, Van der Boon RM, Maugenest A-M, et al. Timing and potential mechanisms of new conduction abnormalities during the implantation of the Medtronic CoreValve System in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J*. August 2011;32(16):2067–74.
137. Kacmaz K. Nutzen einer Ballon-Prädilatation bei TAVI fraglich. <https://dgk.org/pressemitteilungen/2018-jahrestagung/2018-jt-wiss-pm/nutzen-einer-ballon-praedilatation-bei-tavi-fraglich/>
138. Fefer Paul, Bogdan Andrada, Grossman Yoni, Berkovitch Anat, Brodov Yafim, Kuperstein Rafael, et al. Impact of Rapid Ventricular Pacing on Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Heart Assoc*. 17. Juli 2018;7(14):e009038.
139. Stortecky S, Buellfeld L, Wenaweser P, Windecker S. Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications. *Heart*. 1. November 2012;98(Suppl 4):iv52.

140. Hahn RT, Pibarot P, Webb J, Rodes-Cabau J, Herrmann HC, Williams M, et al. Outcomes with post-dilation following transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER I trial (placement of aortic transcatheter valve). *JACC Cardiovasc Interv.* Juli 2014;7(7):781–9.
141. Bagur R, Kwok CS, Nombela-Franco L, Ludman PF, de Belder MA, Sponga S, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Preimplantation Balloon Aortic Valvuloplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 13 2016;5(6).
142. Griese DP, Reents W, Diegeler A, Kerber S, Babin-Ebell J. Simple, effective and safe vascular access site closure with the double-ProGlide preclose technique in 162 patients receiving transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1. November 2013;82(5):E734-741.
143. KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
144. Athappan G, Gajulapalli RD, Tuzcu ME, Svensson LG, Kapadia SR. A systematic review on the safety of second-generation transcatheter aortic valves. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol.* 22. Januar 2016;11(9):1034–43.
145. Thyregod HGH, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol.* 26. Mai 2015;65(20):2184–94.
146. Bekeredjian R, Szabo G, Balaban Ü, Bleiziffer S, Bauer T, Ensminger S, et al. Patients at low surgical risk as defined by the Society of Thoracic Surgeons Score undergoing isolated interventional or surgical aortic valve implantation: in-hospital data and 1-year results from the German Aortic Valve Registry (GARY). *Eur Heart J.* 16. November 2018;
147. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2. Mai 2019;380(18):1695–705.
148. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Mumtaz M, Gada H, O’Hair D, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med.* 02 2019;380(18):1706–15.
149. Randomized Trial of TAVI vs. SAVR in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis at Intermediate Risk of Mortality - Full Text View - ClinicalTrials.gov]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03112980>
150. Comparison of Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Younger Low Surgical Risk Patients With Severe Aortic Stenosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825134>
151. Medtronic Cardiovascular. Transcatheter Aortic Valve Replacement With the Medtronic Transcatheter Aortic Valve Replacement System In Patients at Low Risk for Surgical Aortic Valve Replacement. clinicaltrials.gov; 2020 Okt. Report No.: NCT02701283.
152. Edwards Lifesciences. A Prospective, Randomized, Controlled, Multi-Center Study to Establish the Safety and Effectiveness of the SAPIEN 3 Transcatheter Heart Valve in Low Risk Patients

- Who Have Severe, Calcific, Aortic Stenosis Requiring Aortic Valve Replacement. *clinicaltrials.gov*; 2020 Mai. Report No.: NCT02675114. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675114>
153. Voigtländer L, Seiffert M. Expanding TAVI to Low and Intermediate Risk Patients. *Front Cardio-vasc Med*. 12. Juli 2018;5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6052659/>
 154. DZHK-Studie: DEDICATE-DZHK6: DZHK-Studie. <https://dedicate.dzhk.de/>
 155. Reinöhl J, Kaier K, Reinecke H, Schmoor C, Frankenstein L, Vach W, et al. Effect of Availability of Transcatheter Aortic-Valve Replacement on Clinical Practice. *N Engl J Med*. 17. Dezember 2015 ;373(25):2438–47.
 156. Gaede L, Blumenstein J, Liebetau C, Dörr O, Kim W-K, Nef H, et al. Outcome after transvascular transcatheter aortic valve implantation in 2016. *Eur Heart J*. 21. Februar 2018;39(8):667–75.
 157. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 24. Februar 2009;119(7):1034–48.
 158. Buellesfeld L, Stortecky S, Kalesan B, Gloekler S, Khattab AA, Nietlispach F, et al. Aortic root dimensions among patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. Januar 2013;6(1):72–83.
 159. Hamdan A, Barbash I, Schwammenthal E, Segev A, Kornowski R, Assali A, et al. Sex differences in aortic root and vascular anatomy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A computed-tomographic study. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. April 2017;11(2):87–96.
 160. Carlsson M, Andersson R, Bloch KM, Steding-Ehrenborg K, Mosén H, Stahlberg F, et al. Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 28. Juli 2012;14(1):51.
 161. Grube E, Van Mieghem NM, Bleiziffer S, Modine T, Bosmans J, Manoharan G, et al. Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. *J Am Coll Cardiol*. 15. August 2017;70(7):845–53.
 162. Darren M, Nicolo P. Patient selection for transcatheter or surgical intervention: the Heart Team TRUMPS the STS. *Eurointervention J*. 20. Dezember 2016;12(12).
 163. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 14. Juli 2015;66(2):113–21.
 164. Arora S, Misenheimer JA, Ramaraj R. Transcatheter Aortic Valve Replacement: Comprehensive Review and Present Status. *Tex Heart Inst J*. 1. Februar 2017;44(1):29–38.
 165. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 8. Mai 2014;370(19):1790–8.
 166. Deeb GM, Reardon MJ, Chetcuti S, Patel HJ, Grossman PM, Yakubov SJ, et al. 3-Year Outcomes in High-Risk Patients Who Underwent Surgical or Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 7. Juni 2016;67(22):2565–74.

167. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, et al. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(6).
168. Attizzani GF, Ohno Y, Latib A, Petronio AS, Giannini C, Etori F, et al. Acute and long-term (2-years) clinical outcomes of the CoreValve 31mm in large aortic annuli: A multicenter study. *Int J Cardiol.* 15. Januar 2017;227:543–9.
169. Thiele H, Kurz T, Feistritz H-J, Stachel G, Hartung P, Eitel I, et al. Comparison of newer generation self-expandable vs. balloon-expandable valves in transcatheter aortic valve implantation: the randomized SOLVE-TAVI trial. *Eur Heart J.* 12. Februar 2020;
170. Bax JJ, Delgado V, Bapat V, Baumgartner H, Collet JP, Erbel R, et al. Open issues in transcatheter aortic valve implantation. Part 2: procedural issues and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J.* 7. Oktober 2014;35(38):2639–54.
171. Aktug Ö, Dohmen G, Brehmer K, Koos R, Altiok E, Deserno V, et al. Incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation. *Int J Cardiol.* 20. September 2012;160(1):26–30.
172. Franzoni I, Latib A, Maisano F, Costopoulos C, Testa L, Figini F, et al. Comparison of incidence and predictors of left bundle branch block after transcatheter aortic valve implantation using the CoreValve versus the Edwards valve. *Am J Cardiol.* 15. August 2013;112(4):554–9.
173. Abdel-Wahab M, Mehilli J, Frerker C, Neumann F-J, Kurz T, Tölg R, et al. Comparison of Balloon-Expandable vs Self-expandable Valves in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement The CHOICE Randomized Clinical Trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 30. März 2014;311.
174. Ben-Shoshan J, Königstein M, Zahler D, Margolis G, Chorin E, Steinvil A, et al. Comparison of the Edwards SAPIEN S3 Versus Medtronic Evolut-R Devices for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol.* 15. Januar 2017;119(2):302–7.
175. Husser O, Kim W-K, Pellegrini C, Holzamer A, Walther T, Mayr PN, et al. Multicenter Comparison of Novel Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valves. *JACC Cardiovasc Interv.* Oktober 2017;10(20):2078–87.
176. Gensas CS, Caixeta A, Siqueira D, Carvalho LA, Sarmiento-Leite R, Mangione JA, et al. Predictors of permanent pacemaker requirement after transcatheter aortic valve implantation: insights from a Brazilian registry. *Int J Cardiol.* 1. August 2014;175(2):248–52.
177. Becker M, Blangy H, Folliguet T, Villemin T, Freysz L, Luc A, et al. Incidence, indications and predicting factors of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve implantation: A retrospective study. *Arch Cardiovasc Dis.* Oktober 2017;110(10):508–16.
178. Ando T, Takagi H, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Percutaneous Closure of Paravalvular Regurgitation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Systematic Review. *Clin Cardiol.* Oktober 2016;39(10):608–14.
179. Schewel D, Frerker C, Schewel J, Wohlmuth P, Meincke F, Thielsen T, et al. Clinical impact of paravalvular leaks on biomarkers and survival after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 15. Februar 2015;85(3):502–14.

180. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol.* 16. April 2013;61(15):1585–95.
181. Husser O, Pellegrini C, Kessler T, Burgdorf C, Thaller H, Mayr NP, et al. Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using a Novel Balloon-Expandable Transcatheter Heart Valve: A Single-Center Experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 21. Dezember 2015;8(14):1809–16.
182. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate-risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 21. Juli 2016;37(28):2252–62.
183. Stähli BE, Nguyen-Kim TDL, Gebhard C, Erhart L, Frauenfelder T, Tanner FC, et al. Prosthesis-Specific Predictors of Paravalvular Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Replacement: Impact of Calcification and Sizing on Balloon-Expandable versus Self-Expandable Transcatheter Heart Valves. *J Heart Valve Dis.* Januar 2015;24(1):10–21.
184. Abdel-Wahab M, Comberg T, Büttner HJ, El-Mawardy M, Chatani K, Gick M, et al. Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with balloon- and self-expandable prostheses: a pooled analysis from a 2-center experience. *JACC Cardiovasc Interv.* März 2014;7(3):284–92.
185. Rodés-Cabau J, Pibarot P, Suri RM, Kodali S, Thourani VH, Szeto WY, et al. Impact of Aortic Annulus Size on Valve Hemodynamics and Clinical Outcomes After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: Insights From the PARTNER Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* Oktober 2014;7(5):701–11.
186. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: definition, clinical impact, and prevention. *Heart Br Card Soc.* August 2006;92(8):1022–9.
187. Ng ACT, Delgado V, van der Kley F, Shanks M, van de Veire NRL, Bertini M, et al. Comparison of aortic root dimensions and geometries before and after transcatheter aortic valve implantation by 2- and 3-dimensional transesophageal echocardiography and multislice computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging.* Januar 2010;3(1):94–102.
188. Ferrante G, Pagnotta P, Petronio AS, Bedogni F, Brambilla N, Fiorina C, et al. Sex differences in postprocedural aortic regurgitation and mid-term mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014;84(2):264–71.
189. Buja P, Napodano M, Tamburino C, Petronio AS, Ettori F, Santoro G, et al. Comparison of Variables in Men Versus Women Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation for Severe Aortic Stenosis (from Italian Multicenter CoreValve Registry). *Am J Cardiol.* 1. Januar 2013;111(1):88–93.
190. O'Connor SA, Morice M-C, Gilard M, Leon MB, Webb JG, Dvir D, et al. Revisiting Sex Equality With Transcatheter Aortic Valve Replacement Outcomes: A Collaborative, Patient-Level Meta-Analysis of 11,310 Patients. *J Am Coll Cardiol.* 21. Juli 2015;66(3):221–8.
191. Ho JY, Hendi AS. Recent trends in life expectancy across high income countries: retrospective observational study. *The BMJ.* 15. August 2018;362.

192. Petrov George, Regitz-Zagrosek Vera, Lehmkuhl Elke, Krabatsch Thomas, Dunkel Anne, Dandel Michael, et al. Regression of Myocardial Hypertrophy After Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 14. September 2010;122(11_suppl_1):S23–8.
193. Humphries KH, Toggweiler S, Rodés-Cabau J, Nombela-Franco L, Dumont E, Wood DA, et al. Sex Differences in Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement for Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 4. September 2012;60(10):882–6.
194. 2014_Positionspapier_Qualitaetskriterien_TAVI.pdf. https://leitlinien.dgk.org//files/2014_Positionspapier_Qualitaetskriterien_TAVI.pdf
195. Van Mieghem NM, Nuis R-J, Piazza N, Apostolos T, Ligthart J, Schultz C, et al. Vascular complications with transcatheter aortic valve implantation using the 18 Fr Medtronic CoreValve System: the Rotterdam experience. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. Januar 2010;5(6):673–9.
196. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, Leguerrier A, Blanchard D, Fournial G, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (FRench Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J*. Januar 2011;32(2):191–7.
197. Généreux P, Head SJ, Van Mieghem NM, Kodali S, Kirtane AJ, Xu K, et al. Clinical Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement Using Valve Academic Research Consortium Definitions: A Weighted Meta-Analysis of 3,519 Patients From 16 Studies. *J Am Coll Cardiol*. 19. Juni 2012;59(25):2317–26.
198. Piazza N, Grube E, Gerckens U, den Heijer P, Linke A, Luha O, et al. Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. August 2008;4(2):242–9.
199. Arai T, Lefèvre T, Hovasse T, Morice M-C, Garot P, Benamer H, et al. Comparison of Edwards SAPIEN 3 versus SAPIEN XT in transfemoral transcatheter aortic valve implantation: Difference of valve selection in the real world. *J Cardiol*. 2017;69(3):565–9.
200. Kapadia S, Agarwal S, Miller DC, Webb JG, Mack M, Ellis S, et al. Insights Into Timing, Risk Factors, and Outcomes of Stroke and Transient Ischemic Attack After Transcatheter Aortic Valve Replacement in the PARTNER Trial (Placement of Aortic Transcatheter Valves). *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9).
201. Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, Babaliaros V, Douglas PS, Fearon WF, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral transcatheter aortic valve replacement: a placement of aortic transcatheter valves (PARTNER)-I trial substudy. *Circulation*. 2. Juni 2015;131(22):1989–2000.
202. Rodés-Cabau J, Dumont E, Boone RH, Larose E, Bagur R, Gurvitch R, et al. Cerebral embolism following transcatheter aortic valve implantation: comparison of transfemoral and transapical approaches. *J Am Coll Cardiol*. 4. Januar 2011;57(1):18–28.
203. Webb J, Gerosa G, Lefèvre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter Evaluation of a Next-Generation Balloon-Expandable Transcatheter Aortic Valve. *J Am Coll Cardiol*. 2. Dezember 2014;64(21):2235–43.

204. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtländer T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 15. Mai 2012;8(1):129–38.
205. Davlouros PA, Mplani VC, Koniari I, Tsigkas G, Hahalis G. Transcatheter aortic valve replacement and stroke: a comprehensive review. *J Geriatr Cardiol JGC*. Januar 2018;15(1):95–104.
206. Kleiman NS, Maini BJ, Reardon MJ, Conte J, Katz S, Rajagopal V, et al. Neurological Events Following Transcatheter Aortic Valve Replacement and Their Predictors: A Report From the CoreValve Trials. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(9).
207. Messé SR, Acker MA, Kasner SE, Fanning M, Giovannetti T, Ratcliffe SJ, et al. Stroke after aortic valve surgery: results from a prospective cohort. *Circulation*. 3. Juni 2014;129(22):2253–61.
208. Bagur R, Solo K, Alghofaili S, Nombela-Franco L, Kwok CS, Hayman S, et al. Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48(5):1306–15.
209. Walther T, Rastan A, Falk V, Lehmann S, Garbade J, Funkat AK, et al. Patient prosthesis mismatch affects short- and long-term outcomes after aortic valve replacement. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Juli 2006;30(1):15–9.
210. Tasca G, Brunelli F, Cirillo M, DallaTomba M, Mhagna Z, Troise G, et al. Impact of valve prosthesis-patient mismatch on left ventricular mass regression following aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. Februar 2005;79(2):505–10.
211. Pibarot P, Clavel M-A. Prosthesis-Patient Mismatch After Transcatheter Aortic Valve Replacement: It Is Neither Rare Nor Benign. *J Am Coll Cardiol*. 04 2018;72(22):2712–6.
212. V D, G V, G S, Jj P, D B, P P. Predictors and Outcomes of Prosthesis-Patient Mismatch After Aortic Valve Replacement. Bd. 9, *JACC. Cardiovascular imaging. JACC Cardiovasc Imaging*; 2016
213. Seoudy H, Güßefeld N, Frank J, Freitag-Wolf S, Lutter G, Eden M, et al. Incidence and impact of prosthesis-patient mismatch following transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. Juni 2019;108(6):660–8.
214. Zorn GL, Little SH, Tadros P, Deeb GM, Gleason TG, Heiser J, et al. Prosthesis-patient mismatch in high-risk patients with severe aortic stenosis: A randomized trial of a self-expanding prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. April 2016;151(4):1014–22, 1023.e1-3.
215. Dowling C, Firoozi S, Doyle N, Blackman DJ, Malkin CJ, Cunningham MS, et al. Initial experience of a large, self-expanding, and fully recapturable transcatheter aortic valve: The UK & Ireland Implanters' registry. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 1. März 2019;93(4):751–7.
216. Harnath A, Gomes B, Herwig V, Gatto F, Watremez S, Katus HA, et al. First experience with the 34 mm self-expanding Evolut R in a multicentre registry. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 08 2018;14(3):e298–300.
217. D'Ancona G, Dißmann M, Heinze H, Zohlhöfer-Momm D, Ince H, Kische S. Transcatheter aortic valve replacement with the 34 mm Medtronic Evolut valve : Early results of single institution

- experience. *Neth Heart J Mon J Neth Soc Cardiol Neth Heart Found*. August 2018;26(7–8):401–8.
218. John D, Buellfeld L, Yucel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H, et al. Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC Cardiovasc Interv*. Februar 2010;3(2):233–43.
 219. Forrest JK, Mangi AA, Popma JJ, Khabbaz K, Reardon MJ, Kleiman NS, et al. Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. *JACC Cardiovasc Interv*. 22 2018;11(2):160–8.
 220. Erlebach M, Head SJ, Mylotte D, Leon MB, Serruys PW, Kappetein AP, et al. VARC endpoint definition compliance rates in contemporary transcatheter aortic valve implantation studies. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 20. Juni 2016;12(3):375–80.
 221. Swiaczny F. Introduction | bpb. bpb.de. <https://www.bpb.de/gesellschaft/migration/kurzdossiers/177957/introduction>
 222. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation*. 22. Februar 2005;111(7):920–5.

7 Anhang

Tabelle 12: Klasse der Empfehlung

Empfehlungsgrad	Definition
Klasse I	Evidenz, dass Behandlung bzw. Maßnahme nützlich und effektiv ist.
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz über Nützlichkeit und Wirksamkeit.
Ila	Beweiskraft spricht für Nützlichkeit / Wirksamkeit.
IIB	Nützlichkeit / Wirksamkeit ist weniger gut belegt.
Klasse III	Evidenz, dass die gegebene Behandlung oder das Verfahren nicht nützlich / wirksam ist und in einigen Fällen schädlich sein kann.

Modifiziert nach Falk et al. (25)

Tabelle 13: Evidenzgrade

Evidenzgrad	Definition
A	Daten aus mehreren großen randomisierten Studien oder Metaanalysen.
B	Daten aus einer großen randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien.
C	Expertenmeinung / Daten aus kleineren oder retrospektiven Studien oder Registern.

Modifiziert nach Falk et al. (25)

Transcatheter aortic valve implantation with the 34 mm self-expanding CoreValve Evolut R: initial experience in 101 patients from a multicentre registry



Christian Kuhn^{1,2}, MD; Christian Frerker³, MD; Anne-Kathrin Meyer¹, BS; Thomas Kurz⁴, MD; Ulrich Schäfer⁵, MD; Florian Deuschl⁵, MD; Mohamed Abdel-Wahab⁶, MD; Dimitry Schewel³, MD; Ahmed Elghalban⁶, MD; Karl-Heinz Kuck³, MD; Norbert Frey^{1,2}, MD; Derk Frank^{1,2*}, MD

1. Department of Internal Medicine III (Cardiology, Angiology, Intensive Care), UKSH, Kiel, Germany; 2. DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Lübeck, Kiel, Germany; 3. Department of Cardiology, Asklepios St. Georg, Hamburg, Germany; 4. Department of Internal Medicine II (Cardiology, Angiology, Intensive Care), UKSH, Lübeck, Germany; 5. Department of Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany; 6. Heart Center, Segeberger Kliniken GmbH, Bad Segeberg, Germany

This paper also includes supplementary data published online at: http://www.pcronline.com/eurointervention/136th_issue/52

KEYWORDS

- aortic stenosis
- degenerative valve
- TAVI

Abstract

Aims: The recently released Medtronic CoreValve Evolut R 34 mm is the largest self-expanding transcatheter heart valve ever developed. Clinical data for this device size are scarce. We therefore aimed to evaluate the clinical performance and safety of the new device.

Methods and results: We report on the first 101 consecutive patients treated with transfemoral transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the 34 mm Evolut R device in a multicentre registry. Clinical parameters were determined before the procedure and echocardiography was performed at baseline and discharge. VARC-2 criteria were assessed at 30 days. Mean age was 80.7 years; mean logistic EuroSCORE was 19.8%. Procedural duration was 71.6 min. Echocardiography at discharge revealed a mean AVA of 2.0 cm², moderate aortic regurgitation (AR) in 4.0% and severe AR in 1.0%. VARC-2 device success was achieved in 92.1%, while the early safety endpoint occurred in 11 patients (10.9%). New permanent pacemakers were implanted in 17 patients (18.7%). Thirty-day mortality was 2.0%, a stroke occurred in 3.0%, with a disabling stroke in one patient. The incidence of major vascular complications and bleeding was 1.0% and 5.0%, respectively.

Conclusions: Initial experience with the new self-expanding CoreValve Evolut R 34 mm valve is characterised by high procedural success, good haemodynamic performance and a low early complication rate.

*Corresponding author: Department of Internal Medicine III (Cardiology, Angiology, Intensive Care), UKSH, Campus Kiel, Arnold-Heller-Str. 3, Building 6, 24105 Kiel, Germany. E-mail: derk.frank@uksh.de

9 Danksagung

Hiermit danke ich allen, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Vor allem danke ich Herrn Prof. Dr. Derk Frank für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung meiner Arbeit.