

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
LMU Klinikum
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Steffen Massberg



**Charakterisierung verschiedener Subformen
der degenerativen Aortenklappenstenose sowie
Optimierung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes**

Kumulative Habilitationsschrift

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

vorgelegt von

Dr. med. Julius Steffen
aus Hamburg

2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
2. Zielsetzungen.....	3
3. Subformen der Aortenklappenstenose mit niedrigen Gradienten	4
3.1. Aufteilung der Aortenklappenstenosen nach Flussgruppen.....	4
3.2. Charakterisierung der Patienten mit <i>Low-Flow Low-Gradient</i> Aortenstenose	5
3.3. Untersuchung zur Entität <i>Normal-Flow Low-Gradient</i> Aortenklappenstenose.....	8
4. Prognostische Bedeutung der Rechtsherzdilatation bei TAVI-Patienten.....	14
5. Evaluation der Notfall-TAVI bei kritisch Kranken.....	17
6. Herzphase während der Computertomographie zur TAVI-Planung.....	20
7. Zusammenfassung	23
8. Ausblick.....	25
9. Referenzen.....	26
10. Publikationsverzeichnis	33
10.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor	33
10.2. Originalarbeiten als Koautor	34
10.3. Kasuistiken/Case Reports als Erst- oder Letztautor	37
10.4. Kongressbeiträge, Poster, Vorträge.....	37
11. Danksagung	39

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BSA	Körperoberfläche
CT	Computertomographie
dPmean	mittlerer transvalvulärer Gradient
KHK	Koronare Herzkrankheit
KÖF	Klappenöffnungsfläche
HG	High-Gradient
LFLG	Low-Flow Low-Gradient
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NFLG	Normal-Flow Low-gradient
NYHA	New York Heart Association
STS-Score	Score der <i>Society of Thoracic Surgeons</i>
SVi	Schlagvolumenindex
TAVI	Transkatheter-Aortenklappenimplantation

1. Einleitung

Die degenerative Aortenklappenstenose ist das häufigste Klappenitium in der westlichen Welt. Therapeutisch hat sich neben dem chirurgischen Klappenersatz über die vergangene Dekade der interventionelle kathetergestützte Aortenklappenersatz (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*, TAVI) nicht nur bei inoperablen Patienten und Patienten mit hohem perioperativem Risiko (Leon, Smith et al. 2010, Mack, Leon et al. 2015) sondern auch bei jüngeren Patienten mit niedrigerem Risiko etabliert (Popma, Deeb et al. 2019). Die aktuellen europäischen und amerikanischen Leitlinien empfehlen einen interventionellen Aortenklappenersatz bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko oder inoperablen Patienten sowie bei Patienten über 75 Jahren (Vahanian, Beyersdorf et al. 2021, Writing Committee, Otto et al. 2021). Zur Risikoabschätzung dient unter anderem der aus verschiedenen klinischen Variablen berechnete Score der *Society of Thoracic Surgeons* (STS), der die erwartete 30-Tages-Mortalität abschätzt.

In der Diagnostik hat sich die Echokardiographie als Goldstandard etabliert. Hier lassen sich mittels Dopplertechnik der transvalvuläre Fluss messen, über die Bernoulli-Gleichung in einen transvalvulären Druckgradienten (dP_{mean}) übersetzen und so die mutmaßliche Klappenöffnungsfläche (KÖF) berechnen (Baumgartner, Hung et al. 2017). Neben einer KÖF von <1 cm² gilt ein dP_{mean} ≥40 mmHg als Grenzwert für eine schwere Aortenklappenstenose. Es gibt jedoch Fälle schwerer Aortenklappenstenosen, bei denen sich trotz eines dP_{mean} <40 mmHg eine KÖF von <1 cm² errechnet. Sie werden als *Low-Gradient* Aortenklappenstenosen bezeichnet.

Die TAVI-Prothesen wie auch die Implantationstechniken wurden in den vergangenen Jahren zunehmend optimiert und sind sicherer geworden (Lauck, Baron et al. 2021). Dennoch bestehen für die Patienten beträchtliche Restrisiken, deren Inzidenzen jedoch stetig sinken. Hierzu zählen unter anderem vaskuläre Komplikationen im Bereich der Punktionsstelle der Arteria femoralis

(ca. 5-10%) (Ando, Akintoye et al. 2017, Gmeiner, Linnemann et al. 2022), Schlaganfälle (bis ca. 3%) (Kapadia, Makkar et al. 2022), Leitungsstörungen mit Herzschrittmacher-Implantationen (ca. 5-25%) (Nazif, Dizon et al. 2015) sowie paravalvuläre Leckagen (ca. 7-40%) (Bhushan, Huang et al. 2022, Kalogeropoulos, Allen et al. 2022).

Bei steigender Versorgungsqualität wurde die Indikationsstellung mehr und mehr erweitert. Dabei sind jedoch noch nicht für alle Subgruppen von Aortenklappenstenosen prognostische Daten vorhanden, um die Patienten bestmöglich zu beraten. So ist noch unklar, inwiefern Patienten mit *Low-Gradient* Aortenklappenstenosen vom Aortenklappenersatz profitieren. Ebenso gibt es kaum Daten zum Nutzen der TAVI bei Patienten, die bei schwerer Aortenklappenstenose eine akute Herzinsuffizienz, ggf. mit kardiogenem Schock entwickeln.

Zudem sind mögliche Sekundärfolgen der Aortenklappenstenose wie etwa eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion und deren Bedeutung für das Überleben nach dem Klappenersatz unzureichend erforscht (Tornos Mas, Rodriguez-Palomares et al. 2015, Pibarot, Iung et al. 2019).

Zur Beurteilung der Aortenklappe und Planung des Eingriffs wird neben der Echokardiographie standardmäßig eine computertomographische (CT-) Angiographie der Aorta mit Kontrastmittel durchgeführt, um eine geeignete Klappenprothese auszuwählen (Blanke, Weir-McCall et al. 2019). Auch wenn dieses Vorgehen als Standard etabliert ist, gab es bisher keine auf den Therapieerfolg bezogene dezidierte Untersuchung, ob ein bestimmter Zeitpunkt innerhalb der Herzphasen, also Systole oder Diastole, am geeignetsten ist, um die CT-Bilder zu analysieren und eine geeignete Klappenprothese auszuwählen.

2. Zielsetzungen

Folgende Zielsetzungen sind für diese Habilitationsarbeit vorgesehen:

1. Charakterisierung verschiedener *Low-Gradient* Subformen der degenerativen Aortenklappenstenose
2. Untersuchung der prognostischen Bedeutung der Rechtsherzdysfunktion bei Patienten mit Aortenklappenstenose nach TAVI
3. Evaluation des Stellenwertes eines notfallmäßigen kathetergestützten Aortenklappenersatzes bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz
4. Evaluation verschiedener Analysezeitpunkte innerhalb der Herzphase in der CT-Angiographie zur Planung des kathetergestützten Aortenklappenersatzes

3. Subformen der Aortenklappenstenose mit niedrigen Gradienten

Ein Großteil älterer Patienten mit degenerativer Aortenklappenstenose hat weitere kardiale Begleiterkrankungen. Die Ätiologie der Aortenklappenstenose (Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie oder Nikotinabusus) ähnelt der der koronaren Herzkrankheit (KHK). In fortgeschrittenen Fällen haben daher Patienten mit Aortenklappenstenose zusätzlich eine schwere KHK, die die systolische Ventrikelfunktion beeinträchtigt (sogenannte Ischämische Kardiomyopathie). Außerdem können begleitende andere Klappenvitien, Vorhofflimmern oder gar kardiale Speichererkrankungen die systolische und diastolische Ventrikelfunktion beeinträchtigen. Demzufolge kann eine hochgradige Aortenklappenstenose vorliegen, obwohl der dP_{mean} vermindert ist und den Grenzwert von 40 mmHg nicht erreicht.

3.1. Aufteilung der Aortenklappenstenosen nach Flussgruppen

Bei Patienten mit einer berechneten KÖF $<1 \text{ cm}^2$ und einem Gradienten $\geq 40 \text{ mmHg}$ spricht man von einer *High-Gradient-* (HG-)Aortenklappenstenose. Im Gegensatz dazu hat ein Großteil der Patienten – teils bedingt durch die genannten Begleiterkrankungen – zwar eine berechnete KÖF $<1 \text{ cm}^2$, jedoch einen mittleren Druckgradienten $<40 \text{ mmHg}$ (Clavel, Magne et al. 2016). Dieser Befund wird als *Low-Gradient-*Aortenklappenstenose bezeichnet. Diese Patienten können anhand der systolischen linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) und des berechneten und auf die Körperoberfläche bezogenen Schlagvolumens (SV_i) in folgende drei Gruppen unterteilt werden (Abbildung 1):

- Klassische *Low-Flow Low-Gradient* (LFLG) Aortenklappenstenose mit eingeschränkter LVEF und niedrigem Gradienten
- Paradoxe LFLG-Aortenklappenstenose mit (paradoxerweise) guter LVEF und niedrigem Gradienten sowie vermindertem SV_i
- *Normal-Flow Low-Gradient* (NFLG) Aortenklappenstenose mit guter LVEF, niedrigem Gradienten und jedoch normalem SV_i

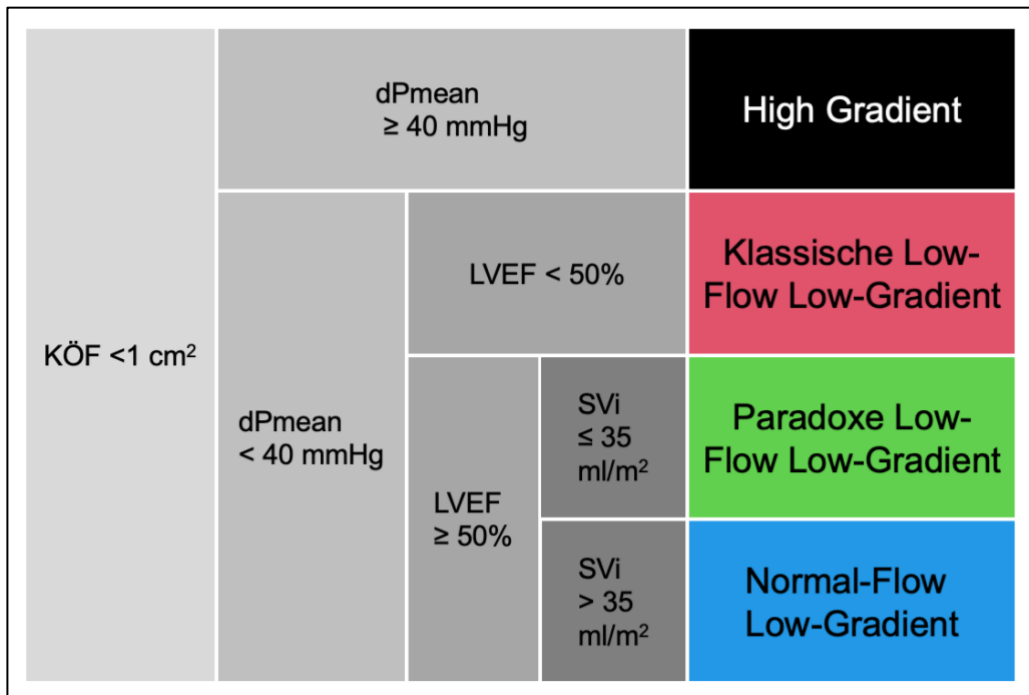


Abbildung 1 Definition der Flussgruppen der Aortenklappenstenose

Die Aortenklappenstenose wird anhand des mittleren transvalvulären Druckgradienten (dPmean), der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion (LVEF) sowie des auf die Körperoberfläche bezogenen Schlagvolumens (SVi) in 4 Gruppen unterteilt.

3.2. Charakterisierung der Patienten mit *Low-Flow Low-Gradient* Aortenstenose

Patienten mit LFLG Aortenklappenstenosen wurden in den großen prospektiven randomisierten TAVI-Studien unzureichend beleuchtet (Leon, Smith et al. 2010, Mack, Leon et al. 2015). Subanalysen der randomisierten Studien (Herrmann, Pibarot et al. 2013, Salaun, Clavel et al. 2020) sowie andere Single-Center Studien (Fischer-Rasokat, Renker et al. 2019) deuten eine schlechtere Prognose dieser Patienten im Vergleich zu HG-Patienten an. Während die europäischen Leitlinien für Patienten mit klassischer LFLG Aortenklappenstenose eine Klasse IB-Empfehlung zur Intervention aussprechen, ist die Empfehlung bei paradoxen LFLG Aortenklappenstenosen zurückhaltender und nicht evidenzbelegt (IIa C) (Vahanian, Beyersdorf et al. 2021). Insgesamt ist Prognose von Patienten mit LFLG Aortenklappenstenose, die mit einer TAVI behandelt werden, noch nicht abschließend geklärt und ist Gegenstand dieser Habilitationsarbeit.

Zur Analyse wurden bei allen rund 2.300 Patienten, die zwischen 2013 und 2019 an unserem Zentrum bei hochgradiger Aortenklappenstenose mit einer TAVI behandelt wurden, echokardiographische Befunde erhoben, um sie in die verschiedenen Flussgruppen einzuteilen. Als Endpunkte wurden neben der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Sterblichkeit die vom *Valve Academic Research Consortium* (VARC-3) (Généreux, Piazza et al. 2021) empfohlenen Endpunkte zur Analyse von Klappeninterventionen ausgewertet. Zudem wurden regelmäßige Follow-Up Visiten durchgeführt, meist telefonisch.

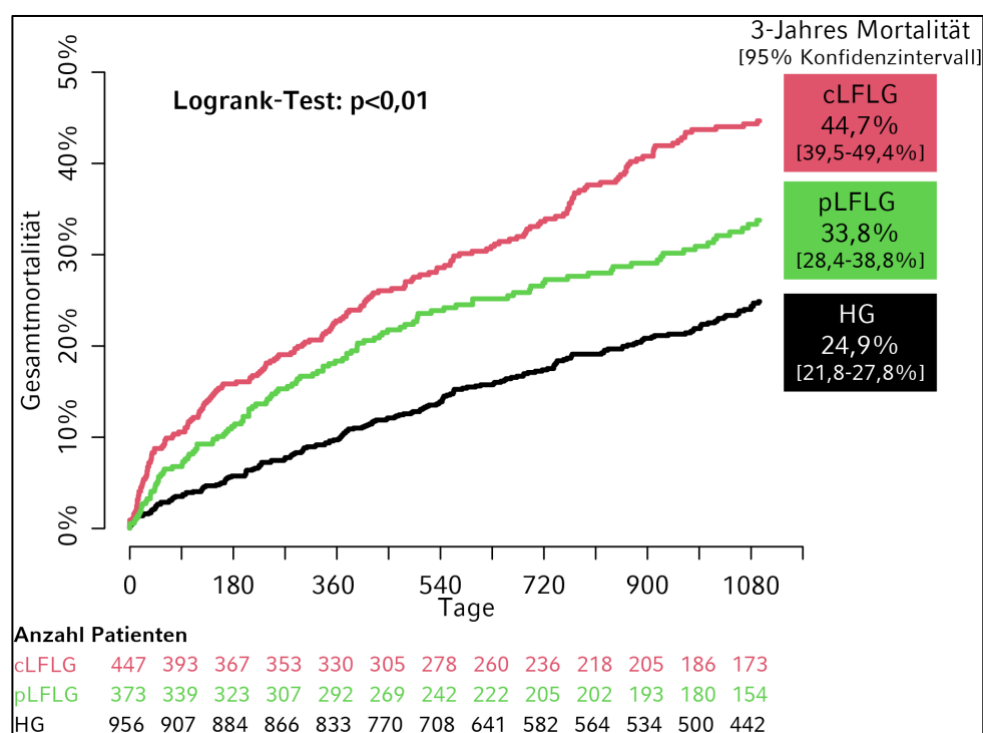


Abbildung 2 Langzeitmortalität bei *Low-Flow Low-Gradient* Aortenklappenstenose

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen einen deutlichen Unterschied in der 3-Jahres-Gesamt mortalität zwischen Patienten mit *High-gradient* (HG, schwarz), klassischer (cLFLG, rot) oder paradoxer *Low-Flow Low-Gradient* (pLFLG, grün) Aortenklappenstenose. Abbildung modifiziert nach Abbildung 5 der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Reissig et al. 2022).

Es wurde gezeigt, dass Patienten mit klassischer LFLG-Aortenklappenstenose vorwiegend Männer mit ischämischer Kardiomyopathie und Begleitklappenvitien waren. Die Sterblichkeit in dieser Gruppe war am höchsten (Abbildung 2) und hauptsächlich durch kardiovaskuläre Todesarten verursacht. Im Gegensatz dazu waren Patienten mit paradoxen LFLG-

Aortenklappenstenosen meist Frauen und hatten als wichtigste kardiale Begleiterkrankung Vorhofflimmern. Zwar hatten auch diese Patienten eine im Vergleich zu HG-Patienten erhöhte Gesamt- sowie kardiovaskuläre Sterblichkeit. Diese war jedoch niedriger als bei klassischen LFLG-Patienten (Abbildung 2).

Die Gruppen unterschieden sich zudem im STS-Score: HG: 3,0 [95% Konfidenzintervall: 2,0-5,0], cLFLG: 5,0 [95% Konfidenzintervall: 3,0-7,3], pLFLG: 3,9 [95% Konfidenzintervall: 2,2-6,0]. Auch nach Adjustierung für die unterschiedlichen STS-Score-Werte fanden sich erhöhte Mortalitätsraten für cLFLG- (Hazard-Rate 2,16 [95% Konfidenzintervall: 1,77-2,64]) und pLFLG- (Hazard-Rate 1,53 [95% Konfidenzintervall: 1,22-1,93]) gegenüber HG-Patienten.

Die periinterventionellen Komplikationsraten waren in den meisten untersuchten Aspekten vergleichbar. Lediglich das Auftreten von schwereren Blutungen (Typ 3 oder höher nach BARC [*Bleeding Academic Research Consortium*]) waren bei pLFLG-Patienten höher als bei cLFLG-Patienten (relative Verhältniszahl (Odds Ratio, OR): 1,74 [95% Konfidenzintervall: 1,17-2,59]). Ursächlich ist eventuell der hohe Frauenanteil in dieser Gruppe und der bei Frauen häufig geringere Gefäßdurchmesser in den Zugangswegen.

Postinterventionell fanden sich im Verlauf bei allen Patienten normalisierte transvalvuläre Gradienten, sodass technisch ein Therapieerfolg nachweisbar war (Abbildung 3A). Insgesamt schienen die Patienten in den LFLG-Gruppen subjektiv (bzgl. *New York Heart Association* [NYHA] Klasse) ähnlich von der TAVI zu profitieren wie *High-Gradient*-Patienten (Abbildung 3B). Über 75% der Patienten verbesserten sich um mindestens eine NYHA-Klasse in allen Gruppen gleichermaßen ($p=0,32$).

Zusammenfassend stützen die Daten die Leitlinienempfehlung zur klassischen LFLG-Aortenklappenstenose und liefern zudem Evidenz für die Behandlung von paradoxen LFLG-Aortenklappenstenosen.

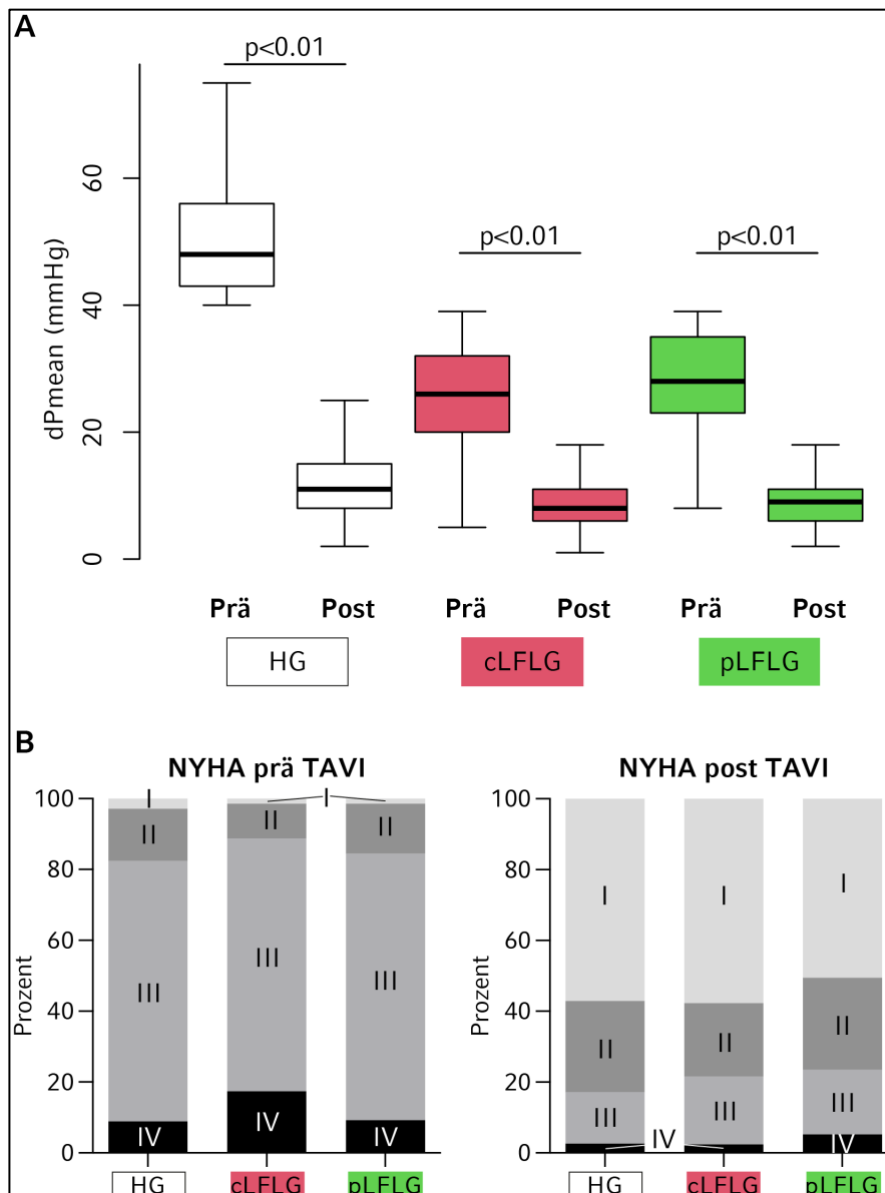


Abbildung 3 Therapieerfolg bei *Low-Flow Low-Gradient* Aortenklappenstenose

A Je Gruppe sind die Mediane und Interquartilsabstände der mittleren transvalvulären Gradienten (dPmean) gezeigt. In allen drei Gruppen, bei Patienten mit *High-Gradient* (HG) Aortenklappenstenose wie auch Patienten mit klassischer (cLFLG) oder paradoxer *Low-Flow Low-Gradient* (pLFLG) Aortenklappenstenose kam es zu einer signifikanten Reduktion der Gradienten. Die Werte reduzierten sich von 48 [Interquartilsabstand, IQR: 43-56] auf 11 [IQR 8-15] mmHg bei HG, von 26 [IQR 20-32] auf 8 [IQR 6-11] mmHg bei cLFLG und von 28 [IQR 23-35] auf 9 [IQR 6-12] mmHg bei pLFLG. **B** Der Therapieerfolg zeigte sich außerdem durch eine symptomatische Verbesserung im Sinne der NYHA-Klassen. Modifiziert nach Abbildungen 3 und 4 der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Reissig et al. 2022).

3.3. Untersuchung zur Entität *Normal-Flow Low-Gradient* Aortenklappenstenose

Neben den LFLG-Patienten finden sich anhand der oben genannten echokardiographischen Parameter Patienten mit einer KÖF < 1 cm², einem niedrigen Gradienten (< 40 mmHg), einer

normalen LVEF und aber einem normalen SVi. Dies wird als NFLG-Aortenklappenstenose bezeichnet (vgl. Abbildung 1). Die europäische Leitlinie stuft diese Patienten zurückhaltend ein: es wird argumentiert, dass eventuell keine hochgradige Aortenklappenstenose vorliegt (Vahanian, Beyersdorf et al. 2021); die amerikanischen Leitlinien äußern sich nicht zu dieser Patientengruppe (Writing Committee, Otto et al. 2021). Die Pathophysiologie und Behandlungsindikation dieser Patienten sind Gegenstand der wissenschaftlichen Debatte (Clavel, Magne et al. 2016, Saeed, Vamvakidou et al. 2019).

Unsere klinische Beobachtung ist, dass ein relevanter Anteil von Patienten mit Aortenklappenstenose, die im niedergelassenen Bereich als symptomatisch, hochgradig und somit interventionsbedürftig eingestuft und nachfolgend einer TAVI zugeführt wurden, de facto die Kriterien einer NFLG-Aortenklappenstenose erfüllen. Wir stellten daher die Hypothese auf, dass die NFLG-Patienten ein sehr heterogenes Kollektiv sind, das möglicherweise Überschneidungspunkte sowohl zu HG-Patienten als auch paradoxen LFLG-Patienten hat. Alle diese drei Gruppen teilen die erhaltene LVEF und unterscheiden sich lediglich bezüglich des Grenzwerts des mittleren transvalvulären Druckgradienten (HG: über 40 mmHg, NFLG: unter 40 mmHg, beide mit normalem Schlagvolumen) bzw. bezüglich des Schlagvolumens (paradoxe LFLG: niedriges SVi, NFLG: normales SVi, beide mit niedrigen Gradienten).

Für unsere Analyse teilten wir die NFLG-Patienten daher in zwei Subgruppen anhand des Gradienten ein, wobei der Median des dPmean bei 33 mmHg lag: in eine Patientengruppe mit einem dPmean oberhalb oder gleich dem Median aller NFLG-Patienten („NFLG mit hohen Gradienten“) und in eine Patientengruppe mit einem dPmean unterhalb des Medians („NFLG mit niedrigen Gradienten“) (Abbildung 4). Die Hypothese war, dass NFLG-Patienten mit höheren Gradienten den HG-Patienten weitgehend ähneln.

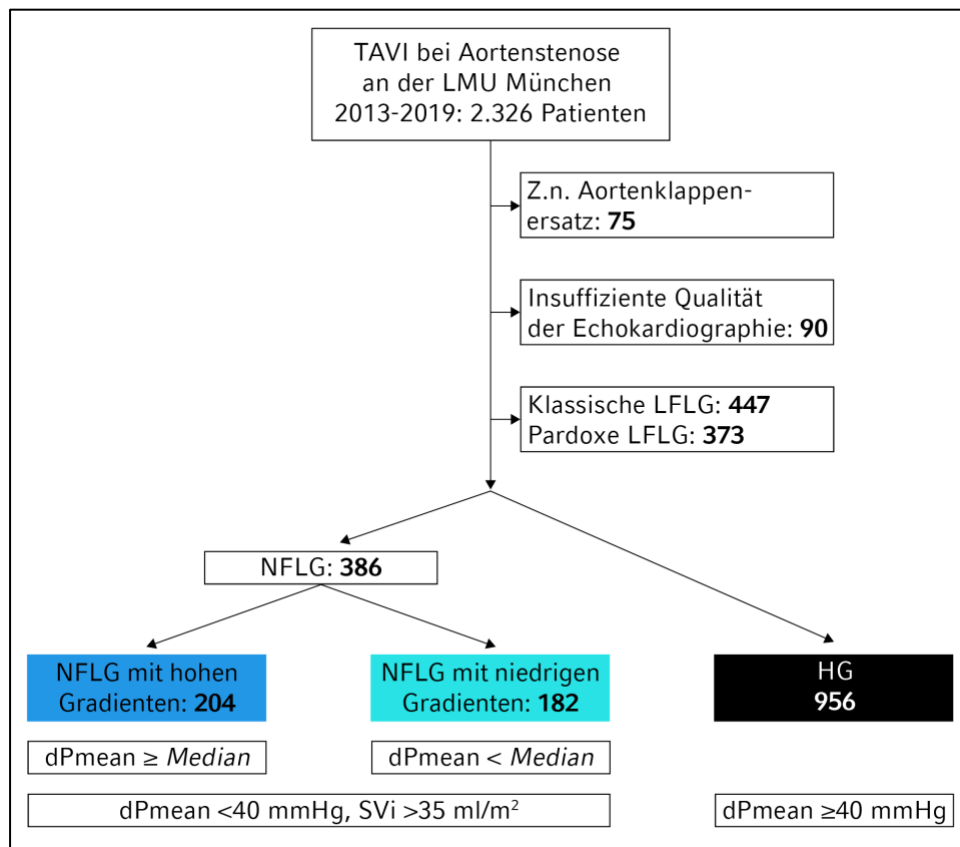


Abbildung 4 Studienaufbau *Normal-Flow Low-Gradient* Aortenklappenstenose

Für die Auswertung wurden 386 Patienten mit *Normal-Flow Low-Gradient* (NFLG) Aortenklappenstenose anhand des transvalvulären Druckgradienten (dPmean) in zwei Gruppen dichotomisiert und jeweils mit *High-Gradient* (HG) Aortenklappenstenosepatienten verglichen. Modifiziert nach dem Supplement der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Andrae et al. 2022).

Analog zur Analyse der LFLG-Patienten wurden die NFLG-Patienten ebenfalls bzgl. Mortalität, VARC-3-Endpunkten und subjektiver NYHA-Klasse untersucht. Es wurde gezeigt, dass die NFLG-Patienten mit höheren Gradienten ($dP_{\text{mean}} \geq \text{Median}$ bzw. ≥ 33 mmHg) den HG-Patienten tatsächlich in sämtlichen klinischen Basischarakteristika ähneln (Tabelle 1). Unterschiede gab es naturgemäß nur bei echokardiographischen Parametern (dPmean, LVEF, SVi sowie KÖF). Demgegenüber unterschieden sich NFLG-Patienten mit niedrigen Gradienten ($dP_{\text{mean}} < \text{Median}$ bzw. < 33 mmHg) von den HG-Patienten u.a. in Geschlecht, dem STS-Score und den Raten von arterieller Hypertonie oder KHK.

Tabelle 1 Charakteristika von *Normal-Flow Low-Gradient* -Patienten verglichen mit *High-Gradient* Patienten

	HG	NFLG mit hohen Gradienten	p-Wert vs. HG	NFLG mit niedrigen Gradienten	p-Wert vs. HG
Männlich	440 (46,0%)	101 (49,5%)	0,37	68 (37,4%)	0,03
Alter (Jahre)	81,2 [77,3-85,4]	80,7 [76,6-84,8]	0,19	82,2 [77,5-86,0]	0,38
BMI (kg/m ²)	25,8 [23,4-29,4]	25,5 [23,6-28,3]	0,26	24,6 [22,1-27,6]	<0,01
BSA (m ²)	1,8 [1,7-2,0]	1,8 [1,7-2,0]	0,73	1,8 [1,6-1,9]	<0,01
STS-Score	3,0 [2,0-5,0]	3,0 [2,0-5,0]	0,61	3,9 [2,3-6,0]	0,03
Diabetes Type 2	249 (28,3%)	54 (27,7%)	0,87	50 (28,6%)	0,93
Hypertonie	785 (88,7%)	180 (91,8%)	0,20	166 (93,8%)	0,04
Vorhofflimmern	193 (20,2%)	38 (18,6%)	0,61	44 (24,2%)	0,22
KHK	500 (56,2%)	118 (60,8%)	0,24	116 (65,5%)	0,02
Myokardinfarkt	107 (11,2%)	25 (12,3%)	0,66	33 (18,1%)	0,01
Niereninsuff.	367 (38,4%)	74 (36,3%)	0,57	79 (43,4%)	0,20
LVEF (%)	55 [50-58]	55 [55-60]	<0,01	55 [55-60]	<0,01
SVi (ml/m ²)	37,9 [31,6-44,9]	42,5 [38,2-47,0]	<0,01	39,5 [36,9-42,9]	<0,01
KÖF (cm ²)	0,7 [0,5-0,8]	0,8 [0,8-0,9]	<0,01	0,9 [0,8-0,9]	<0,01
dPmean (mmHg)	48 [43-56]	36 [35-38]	<0,01	28 [24-31]	<0,01

Auszug aus den Daten der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Andreae et al. 2022)

BMI: Body-Mass-Index, BSA: Körperoberfläche, dPmean: mittlerer transvalvulärer Gradient, KHK: Koronare Herzkrankheit, KÖF: Klappenöffnungsfläche, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, STS-Score: Score der *Society of Thoracic Surgeons*, SVi: Schlagvolumenindex.

In den Mortalitätsanalysen wiesen NFLG-Patienten mit hohen Gradienten eine zu den HG-Patienten vergleichbare Gesamtmortalität auf, während diese bei NFLG-Patienten mit niedrigen Gradienten erhöht war (Abbildung 5). Zudem war die kardiovaskuläre Mortalität bei NFLG-Patienten mit niedrigeren Gradienten gegenüber HG-Patienten rund zweifach erhöht (21,6% vs. 15,4% bei NFLG-Patienten mit hohen Gradienten und 11,1% bei HG-Patienten, Logrank-Test p=0,002, Hazard-Rate NFLG-Patienten mit niedrigeren Gradienten gegenüber HG-Patienten: 2,0 [1,4-4,0]). Die technischen, periprozeduralen und klinischen Komplikationen der TAVI analysiert nach den VARC-3-Kriterien unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

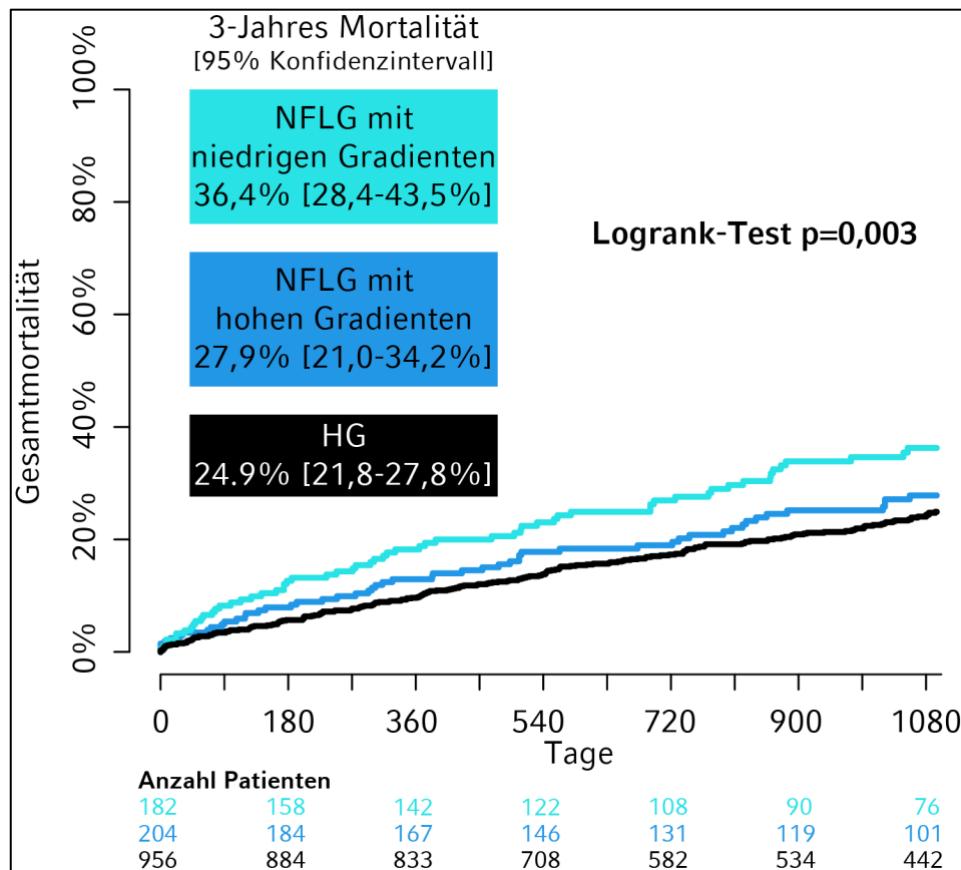


Abbildung 5 Langzeitmortalität bei *Normal-Flow Low-Gradient* Aortenklappenstenose

Patienten innerhalb der *Normal-Flow Low-Gradient* (NFLG) Aortenklappenstenose wurden anhand des Medians (33 mmHg) des mittleren transvalvulären Gradienten (dPmean) in zwei Gruppen unterteilt („niedrige Gradienten“ und „hohe Gradienten“). Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen einen Unterschied bezüglich der 3-Jahres-Gesamtmortalität zwischen den drei Gruppen. Im direkten Vergleich zu HG-Patienten (schwarz) ergibt sich nur für die Patienten mit NFLG und niedrigen Gradienten (hellblau), nicht aber für Patienten mit NFLG und hohen Gradienten (dunkelblau) ein statistischer Unterschied. Modifiziert nach Abbildung 3 der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Andreae et al. 2022).

Zusammenfassend sind die NFLG-Patienten eine eher heterogene Gruppe, bei der eine genauere Unterteilung sinnvoll scheint. Somit lässt sich argumentieren, dass Patienten mit NFLG-Aortenklappenstenose und verhältnismäßig hohen Gradienten (hier Median ≥ 33 mmHg), bei denen das Klappenvitium klinisch als Hauptursache der Symptomatik identifiziert wurde, von einer TAVI ebenso profitieren können wie HG-Patienten. Hingegen haben NFLG-Patienten mit niedrigen Gradienten hohe Mortalitätsraten, die hauptsächlich kardiovaskulär bedingt sind, sodass die Reparatur der Aortenklappenstenose möglicherweise

nicht der entscheidende Aspekt in der Therapie dieser Patienten ist. Hier sollte die Indikationsstellung zurückhaltender erfolgen.

Zugrundeliegende Publikationen:

Steffen J, Andreae D, Nabauer M, Reißig N, Doldi PM, Haum M, Orban M, Theiss H, Rizas K, Braun D, Peterß S, Hausleiter J, Massberg S, Deseive S.

TAVI for patients with normal-flow low-gradient compared to high-gradient aortic stenosis. Int J Cardiol. 2022 Oct 25:S0167-5273(22)01655-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.143. Online ahead of print.

Steffen J, Reißig N, Andreae D, Beckmann M, Haum M, Fischer J, Theiss H, Braun D, Orban M, Rizas K, Sadoni S, Näbauer M, Peterss S, Hausleiter J, Massberg S, Deseive S.

TAVI in patients with low-flow low-gradient aortic stenosis-short-term and long-term outcomes.

Clin Res Cardiol. 2022 Mar 23. doi: 10.1007/s00392-022-02011-4. Online ahead of print.

4. Prognostische Bedeutung der Rechtsherzdilatation bei TAVI-Patienten

Neben den Linksherz-Erkrankungen, die primär die Pathophysiologie von LFLG-Patienten erklären, bestehen bei vielen Patienten mit Aortenklappenstenose Erkrankungen des rechten Herzens. Mit Aufkommen der interventionellen Trikuspidalklappenbehandlung in den letzten Jahren sind Rechtsherzerkrankungen zunehmend ins Blickfeld geraten (Taramasso, Vanermen et al. 2012).

Bei der Aortenklappenstenose, wie auch bei anderen Linksherz-Erkrankungen kann es im Verlauf durch Rückstau in den Lungenkreislauf zu einer sekundären Trikuspidalklappeninsuffizienz kommen, der kein primärer valvulärer Schaden zugrunde liegt sondern vielmehr eine Dilatation und Dysfunktion des rechten Ventrikels (RV) (Tornos Mas, Rodriguez-Palomares et al. 2015).

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz und insbesondere die Dilatation des Trikuspidalklappen-Anulus (TAD) sind mit einer erhöhten Mortalität bei TAVI-Patienten assoziiert (Ren, Spitzer et al. 2018). Da echokardiographisch die Untersuchung der Lateralwand des rechten Ventrikels aufgrund unzureichender Schallbedingungen nicht immer suffizient möglich ist, stellten wir die Hypothese auf, dass sich die entsprechenden Parameter auch aus dem Planungs-CT herausarbeiten ließen.

Für die Beantwortung dieser Frage wurden Messungen der Herzhöhlen in den CT-Bildern von über 1300 Patienten unseres Gesamtkollektivs durchgeführt und der im 4-Kammer-Blick gemessene Trikuspidalklappen-Anulus als starker Mortalitätsprädiktor identifiziert (Abbildung 6). Mittels der sogenannten *Receiver-Operator-Curve-Analyse* wurde ein Grenzwert des mediolateralen Durchmessers des Trikuspidalklappen-Anulus von 23 mm/m² Körperoberfläche ermittelt, der die Kohorte dichotomisierte. 446 Patienten (39,2%) hatten eine Trikuspidalklappen-Anulus-Dilatation (TAD).

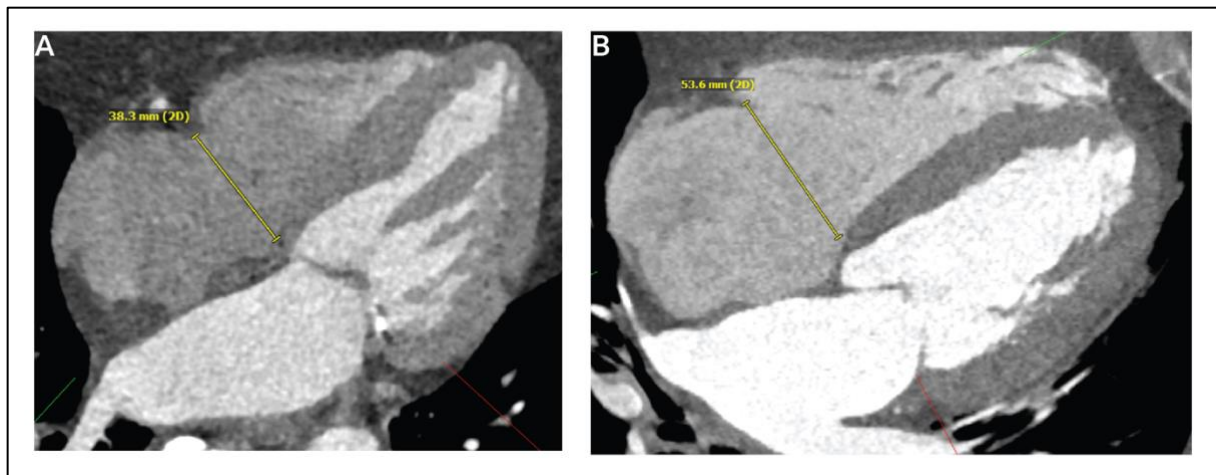


Abbildung 6 Beispiel Messung Trikuspidalklappen-Anulus

Exemplarisch dargestellt CT-Aufnahmen von zwei verschiedenen Patienten. Die gelbe Linie zeigt die Breite des Trikuspidalklappen-Anulus, der in **A** normal und in **B** dilatiert ist.

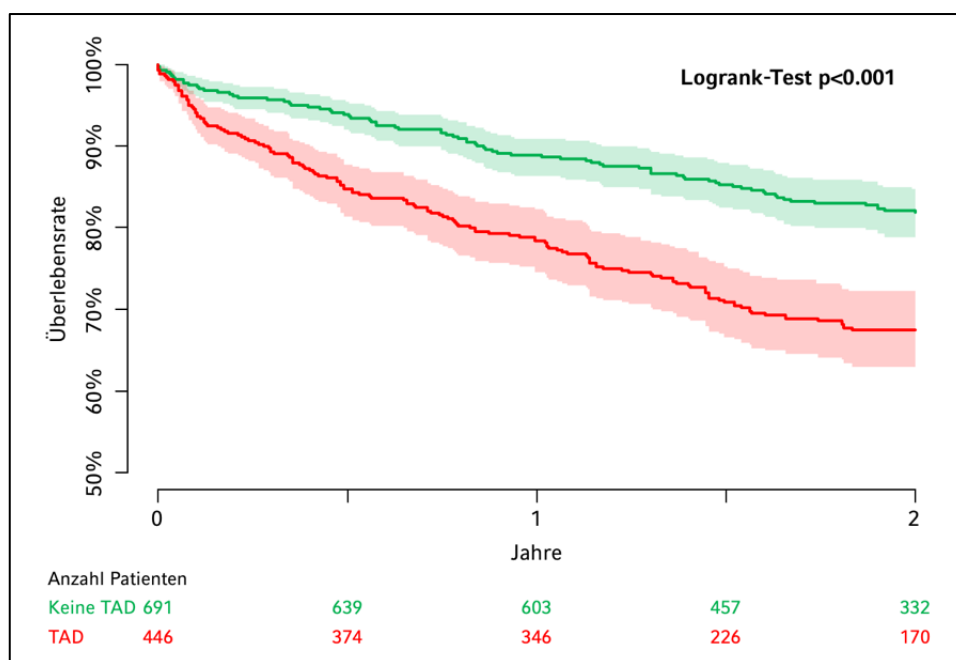


Abbildung 7 Langzeitmortalität mit und ohne Trikuspidalklappenanulusdilatation

Die Patienten wurden anhand der auf das Körpergewicht normierten im CT gemessenen Weite des Trikuspidalklappenanulus in zwei Gruppen unterteilt, deren Zweijahresmortalitätsraten in den Kaplan-Meier-Kurven dargestellt sind (rot: Dilatation des Trikuspidalklappenanulus, TAD, grün: keine TAD). Die Mortalität unterschied sich signifikant. Modifiziert nach der Central Illustration der zugrundeliegenden Publikation (Deseive, Steffen et al. 2020).

Patienten mit einer TAD hatten ein mit 67,4% deutlich schlechteres 2-Jahres-Überleben nach TAVI als Patienten ohne TAD (81,7%), was einer Hazard-Rate für die 2-Jahres-Mortalität von

1,99 [95% Konfidenzintervall: 1,59-2,51] entspricht (Abbildung 7). Weiterhin ergab die Analyse, dass sich die Überlebensraten bei gleichzeitigem Vorliegen einer Insuffizienz der Trikuspidalklappe zusätzlich zur TAD weiter verringerten. Die multivariate Analyse zeigte interessanterweise eine stärkere Aussagekraft des CT-Parameters gegenüber den echokardiographisch erhobenen Werten und ergab einen zusätzlich prädiktiven Wert gegenüber dem gut etablierten STS-Score.

Zusammenfassend ist die TAD als Ausdruck einer Sekundärfolge der Aortenklappenstenose häufig bei TAVI-Patienten zu finden und ist mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet.

Zugrundeliegende Publikation:

Deseive S, **Steffen J**, Beckmann M, Jochheim D, Orban M, Zadrozny M, Gschwendtner S, Braun D, Rizas K, Curta A, Hagl C, Theiss HD, Mehilli J, Massberg S, Hausleiter J.

CT-Determined Tricuspid Annular Dilatation Is Associated With Increased 2-Year Mortality in TAVR Patients.

JACC Cardiovasc Interv. 2020 Nov 9;13(21):2497-2507.

5. Evaluation der Notfall-TAVI bei kritisch Kranken

Die Aortenklappenstenose kann in manchen Fällen auch akut zu einer schweren kardialen Dekompensation samt kardiogenem Schock führen und eine intensivmedizinische Therapie notwendig machen. Die Prognose dieser Patienten ist infaust. Über alle Formen des kardiogenen Schocks hinweg liegt die Letalität bei 30-50% (Chioncel, Parissis et al. 2020, Lusebrink, Orban et al. 2020).

Als Therapieoption stand bisher einzig eine Ballon-Valvuloplastie, also eine Klappensprengung zur Verfügung, die mit hohen Raten an Stenosepersistenz und relevanten Klappeninsuffizienzen einhergeht (Wernly, Jirak et al. 2020). Mit der TAVI hat sich nun ein schonendes Verfahren zum Klappenersatz etabliert, das auch kurzfristig notfallmäßig durchgeführt werden kann und bei diesen Patienten die einzige ursächliche Behandlungsmöglichkeit bietet. Welchen Stellenwert die TAVI bei schwerstkranken Schockpatienten hat, ist jedoch wenig untersucht, da eine hämodynamische Instabilität bei sämtlichen großen TAVI-Studien als Ausschlusskriterium galt (Leon, Smith et al. 2010, Mack, Leon et al. 2015, Gleason, Reardon et al. 2018). Auch die Leitlinien geben hierzu keine Handlungsempfehlungen (Chioncel, Parissis et al. 2020, Vahanian, Beyersdorf et al. 2021). Wir führten daher eine eigene Auswertung durch, um den Stellenwert der TAVI bei diesen schwerkranken Patienten zu untersuchen.

In unserem Register identifizierten wir 185 Patienten, die zwischen 2013 und 2019 notfallmäßig mit einer TAVI behandelt wurden. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten, die die Initialphase der Behandlung überlebten, eine den elektiven TAVI-Patienten ähnliche Langzeit-Mortalität haben würden. Wir unterteilten die Notfall-TAVI-Patienten anhand des Vorliegens der Kriterien des kardiogenen Schocks (systolischer Blutdruck <90 mmHg, Laktaterhöhung, Katecholamintherapie) in Gruppen: 47 Patienten, die die Kriterien erfüllten, und 132 Patienten, ohne kardiogenen Schock aber mit Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.

In der Schock-Gruppe waren 11% der Patienten intubiert und 85% benötigten Katecholamine. Ein beträchtlicher Teil der Patienten in beiden Gruppen hatte bei Aufnahme das klinische Bild eines Nicht-ST-Hebungsinfarkts (36% in der Schock-Gruppe, 25% in der Kein Schock-Gruppe), wobei es sich in der Schock-Gruppe zu 94% um Typ 1-Myokardinfarkte handelte und in der Kein Schock-Gruppe nur zu 70%. Die periprozeduralen Komplikationen zeigten sich erwartungsgemäß hoch: Die Rate des zusammengesetzten Endpunkts „Technisches Versagen“ nach VARC-3 (beinhaltet prozeduralen Tod, strukturelle kardiale Komplikationen, Not-OP, notfallmäßiger Gefäß-Eingriff) lag bei 10,6 (Schock-Gruppe) und 9,1% (Kein Schock-Gruppe).

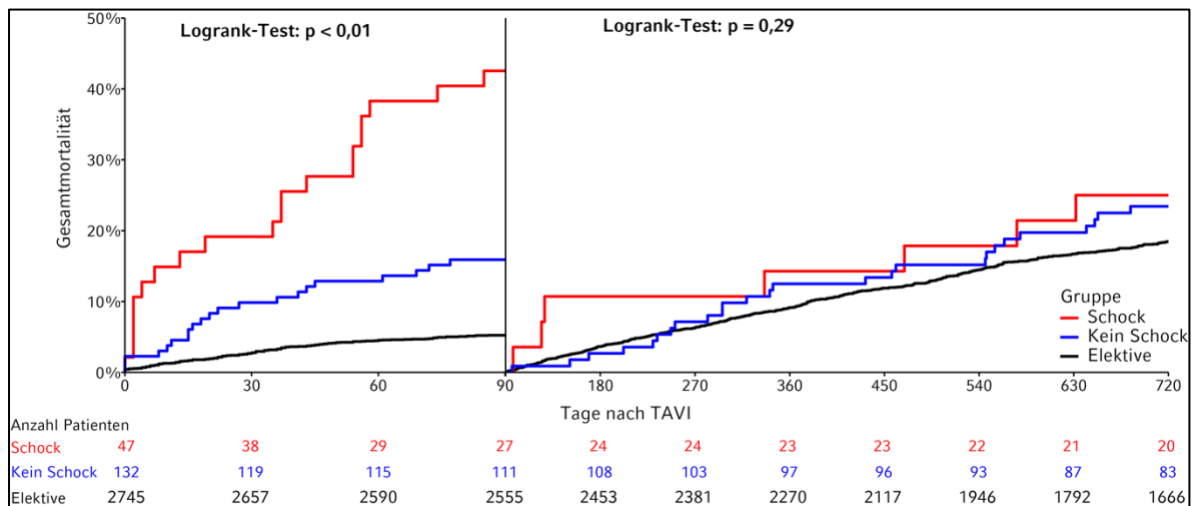


Abbildung 8 Landmark-Analyse der Mortalität bei Notfall-TAVI

Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen die Gesamtmortalitätsraten nach TAVI bei Patienten im kardiogenen Schock (rot) und schwerkranken Patienten, die die Schockkriterien nicht erfüllen (blau) im Vergleich zu elektiven TAVI-Patienten (schwarz). Nach 90 Tagen wurde eine Zensur vorgenommen (*Landmark*-Analyse). Bis Tag 90 war die Mortalität in den drei Gruppen signifikant unterschiedlich, ab Tag 90 jedoch verliefen die Kurven weitgehend parallel ohne statistischen Mortalitätsunterschied bis zwei Jahre nach TAVI.

Aortenklappenstenose-Patienten im kardiogenen Schock hatten trotz des Eingriffs eine 2-Jahres-Mortalität von über 55% gegenüber 35% bei Schwerkranken, die die Schock-Kriterien nicht erfüllten. Im Vergleich dazu lag die Mortalität bei Elektivpatienten nach 2 Jahren bei nur 23%. In einer *Landmark*-Analyse ab Tag 90, bei der die Mortalitätsdaten an Tag 90 zensiert wurden, ergab sich, dass sich die Mortalität im Verlauf in der Tat nicht relevant unterschied (Abbildung 8, $p=0,29$). Interessanterweise zeigten sich die überlebenden Patienten bezüglich

der subjektiven Belastbarkeit (NYHA-Klasse) mit den Elektivpatienten vergleichbar (Abbildung 9).

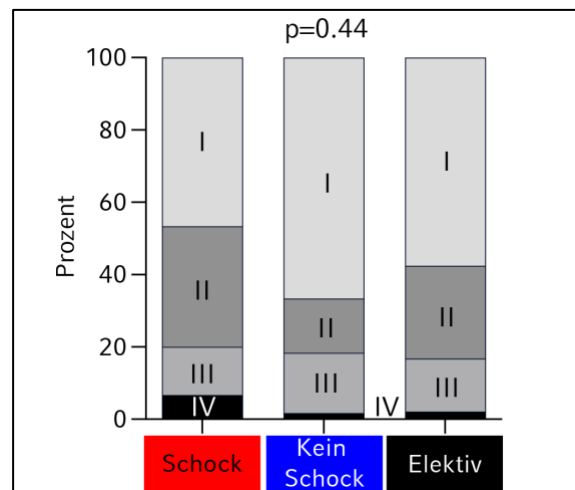


Abbildung 9 NYHA-Klasse nach Notfall-TAVI

Bei Erhebung des Verlaufsstatus der kritisch kranken Patienten, die den Notfalleingriff überlebt hatten, ergab sich eine NYHA-Klassifikation vergleichbar mit den Elektiv-Patienten ($p=0.44$).

Weiterführende multivariate Analysen zeigten, dass der gut etablierte STS-Score auch in diesem Kollektiv ein wichtiger Risikoprädiktor ist. Seine Aussagekraft zur Prädiktion der 90-Tage-Mortalität konnte jedoch durch Hinzunahme weiterer darin nicht enthaltener intensivmedizinischer Parameter deutlich gesteigert werden (von C-index 0,66 [95% Konfidenzintervall, 0,57-0,74] auf C-index 0,70 [95% Konfidenzintervall, 0,61-0,79], $p<0,01$). Hierzu zählen die Notwendigkeit von maschineller Beatmung oder Nierenersatzverfahren vor dem Eingriff, Hypotension bei Aufnahme oder CRP- oder Bilirubinerhöhung bei Aufnahme. So lässt sich die 90-Tage-Mortalität der Notfall-TAVI recht gut prognostizieren. Schlussendlich bleibt die therapeutische Strategie jedoch eine Einzelfallentscheidung.

Zugrundeliegende Publikation:

Steffen J, Stocker A, Scherer C, Haum M, Fischer J, Doldi PM, Theiss H, Braun D, Rizas K, Peterß S, Hausleiter J, Massberg S, Orban M, Deseive S.

Emergency TAVI for acute heart failure due to severe aortic stenosis in critically ill patients with or without cardiogenic shock.

Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2022 Oct 10:zuac131. doi: 10.1093/ehjacc/zuac131.

6. Herzphase während der Computertomographie zur TAVI-Planung

Trotz der großen technischen und prozeduralen Fortschritte der letzten Jahre bestehen bei der TAVI eine Reihe von Komplikationsmöglichkeiten, die auch bei vermeintlich gesünderen Patienten auftreten können. Teils sind diese Komplikationen durch eine schlecht passende Prothese bedingt. Zu große bemessene Prothesen können zu intrakardialen Leitungsstörungen (z.B. Linksschenkelblock, AV-Block III°) mit nachfolgender Schrittmacherpflichtigkeit (Hartrampf, Jochheim et al. 2021) oder auch strukturellen Komplikationen am Herzen samt iatrogenen Shunts (Steffen, Kohler et al. 2016) oder gar einer (oft fatalen) Anulusruptur fördern (Blanke, Reinohl et al. 2012, Almeida, Ferreira et al. 2017) führen. Zu kleine Klappenprothesen wiederum können paravalvuläre Lecks und höhere transvalvuläre Gradienten mit schlechterem klinischen Outcome nach sich ziehen (Sinning, Hammerstingl et al. 2012, Pibarot, Hahn et al. 2015).

Um dies zu vermeiden ist eine individuelle Auswahl von Prothesengröße und -typ unabdingbar. Hier liefert die CT-Angiographie von Herz und Aorta wertvolle Informationen (Jochheim, Deseive et al. 2020). Neben dem Ausmessen der Proportionen der Aortenwurzel sowie des linksventrikulären Ausflusstrakts dient die Untersuchung außerdem zur Beurteilung der peripheren Zugangswege.

Zur Planung des Eingriffs empfehlen die Leitlinien die Durchführung einer CT-Angiographie in Multi-Slice Technik (Blanke, Weir-McCall et al. 2019, Vahanian, Beyersdorf et al. 2021). Die Aufnahme der Bilder kann hierbei zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb des Herzzyklus erfolgen. Obwohl in der Leitlinie eine Empfehlung für eine systolische Bildakquisition ausgesprochen wird, ist dies durch keine Daten gestützt. Es ist jedoch bekannt, dass die Herzphase des Bildes, in dem die Messungen gemacht werden, die Auswahl der Klappenprothese beeinflusst (Murphy, Blanke et al. 2016). Hintergrund ist, dass der Aortenklappenannulus während des Herzzyklus seine Form verändert und sich von der eher

ovalären Form während der Diastole in eine rundere Form mit effektiv größerer Fläche in der Systole verformt (Hamdan, Guetta et al. 2012).

Daher wurde der Einfluss der Herzphase zum Zeitpunkt der Messung des Klappendurchmessers auf den klinischen Therapieerfolg an fast 2.000 TAVI-Patienten unseres Zentrums untersucht. Hierzu wurden die CT-Bilder begutachtet und anhand der Öffnung der Klappen und Konformation der Ventrikel in systolische und diastolische Bildakquisition eingeteilt.

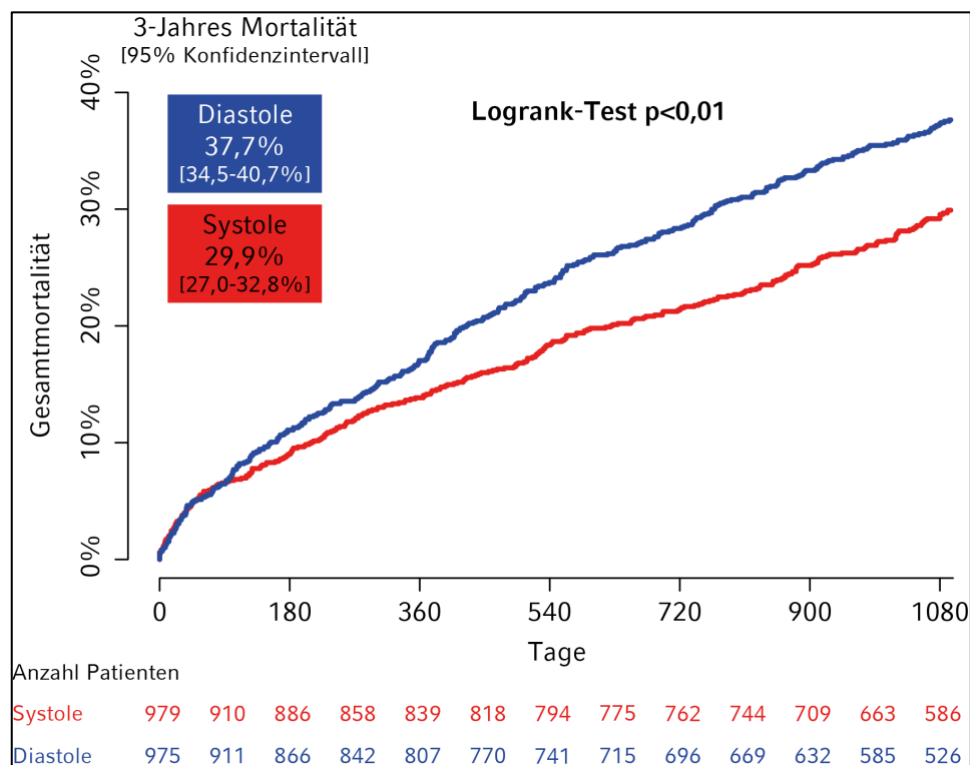


Abbildung 10 Langzeit-Mortalität für systolische und diastolische Bildaufnahme

Die Kaplan-Meier-Kurven stellen die 3-Jahres-Gesamtmortalität dar. Diese ist in der Gruppe mit diastolischer Bildakquisition (blau) signifikant höher als in der Gruppe mit systolischer Bildakquisition (rot). Modifiziert nach Abbildung 2 der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Beckmann et al. 2022).

Es zeigte sich eine um rund 25% gesteigerte 3-Jahres-Mortalität bei Patienten mit diastolischer verglichen mit systolischer Bildakquisition (Abbildung 10). Trotz einiger Unterschiede in den Basischarakteristika beider Gruppen hielt dieser starke Effekt verschiedenen statistischen Korrekturen stand. Auch ließ sich das Ergebnis nicht durch vermeintlich höhere Raten an

klinischen oder periprozeduralen Komplikationen wie etwa einem vermeintlich häufigeren Auftreten paravalvulärer Lecks erklären (Abbildung 11). Somit geben unsere Daten erstmals wichtige Evidenz für die in der Leitlinie empfohlene systolische Bildakquisition und stärken diese maßgeblich.

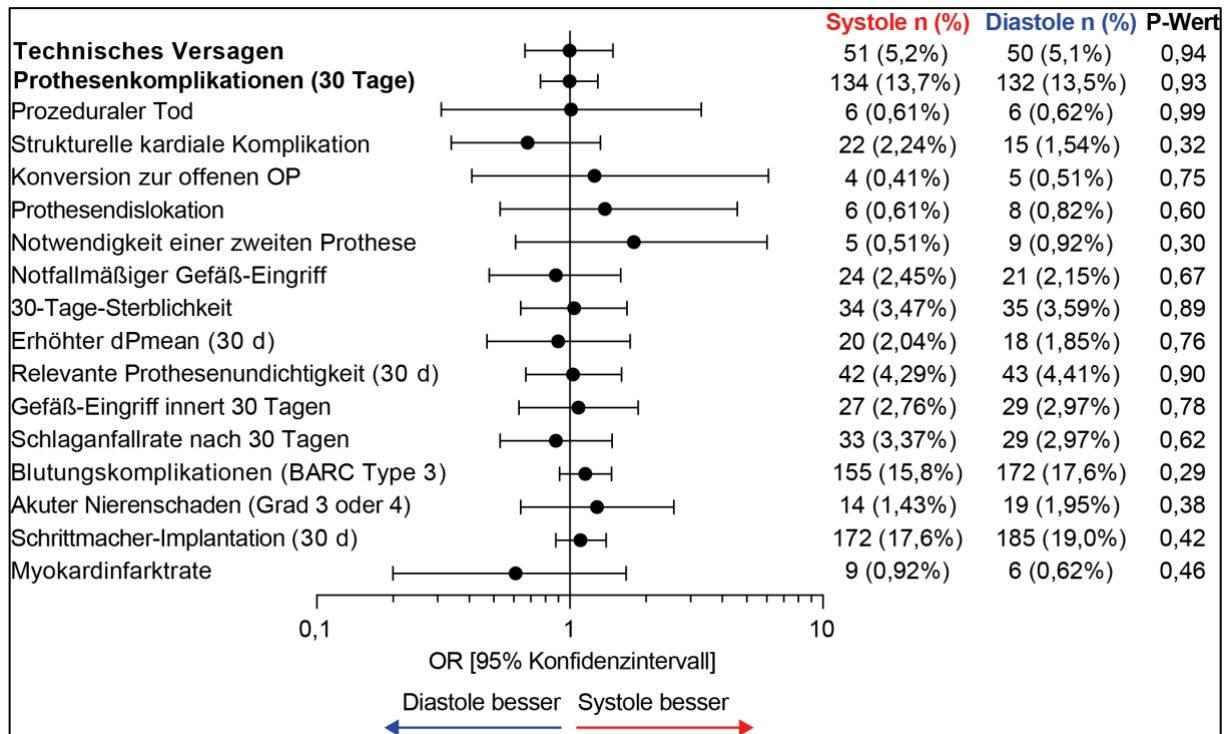


Abbildung 11 Prozedurale Endpunkte bei systolischer vs. diastolischer CT-Aufnahme

Patienten mit systolischer und diastolischer Herzphase während der CT-Bildaufnahme wurden bezüglich der üblichen prozeduralen und klinischen Endpunkte nach VARC-3 (*Valve Academic Research Consortium*) verglichen. Dargestellt sind die relativen Verhältnisfrequenzen (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall. Bezüglich keines der untersuchten Endpunkte fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Modifiziert nach Abbildung 2 der zugrundeliegenden Publikation (Steffen, Beckmann et al. 2022).

Zugrundeliegende Publikationen:

Steffen J*, Beckmann M*, Haum M, Fischer J, Andreae D, Orban M, Rizas K, Braun D, Curta A, Hagl C, Theiss HD, Mehilli J, Massberg S, Desive S, Hausleiter J.

Systolic or diastolic CT image acquisition for transcatheter aortic valve replacement - An outcome analysis.

J Cardiovasc Comput Tomogr. 2022 May 20;S1934-5925(22)00071-5. doi: 10.1016/j.jcct.2022.05.003.

*Erstautorschaft geteilt

7. Zusammenfassung

Zusammenfassend wurden in diesen Arbeiten Subformen der Aortenklappenstenose bzw. unterschiedliche Patientenkollektive charakterisiert und bezüglich ihrer Prognose verglichen. Es wurde gezeigt, dass bei einem Großteil der TAVI-Patienten eine *Low-Gradient* Aortenklappenstenose vorliegt und dass Patienten mit klassischer LFLG Aortenklappenstenose eine gegenüber „herkömmlichen“ HG-Aortenklappenstenosen eine deutlich erhöhte Langzeit-Mortalität aufweisen. Die NFLG Aortenklappenstenose – eine Entität, der in den aktuellen Leitlinien die Aortenklappenstenose eher abgesprochen wird – ist nach den hier gezeigten Auswertungen ein heterogenes Kollektiv, das teilweise den HG-Patienten sehr stark ähnelt. Sofern die Aortenklappenstenose als hauptsächliche Ätiologie der Beschwerdesymptomatik identifiziert worden ist, scheint die Durchführung einer TAVI innerhalb dieser Subgruppe durchaus vertretbar.

Ein spezielles Patientenkollektiv, bei die TAVI einen besonderen Stellenwert hat, sind Schwerstkranken mit akuter Herzinsuffizienz und im kardiogenen Schock. Auch wenn die Mortalität hier trotz Therapie sehr hoch ist, haben Patienten, die den Eingriff und die initiale Behandlungsphase überleben, eine mit den Elektivpatienten vergleichbare Prognose bezüglich Symptomatik aber auch Mortalität. In den hier gezeigten Analysen wurden über den STS-Score hinausgehend weitere Parameter identifiziert, die mit einer besonders schlechten Prognose vergesellschaftet sind, sodass die Patientenselektion dadurch verbessert werden kann.

In zwei weiteren Projekten wurden CT-morphologische Parameter evaluiert: Erstens, der Stellenwert der Herzphase während der Aufnahme des zur Planung des TAVI-Eingriffs durchgeführten CTs. Dies sollte systolisch erfolgen bzw. die Bildauswertung während der Systole durchgeführt werden, da eine diastolische Auswertung mit einer höheren Mortalität assoziiert ist. Zweitens ergaben die Analysen, dass das CT dazu dienen kann, einen echokardiographisch nicht leicht zu erhebenden Messwert, die Trikuspidalklappen-Anulus-

Breite, auszumessen und dass deren Dilatation mit einer deutlich gesteigerten Mortalität verbunden ist.

8. Ausblick

Anschließend an die Auswertung der CT-morphologischen TAD soll die Rolle der rechtsventrikulären Dysfunktion bei TAVI-Patienten tiefergehend beleuchtet werden. Ein weiterer Parameter zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion ist das sogenannte rechtsventrikuläre-pulmonalarterielle (RV/PA)-*Coupling*, womit das Verhältnis der rechtsventrikulären Pumpfunktion und des pulmonalarteriellen (PA) Drucks gemeint ist. Zur Bestimmung werden ein echokardiographischer Standardparameter der Rechtsherzfunktion, die sogenannte TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*), und der per Doppler bestimmte Druckgradient über der Trikuspidalklappe als Surrogatparameter für den Pulmonaldruck ins Verhältnis gesetzt. Ein höherer RV/PA-*Coupling*-Wert (hohe TAPSE, niedriger pulmonalarterieller Druck) ist mit einer niedrigeren Mortalität vergesellschaftet (Ghio, Temporelli et al. 2013). Seine prognostische Relevanz, insbesondere im Kontext der *Low-Gradient* Aortenklappenstenosen, soll daher genauer erforscht werden.

Weiterhin sollen Analysen zur Relevanz einer begleitenden Mitralklappeninsuffizienz als Begleitvitium der Aortenklappenstenose erfolgen. Ätiologisch können Mitralklappeninsuffizienz durch einen Schaden der Klappe bzw. des Halteapparates (primäre Mitralklappeninsuffizienz) bedingt sein. Aber auch eine Dilatation des linken Ventrikels (ventrikuläre Mitralklappeninsuffizienz) oder des linken Vorhofs (atriale Mitralklappeninsuffizienz) können ursächlich sein. Die prognostische Relevanz dieser unterschiedlichen Mitralklappen-Pathologien soll im Kontext der *Low-Gradient*-Subformen der Aortenklappenstenose weiter untersucht werden.

9. Referenzen

Almeida, J. G., S. M. Ferreira, P. Fonseca, T. Dias, C. Guerreiro, A. R. Barbosa, P. Teixeira, M. Carvalho, W. Ferreira, N. D. Ferreira, M. Oliveira, H. Goncalves, P. Braga, J. Ribeiro, J. Primo and V. G. Ribeiro (2017). "Association between implantation depth assessed by computed tomography and new-onset conduction disturbances after transcatheter aortic valve implantation." J Cardiovasc Comput Tomogr **11**(5): 332-337.

Ando, T., E. Akintoye, T. Telila, A. Briasoulis, H. Takagi, C. L. Grines and L. Afonso (2017). "Trends in Vascular Complications in High-Risk Patients Following Transcatheter Aortic Valve Replacement in the United States." Am J Cardiol **119**(9): 1433-1437.

Baumgartner, H. C., J. C.-C. Hung, J. Bermejo, J. B. Chambers, T. Edvardsen, S. Goldstein, P. Lancellotti, M. LeFevre, F. Miller, Jr. and C. M. Otto (2017). "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 **18**(3): 254-275.

Bhushan, S., X. Huang, Y. Li, S. He, L. Mao, W. Hong and Z. Xiao (2022). "Paravalvular Leak After Transcatheter Aortic Valve Implantation Its Incidence, Diagnosis, Clinical Implications, Prevention, Management, and Future Perspectives: A Review Article." Curr Probl Cardiol **47**(10): 100957.

Blanke, P., J. Reinohl, C. Schlensak, M. Siepe, G. Pache, W. Euringer, A. Geibel-Zehender, C. Bode, M. Langer, F. Beyersdorf and M. Zehender (2012). "Prosthesis oversizing in balloon-expandable transcatheter aortic valve implantation is associated with contained rupture of the aortic root." Circ Cardiovasc Interv **5**(4): 540-548.

Blanke, P., J. R. Weir-McCall, S. Achenbach, V. Delgado, J. Hausleiter, H. Jilaihawi, M. Marwan, B. L. Norgaard, N. Piazza, P. Schoenhagen and J. A. Leipsic (2019). "Computed Tomography Imaging in the Context of Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)/Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR): An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography." J Am Coll Cardiol Img **12**(1): 1-24.

Chioncel, O., J. Parissis, A. Mebazaa, H. Thiele, S. Desch, J. Bauersachs, V. P. Harjola, E. L. Antohi, M. Arrigo, T. B. Gal, J. Celutkiene, S. P. Collins, D. Debacker, V. A. Iliescu, E. Jankowska, T. Jaarsma, K. Keramida, M. Lainscak, L. H. Lund, A. R. Lyon, J. Masip, M. Metra,

O. Miro, A. Mortara, C. Mueller, W. Mullens, M. Nikolaou, M. Piepoli, S. Price, G. Rosano, A. Vieillard-Baron, J. M. Weinstein, S. D. Anker, G. Filippatos, F. Ruschitzka, A. J. S. Coats and P. Seferovic (2020). "Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology." European Journal of Heart Failure **22**(8): 1315-1341.

Clavel, M.-A., J. Magne and P. Pibarot (2016). "Low-gradient aortic stenosis." European Heart Journal **37**(34): 2645-2657.

Deseive, S., J. Steffen, M. Beckmann, D. Jochheim, M. Orban, M. Zadrozny, S. Gschwendtner, D. Braun, K. Rizas, A. Curta, C. Hagl, H. D. Theiss, J. Mehilli, S. Massberg and J. Hausleiter (2020). "CT-Determined Tricuspid Annular Dilatation Is Associated With Increased 2-Year Mortality in TAVR Patients." JACC Cardiovasc Interv **13**(21): 2497-2507.

Fischer-Rasokat, U., M. Renker, C. Liebetau, A. van Linden, M. Arsalan, M. Weferling, A. Rolf, M. Doss, H. Mollmann, T. Walther, C. W. Hamm and W. K. Kim (2019). "1-Year Survival After TAVR of Patients With Low-Flow, Low-Gradient and High-Gradient Aortic Valve Stenosis in Matched Study Populations." JACC Cardiovasc Interv **12**(8): 752-763.

Généreux, P., N. Piazza, M. C. Alu, T. Nazif, R. T. Hahn, P. Pibarot, J. J. Bax, J. A. Leipsic, P. Blanke, E. H. Blackstone, M. T. Finn, S. Kapadia, A. Linke, M. J. Mack, R. Makkar, R. Mehran, J. J. Popma, M. Reardon, J. Rodes-Cabau, N. M. Van Mieghem, J. G. Webb, D. J. Cohen and M. B. Leon (2021). "Valve Academic Research Consortium 3: updated endpoint definitions for aortic valve clinical research." European Heart Journal **42**(19): 1825-1857.

Ghio, S., P. L. Temporelli, C. Klersy, A. Simioniuc, B. Girardi, L. Scelsi, A. Rossi, M. Cicoira, F. Tarro Genta and F. L. Dini (2013). "Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure." Eur J Heart Fail **15**(4): 408-414.

Gleason, T. G., M. J. Reardon, J. J. Popma, G. M. Deeb, S. J. Yakubov, J. S. Lee, N. S. Kleiman, S. Chetcuti, J. B. Hermiller, Jr., J. Heiser, W. Merhi, G. L. Zorn, 3rd, P. Tadros, N. Robinson, G. Petrossian, G. C. Hughes, J. K. Harrison, J. V. Conte, M. Mumtaz, J. K. Oh, J. Huang, D. H. Adams and U. S. P. H. R. T. C. I. CoreValve (2018). "5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients." J Am Coll Cardiol **72**(22): 2687-2696.

Gmeiner, J. M. D., M. Linnemann, J. Steffen, C. Scherer, M. Orban, H. Theiss, J. Mehilli, S. Sadoni, S. Peterss, D. Joskowiak, C. Hagl, N. Tsilimparis, A. Curta, S. Maurus, P. M. Doldi, K. Low, M. Haum, D. Roden, J. Hausleiter, S. Massberg, K. Rizas, S. Deseive and D. Braun (2022). "Dual ProGlide versus ProGlide and FemoSeal for vascular access haemostasis after transcatheter aortic valve implantation." EuroIntervention **18**(10): 812-819.

Hamdan, A., V. Guetta, E. Konen, O. Goitein, A. Segev, E. Raanani, D. Spiegelstein, I. Hay, E. Di Segni, M. Eldar and E. Schwammenthal (2012). "Deformation dynamics and mechanical properties of the aortic annulus by 4-dimensional computed tomography: insights into the functional anatomy of the aortic valve complex and implications for transcatheter aortic valve therapy." J Am Coll Cardiol **59**(2): 119-127.

Hartrampf, B., D. Jochheim, J. Steffen, T. Czermak, S. Sadoni, E. Lemmermohle, I. Klier, H. L. Estner, S. Massberg, J. Mehilli, K. Lackermair and S. Fichtner (2021). "Permanent pacemaker dependency in patients with new left bundle branch block and new first degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation." Sci Rep **11**(1): 24383.

Herrmann, H. C., P. Pibarot, I. Hueter, Z. M. Gertz, W. J. Stewart, S. Kapadia, E. M. Tuzcu, V. Babaliaros, V. Thourani, W. Y. Szeto, J. E. Bavaria, S. Kodali, R. T. Hahn, M. Williams, D. C. Miller, P. S. Douglas and M. B. Leon (2013). "Predictors of Mortality and Outcomes of Therapy in Low-Flow Severe Aortic Stenosis." Circulation **127**(23): 2316-2326.

Jochheim, D., S. Deseive, S. Gschwendtner, B. Bischoff, S. Jochheim, S. Hausleiter, M. Zadrozny, M. Baquet, C. Tesche, S. Massberg, J. Mehilli and J. Hausleiter (2020). "Impact of severe left ventricular outflow tract calcification on device failure and short-term mortality in patients undergoing TAVI." J Cardiovasc Comput Tomogr **14**(1): 36-41.

Kalogeropoulos, A. S. R., Simon R.; , C. J. H. Allen, Harriet; Chehab, Omar; and R. P. Rajani, Bernard; Patterson, Tiffany (2022). "A 20-year journey in transcatheter aortic valve implantation: Evolution to current eminence." Front. Cardiovasc. Med **9**:971762.

Kapadia, S. R., R. Makkar, M. Leon, M. Abdel-Wahab, T. Waggoner, S. Massberg, W. Rottbauer, S. Horr, L. Sondergaard, J. Karha, R. Gooley, L. Satler, R. C. Stoler, S. R. Messe, S. J. Baron, J. Seeger, S. Kodali, A. Krishnaswamy, V. H. Thourani, K. Harrington, S. Pocock, R. Modolo, D. J. Allocco, I. T. Meredith, A. Linke and P. T. Investigators (2022). "Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement." N Engl J Med **387**(14): 1253-1263.

Lauck, S. B., S. J. Baron, W. Irish, B. Borregaard, K. A. Moore, C. L. Gunnarsson, S. Clancy, D. A. Wood, V. H. Thourani, J. G. Webb and H. C. Wijeyesundera (2021). "Temporal Changes in Mortality After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: Retrospective Analysis of US Medicare Patients (2012-2019)." J Am Heart Assoc **10**(20): e021748.

Leon, M. B., C. R. Smith, M. Mack, D. C. Miller, J. W. Moses, L. G. Svensson, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, G. P. Fontana, R. R. Makkar, D. L. Brown, P. C. Block, R. A. Guyton, A. D. Pichard, J. E. Bavaria, H. C. Herrmann, P. S. Douglas, J. L. Petersen, J. J. Akin, W. N. Anderson, D. Wang, S. Pocock and P. T. Investigators (2010). "Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery." N Engl J Med **363**(17): 1597-1607.

Lusebrink, E., M. Orban, D. Kupka, C. Scherer, C. Hagl, S. Zimmer, P. Luedike, H. Thiele, D. Westermann, S. Massberg, A. Schafer and M. Orban (2020). "Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock." Eur Heart J **41**(38): 3753-3761.

Mack, M. J., M. B. Leon, C. R. Smith, D. C. Miller, J. W. Moses, E. M. Tuzcu, J. G. Webb, P. S. Douglas, W. N. Anderson, E. H. Blackstone, S. K. Kodali, R. R. Makkar, G. P. Fontana, S. Kapadia, J. Bavaria, R. T. Hahn, V. H. Thourani, V. Babaliaros, A. Pichard, H. C. Herrmann, D. L. Brown, M. Williams, J. Akin, M. J. Davidson, L. G. Svensson and P. t. investigators (2015). "5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial." Lancet **385**(9986): 2477-2484.

Murphy, D. T., P. Blanke, S. Alaamri, C. Naoum, R. Rubinshtein, G. Pache, B. Precious, A. Berger, R. Raju, D. Dvir, D. A. Wood, J. Webb and J. A. Leipsic (2016). "Dynamism of the aortic annulus: Effect of diastolic versus systolic CT annular measurements on device selection in transcatheter aortic valve replacement (TAVR)." J Cardiovasc Comput Tomogr **10**(1): 37-43.

Nazif, T. M., J. M. Dizon, R. T. Hahn, K. Xu, V. Babaliaros, P. S. Douglas, M. F. El-Chami, H. C. Herrmann, M. Mack, R. R. Makkar, D. C. Miller, A. Pichard, E. M. Tuzcu, W. Y. Szeto, J. G. Webb, J. W. Moses, C. R. Smith, M. R. Williams, M. B. Leon, S. K. Kodali and P. P. Office (2015). "Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after

transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry." JACC Cardiovasc Interv **8**(1 Pt A): 60-69.

Pibarot, P., R. T. Hahn, N. J. Weissman and M. J. Monaghan (2015). "Assessment of paravalvular regurgitation following TAVR: a proposal of unifying grading scheme." JACC Cardiovasc Imaging **8**(3): 340-360.

Pibarot, P., B. Iung and J. L. Cavalcante (2019). "Risk Stratification in Patients With Aortic Stenosis: Pay More Attention to the Right-Side Unit!" JACC Cardiovasc Interv **12**(21): 2169-2172.

Popma, J. J., G. M. Deeb, S. J. Yakubov, M. Mumtaz, H. Gada, D. O'Hair, T. Bajwa, J. C. Heiser, W. Merhi, N. S. Kleiman, J. Askew, P. Sorajja, J. Rovin, S. J. Chetcuti, D. H. Adams, P. S. Teirstein, G. L. Zorn, 3rd, J. K. Forrest, D. Tchetché, J. Resar, A. Walton, N. Piazza, B. Ramlawi, N. Robinson, G. Petrossian, T. G. Gleason, J. K. Oh, M. J. Boulware, H. Qiao, A. S. Mugglin, M. J. Reardon and I. Evolut Low Risk Trial (2019). "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients." N Engl J Med **380**(18): 1706-1715.

Ren, B., E. Spitzer, M. L. Geleijnse, F. Zijlstra, P. P. T. de Jaegere, N. M. Van Mieghem and J. G. Tijssen (2018). "Right ventricular systolic function in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis." Int J Cardiol **257**: 40-45.

Saeed, S., A. Vamvakidou, R. Seifert, R. Khattar, W. Li and R. Senior (2019). "The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: a propensity-matched comparison." Eur Heart J Cardiovasc Imaging **20**(10): 1094-1101.

Salaun, E., M.-A. Clavel, R. T. Hahn, W. A. Jaber, F. M. Asch, L. Rodriguez, N. J. Weissman, Z. M. Gertz, H. C. Herrmann, A. Dahou, M.-S. Annabi, O. Toubal, M. Bernier, J. Beaudoin, J. Leipsic, P. Blanke, C. Ridard, G. Ong, J. Rodés-Cabau, J. G. Webb, Y. Zhang, M. C. Alu, P. S. Douglas, R. Makkar, D. C. Miller, B. R. Lindman, V. H. Thourani, M. B. Leon and P. Pibarot (2020). "Outcome of Flow-Gradient Patterns of Aortic Stenosis After Aortic Valve Replacement." Circulation: Cardiovascular Interventions **13**(7).

Sinning, J. M., C. Hammerstingl, M. Vasa-Nicotera, V. Adenauer, S. J. Lema Cachiguango, A. C. Scheer, S. Hausen, A. Sedaghat, A. Ghanem, C. Muller, E. Grube, G. Nickenig and N.

Werner (2012). "Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation." J Am Coll Cardiol **59**(13): 1134-1141.

Steffen, J., D. Andreae, M. Nabauer, N. Reissig, P. M. Doldi, M. Haum, M. Orban, H. Theiss, K. Rizas, D. Braun, S. Peterss, J. Hausleiter, S. Massberg and S. Deseive (2022). "TAVI for patients with normal-flow low-gradient compared to high-gradient aortic stenosis." Int J Cardiol.

Steffen, J., M. Beckmann, M. Haum, J. Fischer, D. Andreae, M. Orban, K. Rizas, D. Braun, M. Orban, A. Curta, C. Hagl, H. D. Theiss, J. Mehilli, S. Massberg, S. Deseive and J. Hausleiter (2022). "Systolic or diastolic CT image acquisition for transcatheter aortic valve replacement - An outcome analysis." J Cardiovasc Comput Tomogr.

Steffen, J., A. Kohler, F. Schwarz, S. Sadoni, C. Hagl, S. Massberg and M. Greif (2016). "A Left-to-Right Shunt After Transfemoral TAVR Using Edwards SAPIEN 3." J Heart Valve Dis **25**(4): 491-493.

Steffen, J., N. Reissig, D. Andreae, M. Beckmann, M. Haum, J. Fischer, H. Theiss, D. Braun, M. Orban, K. Rizas, S. Sadoni, M. Nabauer, S. Peterss, J. Hausleiter, S. Massberg and S. Deseive (2022). "TAVI in patients with low-flow low-gradient aortic stenosis-short-term and long-term outcomes." Clin Res Cardiol.

Taramasso, M., H. Vanermen, F. Maisano, A. Guidotti, G. La Canna and O. Alfieri (2012). "The growing clinical importance of secondary tricuspid regurgitation." J Am Coll Cardiol **59**(8): 703-710.

Tornos Mas, P., J. F. Rodriguez-Palomares and M. J. Antunes (2015). "Secondary tricuspid valve regurgitation: a forgotten entity." Heart **101**(22): 1840-1848.

Vahanian, A., F. Beyersdorf, F. Praz, M. Milojevic, S. Baldus, J. Bauersachs, D. Capodanno, L. Conradi, M. De Bonis, R. De Paulis, V. Delgado, N. Freemantle, M. Gilard, K. H. Haugaa, A. Jeppsson, P. Jüni, L. Pierard, B. D. Prendergast, J. R. Sádaba, C. Tribouilloy, W. Wojakowski, F.-J. Neumann, P. Myers, M. Abdelhamid, S. Achenbach, R. Asteggiano, F. Barili, M. A. Borger, T. Carrel, J.-P. Collet, D. Foldager, G. Habib, C. Hassager, A. Irs, B. Iung, M. Jahangiri, H. A. Katus, K. C. Koskinas, S. Massberg, C. E. Mueller, J. C. Nielsen, P. Pibarot, A. Rakisheva, M. Roffi, A. Rubboli, E. Shlyakhto, M. Siepe, M. Sitges, L. Sondergaard, M.

Sousa-Uva, G. Tarantini, J. L. Zamorano, F. Praz, M. Milojevic, S. Baldus, J. Bauersachs, D. Capodanno, L. Conradi, M. De Bonis, R. De Paulis, V. Delgado, N. Freemantle, M. Gilard, K. H. Haugaa, A. Jeppsson, P. Jüni, L. Pierard, B. D. Prendergast, J. R. Sádaba, C. Tribouilloy and W. Wojakowski (2021). "2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease." European Heart Journal.

Wernly, B., P. Jirak, M. Lichtenauer, V. Veulemans, T. Zeus, K. Piayda, U. C. Hoppe, A. Lauten, C. Frerker and C. Jung (2020). "Systematic Review and Meta-Analysis of Interventional Emergency Treatment of Decompensated Severe Aortic Stenosis." J Invasive Cardiol **32**(1): 30-36.

Writing Committee, M., C. M. Otto, R. A. Nishimura, R. O. Bonow, B. A. Carabello, J. P. Erwin, 3rd, F. Gentile, H. Jneid, E. V. Krieger, M. Mack, C. McLeod, P. T. O'Gara, V. H. Rigolin, T. M. Sundt, 3rd, A. Thompson and C. Toly (2021). "2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **77**(4): e25-e197.

10. Publikationsverzeichnis

10.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Steffen J**, Andreae D, Nabauer M, Reißig N, Doldi PM, Haum M, Orban M, Theiss H, Rizas K, Braun D, Peterß S, Hausleiter J, Massberg S, Deseive S. TAVI for patients with normal-flow low-gradient compared to high-gradient aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2022 Oct 25:S0167-5273(22)01655-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.10.143. Online ahead of print. JIF 2021: 4.76
2. **Steffen J**, Stocker A, Scherer C, Haum M, Fischer J, Doldi PM, Theiss H, Braun D, Rizas K, Peterß S, Hausleiter J, Massberg S, Orban M, Deseive S. Emergency TAVI for acute heart failure due to severe aortic stenosis in critically ill patients with or without cardiogenic shock. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022 Oct 10:zuac131. doi: 10.1093/ehjacc/zuac131. Online ahead of print. JIF 2021: 4.04
3. **Steffen J***, Beckmann M*, Haum M, Fischer J, Andreae D, Orban M, Rizas K, Braun D, Curta A, Hagl C, Theiss HD, Mehilli J, Massberg S, Desive S, Hausleiter J. Systolic or diastolic CT image acquisition for transcatheter aortic valve replacement - An outcome analysis. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2022 May 20;S1934-5925(22)00071-5. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jcct.2022.05.003. JIF 2021: 4.31
4. **Steffen J**, Reißig N, Andreae D, Beckmann M, Haum M, Fischer J, Theiss H, Braun D, Orban M, Rizas K, Sadoni S, Nábauer M, Peterss S, Hausleiter J, Massberg S, Deseive S. TAVI in patients with low-flow low-gradient aortic stenosis-short-term and long-term outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2022 Mar 23. doi: 10.1007/s00392-022-02011-4. Online ahead of print. JIF 2021: 5.46
5. **Steffen J**, Schlichtiger J, Brunner S, Huber BC. Health promoting behaviour of medical versus non-medical students during COVID-19 pandemic: results from the COLA cross-sectional study. *J Transl Med.* 2021 Jun 4;19(1):242. doi: 10.1186/s12967-021-02899-y. JIF: 8.440
6. **Steffen J**, Schlichtiger J, Huber B, Brunner S. Altered alcohol consumption during COVID-19 pandemic lockdown. *Nutr J.* 2021 May 11;20(1):44. doi: 10.1186/s12937-021-00699-0. JIF 4.344

7. Huber BC, Schlichtiger J, Drey M, **Steffen J***, Brunner S*. Change of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) score after COVID-19 outbreak. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021 Mar 10. JIF 1.669. *Geteilte Letztautorschaft
8. Weinberger T*, **Steffen J***, Osterman A*, Mueller TT, Muenchhoff M, Wratil PR, Graf A, Krebs S, Quartucci C, Spaeth PM, Grabein B, Adorjan K, Blum H, Keppler OT, Klein M. Prospective Longitudinal Serosurvey of Health Care Workers in the First Wave of the SARS-CoV-2 Pandemic in a Quaternary Care Hospital in Munich, Germany. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 3:ciaa1935. JIF 20.999. *Geteilte Erstautorschaft
9. Huber BC*, **Steffen *J**, Schlichtiger J, Brunner S. Altered nutrition behavior during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. *Eur J Nutr*. 2020 Dec 1:1-10. doi: 10.1007/s00394-020-02435-6. JIF 5.614 *Geteilte Erstautorschaft
10. Huber BC*, **Steffen J***, Schlichtiger J, Graupe T, Deuster E, Strouvelle VP, Fischer MR, Massberg S, Brunner S. Alteration of physical activity during COVID-19 pandemic lockdown in young adults. *J Transl Med*. 2020 Nov 2;18(1):410. JIF 5.531. *Geteilte Erstautorschaft
11. **Steffen J***, Lenski M*, Herrmann FEM, Mückter H, Dimitriadis K, Fischer MR: Improving the Pharmacology Curriculum at a German Medical School: A Structured Plan Based on a Student-Guided Large-Scale Study *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar 15. JIF 2.425. *Geteilte Erstautorschaft
12. **Steffen J**, Grabbert M, Pander T, Gradel M, Köhler LM, Fischer MR, von der Borch P, Dimitriadis K: Finding the right doctoral thesis – an innovative research fair for medical students *GMZ Z Med Ausbild*. 2015 Aug 17;32(3):Doc29. JIF 0.9.

10.2. Originalarbeiten als Koautor

1. Kapadia SR, Makkar R, Leon M, Abdel-Wahab M, Waggoner T, Massberg S, Rottbauer W, Horr S, Sondergaard L, Karha J, Gooley R, Satler L, Stoler RC, Messé SR, Baron SJ, Seeger J, Kodali S, Krishnaswamy A, Thourani VH, Harrington K, Pocock S, Modolo R, Allocco DJ, Meredith IT, Linke A; **PROTECTED TAVR Investigators**. Cerebral Embolic Protection during Transcatheter Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2022 Oct 6;387(14):1253-1263. doi: 10.1056/NEJMoa2204961. JIF 2021 176.1
2. Gmeiner JMD, Linnemann M, **Steffen J**, Scherer C, Orban M, Theiss H, Mehili J, Sadoni S, Peterß S, Joskowiak D, Hagl C, Tsilimparis N, Curta A, Maurus S, Doldi PM, Löw K, Haum M, Roden D, Hausleiter J, Massberg S, Rizas K, Deseive S, Braun D.

- Dual ProGlide versus ProGlide and FemoSeal for vascular access haemostasis after transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention*. 2022 Jul 29;EIJ-D-22-00311. doi: 10.4244/EIJ-D-22-00311. Online ahead of print. JIF 2021 7.728
3. Doldi P, **Steffen J**, Orban M, Theiss H, Sadoni S, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J, Deseive S, Braun D. Clinical Outcome Following Transcatheter Aortic Valve Implantation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022 Jun 13;15(11):1188-1190. doi: 10.1016/j.jcin.2022.03.017. JIF 2021: 9.544
 4. Doldi PM, Stolz L, Escher F, **Steffen J**, Gmeiner J, Roden D, Linnemann M, Löw K, Deseive S, Stocker TJ, Orban M, Theiss H, Rizas K, Curta A, Sadoni S, Buech J, Joskowiak D, Peterss S, Hagl C, Massberg S, Hausleiter J, Braun D. Transcatheter Aortic Valve Replacement with the Self-Expandable Core Valve Evolut Prosthesis Using the Cusp-Overlap vs. Tricuspid-View. *J Clin Med*. 2022 Mar 12;11(6):1561. doi: 10.3390/jcm11061561. JIF 4.24
 5. Hartrampf B, Jochheim D, **Steffen J**, Czermak T, Sadoni S, Lemmermöhle E, Klier I, Estner HL, Massberg S, Mehilli J, Lackermair K, Fichtner S. Permanent pacemaker dependency in patients with new left bundle branch block and new first degree atrioventricular block after transcatheter aortic valve implantation. *Sci Rep*. 2021 Dec 21;11(1):24383. doi: 10.1038/s41598-021-03667-0. JIF 4.38
 6. Stolz L, Orban M, Braun D, Doldi P, Orban M, Stark K, Mehr M, **Steffen J**, Löw K, Hagl C, Massberg S, Nábauer M, Hausleiter J. Impact of asymmetric tethering on outcomes after edge-to-edge mitral valve repair for secondary mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol*. 2021 Nov 16. doi: 10.1007/s00392-021-01961-5. Online ahead of print. JIF 5.46
 7. Orban M, Wolff S, Braun D, Stolz L, Higuchi S, Stark K, Mehr M, Stocker TJ, Dischl D, Scherer C, Lüsebrink E, **Steffen J**, Orban M, Hagl C, Massberg S, Nábauer M, Hausleiter J. Right ventricular function in transcatheter edge-to-edge tricuspid valve repair. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 Dec;14(12):2477-2479. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.026. JIF 14.81
 8. Wratil PR, Schmacke NA, Osterman A, Weinberger T, Rech J, Karakoc B, Zeilberger M, **Steffen J**, Mueller TT, Spaeth PM, Stern M, Albanese M, Thun H, Reinbold J, Sandmeyer B, Kressirer P, Grabein B, Falkai P, Adorjan K, Hornung V, Kaderali L, Klein M, Keppler OT. In-depth profiling of COVID-19 risk factors and preventive

- measures in healthcare workers. *Infection*. 2022 Apr;50(2):381-394. doi: 10.1007/s15010-021-01672-z. JIF 3.55
9. Schüttler D, Hamm W, Krammer S, **Steffen J**, Deuster E, Lauseker M, Egger F, Meyer T, Brunner S. Staying on the ball during COVID-19 pandemic: impact on training modalities in football players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021 Apr 19. JIF 1.432
 10. Zadrozny M, Hainzer N, Mehilli J, Jochheim D, Gschwendtner S, **Steffen J**, Theiss H, Braun D, Hagl C, Sadoni S, Massberg S, Hausleiter J, Deseive S. TAVR in nonagenarians: An analysis investigating safety, efficacy, symptomatic improvement, and long-term survival. *J Cardiol*. 2021 Feb 6:S0914-5087(21)00029-0. JIF 2.246.
 11. Stolz L, Orban M, Braun D, Stark K, **Steffen J**, Orban M, Hagl C, Massberg S, Näbauer M, Hausleiter J. Anatomy and Outcome of Secondary Mitral Regurgitation Subtypes Undergoing Transcatheter Mitral Valve Edge-to-Edge Repair. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Jan 11;14(1):110-111. JIF 11.075.
 12. Schlichtiger J, Brunner S, **Steffen J**, Huber BC. Mental health impairment triggered by the COVID-19 pandemic in a sample population of German students. *J Investig Med*. 2020 Dec;68(8):1394-1396. JIF 2.304
 13. Deseive S, **Steffen J**, Beckmann M, Jochheim D, Orban M, Zadrozny M, Gschwendtner S, Braun D, Rizas K, Curta A, Hagl C, Theiss HD, Mehilli J, Massberg S, Hausleiter J. CT-Determined Tricuspid Annular Dilatation Is Associated With Increased 2-Year Mortality in TAVR Patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020 Nov 9;13(21):2497-2507. JIF 11.195.
 14. Schlichtiger J, **Steffen J**, Huber BC, Brunner S. Physical activity during COVID-19 lockdown in older adults. *J Sports Med Phys Fitness*. 2021 Jan;61(1):164-166. JIF 1.432.
 15. Huber BC, **Steffen J**, Schlichtiger J, Brunner S. Type of sport activities during COVID-19 crisis among Bavarian students. *J Sports Med Phys Fitness*. 2020 Nov;60(11):1508-1510. JIF 1.432
 16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, Richardt G, Liebetrau C, Witzenbichler B, Antonucci D, Akin I, Bott-Flügel L, Fischer M, Landmesser U, Katus HA, Sibbing D, Seyfarth M, Janisch M, Boncompagni D, Hilz R, Rottbauer W, Okrojek R, Möllmann H, Hochholzer W, Migliorini A, Cassese S, Mollo P, Xhepa E, Kufner S, Strehle A, Leggewie S, Allali A, Ndrepepa G, Schühlen H,

Angiolillo DJ, Hamm CW, Hapfelmeier A, Tölg R, Trenk D, Schunkert H, Laugwitz KL, Kastrati A; **ISAR-REACT 5 Trial Investigators**. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1524-1534. JIF 74.7.

17. Herrmann FEM, Lenski M, **Steffen J**, Kailuweit M, Nikolaus M, Koteeswaran R, Sailer A, Hanszke A, Wintergerst M, Dittmer S, Mayr D, Genzel-Boroviczény O, Eley D, Fischer MR: A Survey Study on Student Preferences Regarding Pathology Teaching in Germany: A Call for Curricular Modernization *BMC Med Educ*. 2015 Jun 2;15(1):94. JIF 1.22.

18. Kobold S, **Steffen J**, Grassmann S, Henkel J, Castoldi R, Schmollinger JC, Sustmann C, Niederfellner G, Klein C, Bourquin C, Endres S: A new EGFR x EpCAM bispecific antibody enhances the efficacy of adoptive T-cell therapy in a murine gastric tumor model, *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1). JIF 15.161.

10.3. Kasuistiken/Case Reports als Erst- oder Letztautor

1. von Bismarck A, Weinberger T, **Steffen J**. Images in Vascular Medicine: Vena cava syndrome mimicking caput medusae. *Vasc Med*. 2021 Dec;26(6):672-673. Doi: 10.1177/1358863X211028296. Epub 2021 Jul 16
2. Sams L, Brunner S, Näbauer M, **Steffen J**. Unexpected pacemaker lead in an 84-year old patient. Echocardiography. *Echocardiography*. 2021 Jul;38(7):1131-1132. Doi: 10.1111/echo.15076. JIF 1.39
3. **Steffen J**, Bogner J, Huber BC. Q-Fieber – eine seltene Ursache der Myokarditis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020 Apr;145(7):484-487. JIF 0.569.
4. **Steffen J**, Köhler A, Schwarz F, Sadoni S, Hagl C, Massberg S, Greif M: A Left-to-Right Shunt After Transfemoral TAVR Using Edwards SAPIEN 3 *J Heart Valve Dis*. 2016 Jul;25(4):491-493. JIF 0.7.

10.4. Kongressbeiträge, Poster, Vorträge

- 08/2022 European Society of Cardiology Congress 2021 (Barcelona)
Postervortrag „**Characteristics and outcomes of normal-flow low-gradient aortic stenosis patients compared to high-gradient aortic stenosis patients undergoing TAVI**“
- 04/2022 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2022 (Mannheim)
Vortrag „**Critically ill patients undergoing transcatheter aortic valve**“

replacement for severe aortic stenosis“

Prämierung mit dem 2. Preis beim Young Investigator Award „Strukturelle Herzerkrankung“

- 04/2022 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2022 (Mannheim)
Postervortrag „**Systolic or diastolic CT image acquisition for transcatheter aortic valve replacement – an outcome analysis“**
- 03/2022 European Society of Cardiology – Acute Cardiovascular Care Congress 2022 (online/Marseille)
Vortrag „**TAVR in patients with cardiogenic shock or severely decompensated aortic stenosis“**
Prämierung mit dem *Avi Shimony Preis*
- 08/2021 European Society of Cardiology Congress 2021 (online)
Vortrag „**TAVR in patients with low-flow low-gradient aortic stenosis – outcome data after three years from one large centre“**
- 04/2021 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2021 (online)
Vortrag „**TAVR in patients with low-gradient aortic stenosis – patient outcomes after two years at one large German centre“**
- 04/2021 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 2021 (online)
Vortrag „**Alteration of Physical Activity and Nutrition Behaviour During COVID-19 Pandemic Lockdown in Young Adults (COLA Trial)“**
- 10/2019 Poliklinischer Abend der Medizinischen Klinik IV, LMU Klinikum – Campus Innenstadt
Vortrag „**Der interessante Fall – eine seltene Ursache der Myokarditis“**
- 08/2019 European Society of Cardiology Congress 2021 (Paris)
Vortrag „**Outcome analysis of systolic or diastolic CT acquisition prior to transcatheter aortic valve replacement to estimate prosthesis size“**

11.Danksagung

Ich danke Professor Dr. Steffen Massberg, Professor Dr. Jörg Hausleiter und PD Dr. Simon Deseive für die langjährige Unterstützung meiner klinischen Forschungsaktivitäten, die thematischen Impulse und die Bereitstellung der Forschungsinfrastruktur. Darüber hinaus danke ich Professor Dr. Christian Hagl und PD Dr. Sven Peterß aus der Herzchirurgischen Klinik für die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Bereich der Aortenklappentherapie. Ferner danke ich Professor Dr. Stefan Brunner und Professor Dr. Bruno Huber für die wissenschaftlichen Initiativen und die effiziente Zusammenarbeit im Rahmen der Coronavirus-Pandemie.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinen Kollegen Dr. Magda Haum und Dr. Philipp Doldi sowie den Doktoranden Markus Beckmann, Nikolas Reißig, David Andreae, Angelika Stocker und Melanie Lux für ihre tatkräftige Unterstützung, ihren Eifer und ihre Kollegialität beim Aufbau unseres TAVI-Registers.