

Aus der medizinischen Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Vergleich der klinischen und hämodynamischen Ergebnisse der selbst-expandierenden CoreValve Evolut Pro Aortenklappe im Vergleich zum Vorgängermodell CoreValve Evolut R**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von Matthias Markus Makosch, August 2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. med. Tobias Zeus

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher

Meinen lieben Eltern

## Auflistung der Publikationen:

Hellhammer, Piayda K, Afzal S, Kleinebrecht L, **Makosch M**, Hennig I, Quast C, Jung C, Polzin A, Westenfeld R, Kelm M, Zeus T, Veulemans V, "The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Matched Comparison of the Evolut PRO and Evolut R" 2018 Nov. 26 JACC Cardiovasc Interv.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in der Publikation "The Latest Evolution of the Medtronic CoreValve System in the Era of Transcatheter Aortic Valve Replacement: Matched Comparison of the Evolut PRO and Evolut R" 2018 Nov. 26 JACC Cardiovasc Interv. veröffentlicht.

## Zusammenfassung:

Das Ziel der Studie war die Untersuchung der hämodynamischen und klinischen Eigenschaften der selbstexpandierenden Aortenklappenprothese Medtronic CoreValve™ Evolut Pro im Vergleich zu ihrem direkten Vorgängermodell, der Medtronic CoreValve™ Evolut R.

Die Medtronic CoreValve™ Evolut Pro ist die neuste verfügbare Generation des Prothesenmodells auf dem Markt. Diese Klappe basiert auf der Vorgängerklappe CoreValve Evolut R und wurde speziell dafür entworfen, um das Auftreten einer paravalvulären Leckage zu minimieren. Aufgrund des Designs wird eine größere Zugangsschleuse benötigt (16-F vs. 14-F).

Die Patienten wurden entweder mit der Evolut R (n = 148) oder der Evolut PRO (n = 74) behandelt. Der Behandlungszeitraum reichte vom September 2015 bis Januar 2018. Nach *Propensity score matching* wurden die beiden Gruppen in einem 2:1 Verhältnis im Hinblick auf Patientencharakteristika, Parameter der kardiovaskulären Bildgebung und sowohl pre-, peri- als auch postprozedurale Ergebnisse untersucht.

Beide Gruppen repräsentieren ein Hochrisiko Kollektiv mit einem gesteigerten perioperativen Mortalitätsrisiko (LogEuroSCORE, Evolut R vs. Evolut PRO:  $24.7 \pm 13.7\%$  vs.  $25.1 \pm 12.5\%$ ;  $p = 0.881$ ).

Der prozedurale Erfolg belief sich auf 100%. Beide Prothesen zeigten gute hämodynamische Ergebnisse mit stark reduziertem mittleren transvalvulären Druckgradienten (Evolut R vs. Evolut PRO:  $7.9 \pm 3.9$  mmHg vs.  $7.5 \pm 3.5$  mmHg;  $p = 0.348$ ).

Milde paravalvuläre Leckagen konnten postinterventionell bei 16.2% der Evolut R und bei 14.9% der Evolut Pro Patienten ( $p = 0.794$ ) beobachtet werden. Postinterventionelle moderate paravalvuläre Leckagen ließen sich bei zwei Patienten der Evolut R- Gruppen nachweisen (Evolut R vs. Evolut PRO: 1.4% vs. 0%;  $p = 1.000$ ). Bezüglich der klinischen Parameter, wie *major bleeding events* (Evolut R vs. Evolut PRO: 1.4% vs. 1.3%;  $p = 0.868$ ) und vaskulären Komplikationen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Abschließend lässt sich sagen, dass beide Prothesen eine exzellente hämodynamische Leistung mit einer geringen Inzidenz für paravalvuläre Leckage zeigen und dass die klinischen Ergebnisse vergleichbar sind.

## Summary:

The goal of this study was to examine the hemodynamic and clinical performance of the Medtronic CoreValve™ Evolut PRO compared with the Medtronic CoreValve™ Evolut R.

The Medtronic CoreValve™ Evolut Pro is the newest self-expandable prosthesis being available. This prosthesis is based on the predecessor, the Evolut R. The Medtronic CoreValve™ is constructed to reduce paravalvular leakage. Due to the design the Evolut PRO requires a larger sheath size (16-F vs. 14-F).

The patients were separated in two groups receiving either the Medtronic CoreValve™ Evolut R (n = 148) or the Medtronic CoreValve™ Evolut PRO (n = 74). The study's period ranged from September 2015 to January 2018.

After propensity score matching both groups were compared concerning baseline characteristics, cardiovascular imaging parameters and pre-, peri- and postprocedural results.

Both groups consisted of high-risk patients having increased perioperative mortality risk (logEuro score Evolut R vs. Evolut PRO:  $24.7 \pm 13.7\%$  vs.  $25.1 \pm 12.5\%$ ;  $p = 0.881$ ).

Both groups showed a procedural success rate of 100%. The mean transvalvular pressure gradient was vastly decreased (Evolut R vs. Evolut PRO:  $7.9 \pm 3.9$  mm Hg vs.  $7.5 \pm 3.5$  mm Hg;  $p = 0.348$ ). Mild paravalvular leakage occurred in 16.2% of Evolut R patients and in 14.9% of Evolut PRO patients ( $p = 0.794$ ). Moderate aortic regurgitation was measured in two patients belonging to the Evolut R group (Evolut R vs. Evolut PRO: 1.4% vs. 0%;  $p = 1.000$ ).

Both groups did not indicate differences concerning complication rate like major bleeding incidents (Evolut R vs. Evolut PRO: 1.4% vs. 1.3%;  $p = 0.868$ ) and vascular complications (Evolut R vs. Evolut PRO: 14.2% vs. 16.2%;  $p = 0.689$ ). In summary, both prostheses demonstrate excellent hemodynamic performance. There was no difference between the two prosthesis regarding occurrence of paravalvular leakage as well as complication rate.

## Abkürzungsverzeichnis:

<b>A.</b>	Arterie
<b>Abb.</b>	Abbildung
<b>ACC</b>	American College of Cardiology
<b>aHT</b>	Arterielle Hypertonie
<b>AI</b>	Aortenklappeninsuffizienz
<b>AKE</b>	Aortenklappenersatz
<b>AKIN</b>	Acute Kidney Injury Network
<b>AOA</b>	Aorta ascendens
<b>AÖF</b>	Aortenöffnungsfläche
<b>AOS</b>	Aortenstenose
<b>AP</b>	Angina pectoris
<b>AS</b>	Aortenklappenstenose
<b>AVA</b>	Aortic valve area
<b>AV-Block</b>	Artrioventrikuläre Blockierung
<b>BAV</b>	Ballonvalvuloplastie
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>CABG</b>	Koronararterien-Bypass
<b>cAVK</b>	Zentrale arterielle Verschlusskrankheit
<b>CE</b>	Conformité Européenne
<b>COPD</b>	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
<b>CPR</b>	Kardiopulmonale Reanimation
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DBP</b>	Diastolischer Blutdruck
<b>DLZ-CS</b>	Device Landing Zone-Calcification Score
<b>dPmax</b>	Maximaler Druckgradient
<b>dPmean</b>	Mittlerer Druckgradient
<b>EF</b>	Ejektionsfraktion
<b>EKG</b>	Elektrokardiogramm
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>EuroSCORE</b>	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
<b>F</b>	French (1/3mm)

<b>GFR</b>	Glomeruläre Filtrationsrate
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HI</b>	Herzinsuffizienz
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HU</b>	Hounsfield units
<b>HZV</b>	Herz-Zeit-Volumen
<b>ICR</b>	Intercostalraum
<b>ITN</b>	Intubationsnarkose
<b>KHK</b>	Koronare Herzerkrankung
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>KÖF</b>	Klappenöffnungsfläche
<b>LAO</b>	Left anterior oblique
<b>LCA</b>	Linke Herzkranzarterie
<b>LCC</b>	Linkskoronare Tasche
<b>LogES</b>	Logarithmierter EuroSCORE
<b>LV</b>	Linksventrikulär
<b>LV-EDP</b>	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
<b>LV-ESP</b>	Linksventrikulärer endsystolischer Druck
<b>Funktion</b>	Linksventrikuläre Pumpfunktion
<b>LVOT</b>	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
<b>MDCT</b>	Multi Detektor Computertomographie
<b>Mg</b>	Milligramm
<b>MI</b>	Mitralklappeninsuffizienz
<b>ml</b>	Milliliter
<b>mm</b>	Millimeter
<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>N</b>	Patientenzahl
<b>Ng</b>	Nanogramm
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OP</b>	Operation
<b>pAVK</b>	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
<b>PeriAR</b>	Peri-prosthetic aortic regurgitation

<b>pHT</b>	Pulmonale Hypertonie
<b>proBNP</b>	Pro-B-natriuretisches Peptid
<b>PVL</b>	Paravalvuläres Leck
<b>SAVR</b>	Surgical Aortic valve replacement
<b>SBR</b>	Systolischer Blutdruck
<b>SOV</b>	Sinus of Valsalva
<b>STJ</b>	Sinutubulärer Übergang
<b>STS</b>	Society of Thoracicsurgeons predicted risk score
<b>Tab.</b>	Tabelle
<b>TAVI</b>	Transkatheter Aortenklappenimplatation
<b>TEE</b>	Transösophageale Echokardiografie
<b>TTE</b>	Transthorakale Echokardiographie
<b>VARC</b>	Valve Academic Research Consortium
<b>VIV</b>	Valve in Valve
<b>V<sub>max</sub></b>	Maximale Flussgeschwindigkeit

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Allgemeine Ätiologie und Pathogenese.....	1
1.2 Pathophysiologie .....	2
1.3 Klinik:.....	3
1.4 Diagnostik:.....	4
1.5 Therapie .....	4
1.5.1 Medikamentöse Therapie .....	4
1.5.2 Chirurgische Therapie.....	5
1.5.3 Interventionelle Therapie:.....	6
1.5.4 Prothesen .....	10
1.6 Fragestellung der Arbeit: .....	15
2. Methoden:.....	17
2.1 Patientenrekrutierung.....	17
2.2 Datenerfassung .....	18
2.2.1 Präinterventionelle Daten .....	18
2.2.2 Perinterventionelle Daten .....	18
2.2.3 Postinterventionelle Daten .....	18
2.3 Prozedur:.....	19
2.4 Risikoscores und Komplikationserfassung.....	20
2.4.1 EuroScore: .....	20
2.4.2 VARC-Kriterien.....	20
2.4.3 NYHA- Klassifikation .....	23
2.4.4 AI-Index .....	23
2.4.5 Transthorakale Echokardiographie:.....	24
2.4.6 CT.....	24
2.4.7 Ethikvotum .....	25
2.4.8 Statistik:.....	26
3. Ergebnisse .....	27
3.1 Patientencharakteristika: .....	27
3.2 Echokardiographische Daten.....	31
3.3 Computertomographische Auswertung .....	35
3.4 Periinterventionelle Daten .....	37
3.5 Intrahospitaler Verlauf .....	41
3.6 Echokardiographie bei Entlassung.....	43
4. Diskussion.....	46

4.1.Hämodynamische Performance und PVL .....	46
4.2 Schrittmacherkomplikationen: .....	49
4.3 Vaskuläre Komplikationen und Blutungskomplikationen:.....	49
4.3 Limitation der Studie .....	50
4.4 Schlussfolgerung.....	50
5.Abbildungsverzeichnis:.....	51
6.Danksagung .....	52
Literaturverzeichnis .....	53

## 1. Einleitung:

### 1.1 Allgemeine Ätiologie und Pathogenese:

Die degenerative Aortenklappenstenose (AS) ist bei Patienten über 65 Jahren das zweithäufigste Herzklappenitium und gemessen an der Symptomatik das meist behandelte Vitium (Vahanian et al., 2012). Sie tritt mit einer Häufigkeit von 2-7% Prozent auf. In Europa und Nordamerika stellt die AS das behandlungsbedürftigste Vitium dar. Man kann sagen, dass das Auftreten der AS im fortschreitenden Lebensalter zunimmt (Lindroos et al., 1993).

Bei der AS lässt sich zwischen einer angeboren und einer erworben AS unterscheiden. Die angeborene AS lässt sich wiederum in eine supra- und subvalvuläre AS unterscheiden. Bei allen drei Formen kommt es zu einer entzündlichen Veränderung, die in Fibrosierung, Verkürzung und Verklebung der Klappensegelränder mündet. Bei einem gesunden Erwachsenen erwartet man eine Klappenöffnungsfläche (KÖF) von 2.6 cm<sup>2</sup> bis 3.5 cm<sup>2</sup>.

In der Gesamtheit und besonders bei älteren Patienten stellt die primär-degenerative, kalzifizierende AS die häufigste Variante einer erworbenen AS dar.

Die primär-degenerative, kalzifizierende AS geht aus einer progredienten Aortenklappensklerose hervor, die zu einer Degeneration und Kalzifizierung der Klappentaschen und schlussendlich zu einer Stenosierung führt. Eine inflammatorische Reaktion ist für die Aortenklappenstenose ursächlich, deren Ablauf der Entstehung der Arteriosklerose ähnelt.

Risikofaktoren, die eine Entstehung begünstigen sind ähnlich wie bei der Arteriosklerose Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, eine chronische Niereninsuffizienz und die Hypercholesterinämie (Pohle et al., 2001).

Die rheumatische AS kann die Folge eines rheumatischen Fiebers sein, die jedoch mit der antibiotischen Behandlung eine Rarität geworden ist. Hierbei handelt es sich um ein rheumatisches Fieber im Rahmen einer Infektion mit beta-hämolysierenden Streptokokken, wie sie bei einer Pharyngotonsillitis auftritt. Da die Oberflächenproteine, genauer das M-Protein, der Streptokokken den körpereigenen Proteinen ähneln, kommt es zu einer Autoimmunreaktion des Körpers gegen besonders kardiale Strukturen. Folglich kommt es zu einer Endo- bzw. Pankarditis, die mit einer Vernarbung der Aorten- und Mitralklappe

enden kann. In der Regel tritt die Erkrankung bei Kindern in Entwicklungsländern auf (William D. Edwards et al., 1990).

## 1.2 Pathophysiologie

Die AS wird in leicht-, mittel- und hochgradig gemäß der aktuellen Leitlinien der Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eingeteilt (Baumgartner et al., 2017):

Schweregrade	leicht	mittel	schwer
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	<3	3,0-4,0	>4
$\Delta P_{\text{mean}}$ (mmHg)	<25	25-40	>40
KÖF (cm <sup>2</sup> )	>1,0	0,6-1,0	<0,6

Tab.1 Schweregradeinteilung nach ESC ( $dP_{\text{mean}}$  = mittlere systolische Druck, KÖF = Klappenöffnungsfläche)

Pathophysiologisch stellt die stenosierte Aortenklappe eine Abflussbehinderung des linken Ventrikels dar. Nach der Bernoulli Gleichung kommt es folglich zu einer Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit und damit auch zu einer Erhöhung des mittleren systolischen Druckgradienten zwischen linker Herzkammer und Aorta ascendens.

Der Ventrikel reagiert auf die steigende Nachlast mit einer konzentrischen Myokardhypertrophie und äußert sich besonders durch eine Steigerung des linksventrikulären endsystolischen Drucks (LV-ESP). Die konzentrische Hypertrophie äußert sich als Dickenzunahme des betroffenen Ventrikels mit einer Größenzunahme, die nach innen gerichtet ist. Die steigende linksventrikuläre Muskelmasse, die mit einer einem gesteigerten Sauerstoffbedarf einhergeht, und Wandspannung können zu einer Minderperfusion führen, was durch die koronare Reserve kompensiert wird. In diesem Stadium sind die Patienten meist noch beschwerdefrei und man spricht von einer asymptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose. Jedoch ist dieser Kompensationsmechanismus begrenzt, denn mit sinkender Aortenklappenöffnungsfläche (AÖF) steigt der linksventrikuläre Druck bis die kontraktile Reserve des Myokards erreicht ist.

In der Folge kann der Ventrikel der intrakavitären Druckbelastung nicht mehr entgegenarbeiten und der Ventrikel dilatiert. Ebenso kommt es zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Die erhöhte Nachlast führt zu einem erhöhten Druck innerhalb des kleinen Kreislaufs und rechten Ventrikels. Oftmals werden Patienten in diesem Stadium symptomatisch.

### 1.3 Klinik:

Trotz hochgradiger AS können die Patienten lange symptomlos bleiben.

Dyspnoe, Schwindel, Synkope und Angina pectoris (AP) sind Symptome einer fortgeschrittenen AS und sind prognostisch ungünstig. Aufgrund der Herzinsuffizienz (HI) kann es zu einer kardialen Dekompensation kommen und das Risiko für einen plötzlichen Herztod merklich erhöhen (Uretsky et al., 1997). Es konnte gezeigt werden, dass nach Symptombeginn die durchschnittliche Lebenserwartung (Abb.1) bei Patienten mit AP fünf Jahre, mit Synkope drei Jahre und Herzinsuffizienz zwei Jahre beträgt (Stuart Frank et al., 1973). Die modifizierte Überlebenskurve zeigt, dass sich die Überlebenszeit zwischen 1968 und 2008 um 20 Jahre gesteigert hat.

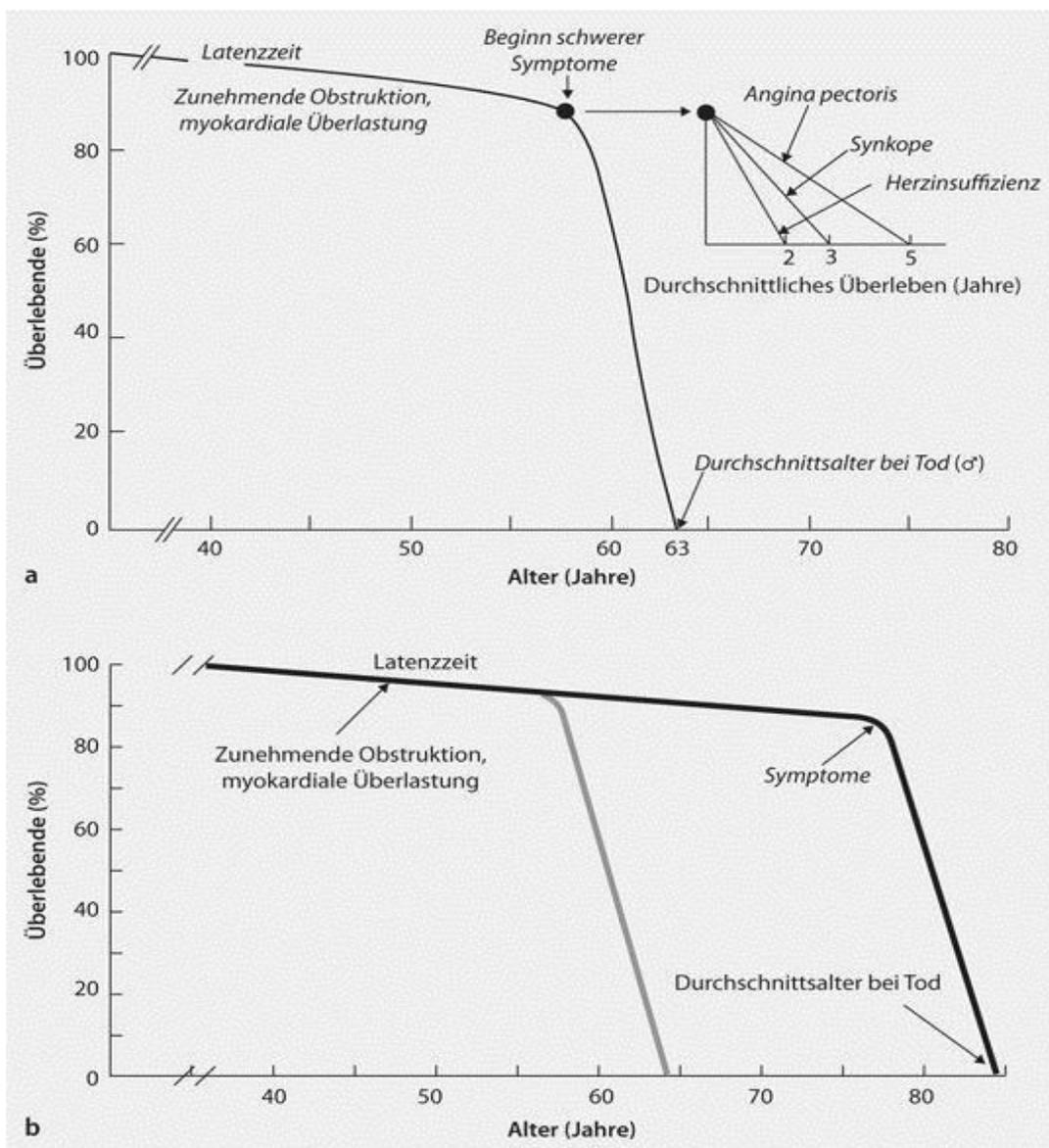


Abb. 1: Überlebenskurve der Patienten mit symptomatischen AS (a), Modifizierte Überlebenskurve der Patienten mit symptomatischen AS (b) (Braunwald 2018)

## 1.4 Diagnostik:

Auskultatorisch lässt sich ein spindelförmiges systolisches Herzgeräusch feststellen, welches in die Karotiden fortgeleitet wird und sein Punctum maximum im 2.

Intercostalraum (ICR) parasternal hat. Aufgrund eines geringeren Herz-Zeit-Volumens (HZV) lässt sich bei fortgeschrittenen AS ein Pulsus parvus et tardus nachweisen. Dieser zeichnet sich durch einen geringen Anstieg und Amplitude aus. Der Herzspitzenstoß ist wegen der Hypertrophie hebend und verbreitert (Czarny et al., 2014).

In der Elektrokardiographie (EKG) kann sich als Ausdruck einer Linksherzhypertrophie ein positiver Sokolow-Lyon-Index zeigen. Der Lagetyp ist häufig ein Linkstyp oder überdrehter Linkstyp. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) ist das wichtigste nicht-invasive Untersuchungsverfahren zur Feststellung einer AS (Ding et al., 2009). Die transösophageale Echokardiographie (TEE) ist ein semi-invasives Untersuchungsverfahren, dessen Bildqualität genauer ist, die jedoch in der Regel nicht zur Diagnosestellung benötigt wird (Ewe et al., 2010). Die TTE erlaubt die Ermittlung der transvalvulären mittleren Gradienten, Flussgeschwindigkeiten, der Klappentaschenseparation, der KÖF und des Durchmessers des Anulus aortae. Im fortgeschrittenen Stadium der Aortenklappenstenose lässt sich sowohl linksventrikuläre Hypertrophie als auch eine poststenotische Dilatation feststellen. Die aneurysmatische Dilatation der Aorta ascendens lässt sich durch die poststenotische turbulente Strömungsgeschwindigkeit erklären, die die elastischen Fasern der Gefäßwand schädigt. Im dekompensierten Stadium auch eine linksventrikuläre Dilatation und verringerte Ejektionsfraktion (EF) (Baumgartner et al., 2017). Mittels einer Computertomographie (CT) lässt sich sowohl die Herzanatomie darstellen als auch die Kalklast quantifizieren. Diese Untersuchungen dienen der Planung einer anstehenden Intervention bzw. Operation. Die Herzkatheteruntersuchung erlaubt eine invasive Messung der Hämodynamik, wodurch sich Vitien und andere Klappenfehler ein- bzw. ausschließen lassen. Ebenso kann der Koronarstatus erhoben werden, um präoperativ eine mögliche koronare Herzkrankheit (KHK) auszuschließen.

## 1.5 Therapie:

### 1.5.1 Medikamentöse Therapie

Eine alleinige medikamentöse Therapie konnte die Mortalität nicht senken (Marquis-Gravel et al., 2016) und keine Lebensverlängerung erzielen. Die medikamentöse Therapie

der AS beschränkt sich somit auf die Therapie der Begleiterkrankungen. Hypotonien sollten vermieden werden (Baumgartner et al., 2017). Da die Pathogenese der AS Ähnlichkeiten zur Arteriosklerose aufweist, hat man im Rahmen der *Simvastatin and Ezetimibe*-Studie versucht mittels einer aggressiven Cholesterinsenkung dem Fortschreiten der Aortenstenose entgegenzuwirken. Dies blieb ohne Einfluss (Loomba et al., 2010). Nichtsdestotrotz scheint eine Reduktion der Risikofaktoren sinnvoll. Im Fokus der medikamentösen Therapie stehen neben der Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren die Behandlung einer begleitenden HI, die Blutdruckeinstellung und die Erhaltung eines normfrequenten Sinusrhythmus. Die Behandlung der HI folgt den HI-Leitlinien (Ponikowski et al., 2016).

#### 1.5.2 Chirurgische Therapie:

Im Jahre 1960 wurde erstmalig ein Aortenklappenersatz (AKE) mittels der im Jahre 1953 entwickelten Herzlungenmaschine möglich. Es konnte gezeigt werden, dass die chirurgische Intervention eine signifikant bessere 3-Jahreüberlebensrate verzeichnete im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Therapie (87% AKE, 21% medikamentös) (Franz Schwarz et al., 1982). Der chirurgische AKE etablierte sich als Therapie der Wahl. Laut aktueller Leitlinie ist der chirurgische AKE indiziert bei Patienten mit einer hochgradigen, symptomatischen AS. Der AKE ist ebenso indiziert bei asymptomatischen Patienten mit hochgradiger AS und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion bzw. einer EF unter 50%. Sollte eine Operation der Aorta ascendens bzw. ein chirurgischer Herzeingriff geplant sein oder sollten Symptome unter Belastung auftreten, dann besteht ebenfalls eine Indikation für eine AKE (Baumgartner et al., 2017). Hierbei stehen sowohl mechanische als auch biologische Klappen zur Verfügung. Mechanische Klappen zeichnen sich durch ihre Prothesenlanglebigkeit aus, jedoch wird für den Patienten eine lebenslange Antikoagulationstherapie notwendig, zum Beispiel mittels Marcumar. Biologische Klappen werden normalerweise aus dem Perikard von Schweinen und Rindern gewonnen und haben den Vorteil, dass lediglich für drei Monate antikoaguliert werden muss. Nachteil der biologischen Klappe ist die geringe Klappenhaltbarkeit von 10-15 Jahren. Eine weitere Möglichkeit für Kinder und junge Erwachsene ist die Ross-Operation. Bei der Ross-Operation wird die Aortenklappe durch die Pulmonalklappe des Patienten ersetzt. Ein Homograft wird an der Lokalisation der ursprünglichen Pulmonalklappe implantiert.

Die operative 30-Tages-Mortalität des AKE bewegt sich zwischen 2% und 8% (Bessell et al., 1996). Dabei sind insbesondere die Pumpfunktion des linken Ventrikels, ein zurückliegender Myokardinfarkt, das Alter, Status gemäß der New York Heart Association und die einseitige Bypass-Operation sowie die Erfahrung des operativen Zentrums wichtige prognoserelevante Einflussfaktoren. (Halkos et al., 2009). Ca. 30% der Patienten mit AS werden aufgrund operativer Risiken nicht für den AKE zugelassen. Diese Patienten werden entweder medikamentös oder mittels der interventionellen TAVI behandelt (Bauer et al., 2004).

### 1.5.3 Interventionelle Therapie:

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) ist ein kathetergestütztes Verfahren, bei dem man entweder einen transapikalen, transaortalen, transsubclavialen oder transfemorale Zugangsweg wählt. Die Aortenklappe selbst ist in einem Stent befestigt und wird mithilfe eines Katheters bis zur gewünschten Position bzw. nativen Aortenklappen vorgeschoben wird, wo sie dann letztendlich expandiert wird. Hierbei unterscheidet man zwischen selbstexpandierenden und ballonexpandierenden Aortenklappenprothesen. Im Rahmen der Expansion wird die native Klappe verdrängt. Seit 2002 sind mehr als 300000 Patienten weltweit mittels der TAVI behandelt worden. Um eine Mortalitätssenkung zu erzielen stehen heutzutage zwei verschiedene Methoden zur Verfügung, nämlich der offen-chirurgische bzw. minimalinvasive Aortenklappenersatz (AKE) und die interventionelle TAVI. Die TAVI, deren Technik erstmals 2002 von Alain Cribier und Kollegen beschrieben wurde, wurde daher notwendig, da 30-60% der Patienten mit hochgradiger AS nicht mittels einem konventionellen AKE behandelt werden konnten. Diese Patienten wiesen ein zu hohes Operationsrisiko auf (Cribier et al., 2002). Erst mittels der TAVI stand für jene Patienten eine lebensverlängernde Therapie zur Verfügung. Die technischen Entwicklungen in der Katheter- und Stenttechnik machen einen kathetergestützten Aortenklappenersatz möglich. Im Jahre 2000 implantierte Bonhoffer erstmalig einem 12-jährigen Jungen eine Pulmonalklappe (Kodali Susheel K. et al., 2012). Als Zugangsweg wählte er die Femoralvene. 2002 wurde die erste TAVI von Alain Cribier durchgeführt (Cribier et al., 2002). Als Zugangsweg wählte Alain Cribier den antegrad, transeptalen Zugang durch die Vena femoralis. Über diesen Zugang wurde ein Führungsdraht eingebracht, der bis zum rechten Vorhof vorgeschoben wurde. Im nächsten Schritt wurde der Führungsdraht mittels einer transeptalen Punktion in den linken Vorhof

vorgeschoben und von dort transmitral über den Ventrikel in die Aorta ascendens und descendens. Hier wurde der Führungsdraht mittels eines weiteren Drahtes, dessen Zugangsweg die Arteria femoralis war, eingefangen. Hierüber wurde die kathethergestützte Aortenklappe geführt (Cribier et al., 2002). 2005 wurde der retrograde Zugangsweg über die Arteria femoralis eingeführt, was zu weniger Komplikationen führt. Die Klappe wird mittels Katheter über die Arteria femoralis retrograd bis zum Aortenklappenring vorgeführt und expandiert. Dies geschieht unter fluoroskopischen Kontrollen. Seit 2006 existiert auch der transapikale Zugangsweg mittels Minithorakotomie. Mittels einer Punktionsnadel wird die apikale Herzspitze punktiert und durch das entstehende Loch wird eine Schleuse eingeführt. Hierüber wird ein ballonexpandierbarer Stent bis zum Aortenklappenring vorgeschoben und implantiert. Auch hier wird der Erfolg der Prozedur mittels Durchleuchtung sichergestellt. Der transapikale Zugangsweg eignet sich besonders bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), da die Gefäßlumen für einen transfemorale Zugang eingeschränkt sind (Baumgartner et al., 2017).

Die meisten Verfahren werden nach einem retrograden Ansatz durchgeführt. Ein femoraler oder ein alternativer arterieller Zugang wird unter Verwendung einer Standard-Seldinger-Technik erreicht. Ein venöser Zugang wird auch für das Einschwämmen einer rechtsventrikulären temporären Schrittmachersonde benötigt. Sobald der Zugang hergestellt ist, wird der Patient mit unfraktioniertem Heparin oder Bivalirudin antikoaguliert (Sergie et al., 2013). Die Aortenklappe wird mittels eines Führungsdrahts passiert. In einigen Fällen wird vor der Prothesenimplantation eine Ballonvalvuloplastie (BAV) durchgeführt. Bei der BAV wird mittels eines dilatierbaren Ballonkatheters die verkalkte Aortenklappe aufgesprengt. Die Hämodynamik wird verbessert, da die Aortenöffnungsfläche (AÖF) vergrößert wird. Bei alleiniger BAV kommt es nach ca. 6 Monaten zu einer Restenose, was eine erneute Intervention notwendig macht (Jander et al., 2011). Die BAV fand Verwendung bei der Behandlung der degenerativen AS (Cribier et al., 1986). Diese Intervention frakturiert die Kalkablagerungen der Klappen, hat aber lediglich einen kurz- bis mittelfristigen Effekt und für die alleinige Therapie unzureichend (Catherine M. Otto et al., 1994). Als bridging Therapie erweist sich die BAV jedoch als nützlich und kann für Notfallpatienten, Palliativpatienten oder jene Patienten, die hämodynamisch zu instabil für eine Operation/Intervention sind, erwogen werden. Die Prozedur selbst wird während einer kurzen *rapid ventricular pacing* Periode, mit Schlägen zwischen 160-220, durchgeführt.

Nach einer erfolgreichen Dilatation mittels BAV wird die TAVI-Prothese vorgebracht und unter fluoroskopischer Kontrolle und Kontrastmittelgabe zur Lagekontrolle implantiert. In der abschließenden Aortographie sowie echokardiografisch wird eine eventuell bestehende Aortenklappeninsuffizienz beurteilt. Die Katheter und Führungsdrähte werden nun zurückgezogen und der Gefäßverschluss wird entweder chirurgisch oder unter Verwendung einer perkutanen Verschlussvorrichtung erreicht. In vielen Zentren wird eine Kombination aus Aspirin und Clopidogrel drei Monate nach TAVI gegeben (Vahanian et al., 2012), gefolgt von einer Aspirin Monotherapie. Eine fortlaufende Antikoagulation ist nicht erforderlich, es sei denn, es liegen zusätzliche Indikationen vor.

Eine alternative zum klassischen femoralen Zugang stellt der apikale Zugang dar. Für den apikalen Zugang wird der Patient auf dem Operationstisch positioniert und der linksventrikulären-Apex (LV-Apex) mit Hilfe des TTE identifiziert. Eine anterolaterale Mini-Thorakotomie wird im Bereich des vierten bis sechsten ICR durchgeführt (Stortecky et al., 2012). Die Perikardotomie wird durchgeführt und die epikardiale Oberfläche wird sichtbar gemacht, an der Stimulationsdrähte für den passageren Schrittmacher angebracht werden. Der Apex wird dann punktiert und ein Führungsdraht wird antegrad durch die Aortenklappe geführt. Das Zuführungssystem wird bis knapp unter der Klappe vorgeschoben, der Dilatator wird entfernt und die Implantation der Klappe durchgeführt. Ein Subclavia-Zugang (Grube et al., 2006) kann bei einigen Patienten eine verbesserte Gerätekontrolle und Angulation bieten (Stortecky et al., 2012), während Blutungskomplikationen bei Bedarf perkutan über die A. femoralis behandelt werden können. Dieser Weg kann zu einer Verletzung der linken inneren Brustarterie führen, was insbesondere für Patienten wichtig ist, die sich mit diesem Gefäß einem Koronararterien-Bypass (CABG) unterzogen haben. In einigen Fällen wurde auch ein direkter Zugang zur Aorta (Latsios et al., 2010) über einen mittelklavikulären oder rechten parasternalen Einschnitt versucht, wobei das Gefäß vor der Implantation mittels präoperativer Bildgebung, Echtzeit-Sonographie oder direkter Palpation untersucht wird (Stortecky et al., 2012). Das Verfahren verläuft dann wie bei anderen retrograden Methoden, und die Wunde wird unter direkter Visualisierung geschlossen. Diese Technik vermeidet eine Myokardpunktion und reduziert möglicherweise die Bildung von ventrikulärem Aneurysma, verzögerten Rupturen oder Arrhythmogenese aus Narbengewebe. Der Mangel an Daten zu dieser Methode macht sie zu diesem Zeitpunkt jedoch weitgehend experimentell.

Insgesamt zeigten sich für die TAVI hervorragende hämodynamische und klinische Resultate. Die TAVI kommt für jene Patienten in Frage, die aufgrund ihrer Komorbiditäten und Alters ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen und daher für eine SAVR nicht in Frage kommen.

Zur Risikobewertung können verschiedene Score genutzt werden. Die geläufigsten sind der *Society of Thoracic Surgeons predicted risk score (STS)* und die *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)*. Die genauen Definitionen werden im Kapitel Material und Methoden genauer beleuchtet. Es lässt sich sagen, dass diese Scores lediglich eine Hilfestellung sind. Verschiedene individuelle Risikofaktoren wie Fragilität, vorangegangene Bestrahlungen oder anatomische Besonderheiten, wie eine Porzellanaorta, spielen bei der Indikationsstellung eine entscheidende Rolle. Absolute und relative Kontraindikationen werden in Tab. 2 und 3 genauer aufgeführt (Vahanian et al., 2012).

<b>Absolute Kontraindikationen</b>
Fehlen eines Herzteams und einer Herzchirurgie am Standort
Die Angemessenheit der TAVI als Alternative zum AKE wurde nicht vom Herzteam bestätigt
Geschätzte Lebenserwartung < 1 Jahr
Infolge der Begleiterkrankungen erscheint eine Verbesserung der Lebensqualität durch die TAVI unwahrscheinlich.
Hochgradige primäre Erkrankung einer anderen Herzklappe, welche maßgeblich für die Symptomatik des Patienten verantwortlich ist und nur chirurgisch behandelt werden kann.
Inadäquate Größe des Aortenannulus (< 18 mm, > 29 mm)
Linksventrikulärer Thrombus
Aktive Endokarditis
Erhöhtes Risiko für Obstruktion eines Koronarostiums (asymmetrische Klappenverkalkung, geringer Abstand zwischen Annulus und Koronarostium, kleiner Sinus Valsalva)
Plaques mit beweglichen Thromben der Aorta ascendens oder im Aortenbogen
Für den transfemorale/Subclavia-Zugang: unzureichende Zugangsmöglichkeit (Gefäßgröße, Kalzifizierung, Gefäßkinking)

Tab. 2 Absolute Kontraindikationen der TAVI ((DGK ESC Pocket Guidelines Herzklappenerkrankungen (2012), angelehnt an Vahanian et al., 2012))

<b>Relative Kontraindikationen</b>
Bikuspide oder nicht kalzifizierte Aortenklappen
Unbehandelte KHK, die einer Revaskularisierung bedarf
Hämodynamische Instabilität
LVEF < 20%
Für den transapikalen Zugang: schwere Lungenerkrankung, LV-Apex nicht zugänglich.

Tab.3 Relative Kontraindikationen der TAVI (LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK = Koronare Herzkrankheit, LV = linksventrikulär) ((DGK ESC Pocket Guidelines Herzklappenerkrankungen (2012), angelehnt an Vahanian et al., 2012))

Laut aktueller Leitlinie sollte die TAVI nur in Krankenhäusern durchgeführt werden, die über eine Herzchirurgie und ein interdisziplinäres Herzteam, bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen, Anästhesisten und ggf. weiteren Spezialisten, verfügen (Baumgartner et al., 2017). Nach aktueller DGK-Leitlinie zur strukturellen Herzklappenerkrankung sollten diese Herzklappenzentren sich durch Erfahrung bezüglich Klappenersatz, Aortenwurzelchirurgie, Rekonstruktion von Herzklappen und in Transkathetertechniken an Aorten- und Mitralklappe auszeichnen. Auch sollte das jeweilige Herzklappen-Zentrum in der Lage sein, Reoperationen und Reinterventionen durchführen zu können. Zur Planung und Sicherstellung des Therapieerfolges wird gegebenenfalls eine umfangreiche Bildgebung benötigt, wie 2D/3D- und Stress-Echokardiographie, periinterventionelles TEE, Kardio-CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie-CT. Ebenfalls muss das jeweilige Herzzentrum verschiedene Fachdisziplinen am Standort haben, die für die Versorgung der Patienten notwendig sind wie beispielsweise Intensivmediziner. Das Herzklappenzentrum muss die Mortalitäts- und Komplikationsraten, sowie die Haltbarkeit der Prothese und die Notwendigkeit einer Reintervention dokumentieren. Eine einjährige Nachkontrolle wird angestrebt. Die erhobenen Ergebnisse müssen zur internen und externen Qualitätsüberprüfung verfügbar sein. Die Teilnahme an nationalen und europäischen Datenbanken zur Qualitätskontrolle ist verpflichtend (Baumgartner et al., 2017).

#### 1.5.4 Prothesen

Momentane Marktführer auf dem Gebiet der TAVI sind die Firmen Medtronic und Edwards. Beide von den Firmen entwickelte Klappenprothesen bekamen 2007 die Conformité Européenne-Zertifizierung (CE). Die aktuellen Modelle der Firma Medtronic heißen Medtronic CoreValve™ Evolut R und CoreValve™ Evolut Pro. Beide bestehen aus

einem Nickel-Titaniumgerüst bzw. Stent, in die ein einlagige Ummantelung aus Schweineperikard eingenäht ist. Aufgrund dieser Architektur lässt sich die Prothese komprimieren, was die Intervention durch ein kleineres Gefäßlumen möglich macht. Man unterscheidet zwischen selbstexpandierenden Klappen und ballonexpandierenden Klappen. Die selbstexpandierenden Klappen entfalten sich nach Platzierung im Aortenannulus selbständig. Bei den ballonexpandierenden Klappen sind Stent und Klappe auf einem Ballon aufgesetzt und werden nach korrekter Platzierung im Aortenannulus entfaltet. Die Prothese wird auf diese Weise in der nativen Aortenklappe verankert.

Die CoreValve™ Evolut Pro verfügt eine Außenschicht aus Schweineperikard, welche einen näheren Kontakt zwischen Klappe und nativem Anulus gewährleisten soll. Man verspricht sich hierdurch eine verbesserte Klappenannulusabdichtung und hierdurch ein geringeres Auftreten Aortenklappeninsuffizienz (AI). Die Regurgitation ist normalerweise paravalvulär lokalisiert und lässt sich dadurch erklären, dass durch die Überreste der ursprünglichen, verkalkten Aortenklappen, die im Rahmen der Expansion zur Seite gedrückt wurde, eine Adaption der neuen Aortenklappe mit dem nativen Anulus erschwert wird. Dadurch entstehen Lücken, durch die das Blut in der Diastole zurück in den linken Ventrikel strömen kann. Weitere Ursachen für das Auftreten einer paravalvulären AI liegen in der Aorten und Anulusanatomie, Kalzifizierung der Klappe, Implantationstiefe und Implantationswinkel (Pollari et al., 2019) (Morganti et al., 2016). Das Auftreten einer paravalvulären AI bzw. eines paravalvulären Lecks (PVL) lässt sich bei einer TAVI häufiger feststellen als bei einer SAVR und geht möglicherweise mit einer erhöhten Sterblichkeit einher (Abdel-Wahab et al., 2011), (Gotzmann et al., 2011), (Moat et al., 2011), (Tamburino et al., 2011). Die paravalvuläre AI unterscheidet sich je nach Studie und Prothesenmodell und tritt zwischen 4,1 und 18,3% der Fälle auf (Abdel-Wahab et al., 2014). Im Rahmen der Partner II- Studie konnte auch gezeigt werden, dass bei 3,5% der Patienten, die nach 30 Tagen eine moderate AI aufwiesen, ein 2,4-2,7-faches Risiko für Mortalität und Rehospitalisation aufwiesen.

Aufgrund der Bedeutung für das Langzeitüberleben suchte man nach einer Möglichkeit das Auftreten einer paravalvulären AI präoperativ abschätzen zu können. Hierbei zeigte sich, dass der Kalzifizierungsgrad der nativen Aortenklappen und das Auftreten eines PVL korrelieren (Colli et al., 2011). Zur präoperativen Planung bietet sich daher das CT an (Ewe et al., 2011). Bis heute wurden viele weitere Versuche mittels Planung und Durchführung unternommen, um das Auftreten einer PVL zu verhindern. Die präoperative Berechnung des Aortenwurzeldiameters mithilfe des CTs und die Anwendung einer

dreidimensionalen TTE schienen erfolgsversprechend, aber erwiesen sich als nicht überlegen (Colli et al., 2011), (Buzzatti et al., 2013). Ebenso wurde in einer Studie erfolgreich versucht mittels *oversizing*, sprich die Implantation einer größeren Prothese im Verhältnis zur Annulusgröße, den Kalk wegzudrücken, um ein PVL zu verhindern (Samim et al., 2013). Auch der Zugangsweg spielt hierbei eine Rolle, da mit fortschreitender Devicelänge die Stabilität nachlässt und die anatomischen Gegebenheiten das Handling erschweren, besonders transfemoral aufgrund des Aortenbogens. Auch beschäftigt man sich mit der Frage, ob eine Vordilatation Einfluss auf das Auftreten eines PVL hat, jedoch gibt es hierfür noch keine abschließenden Antworten (Bagur et al., 2016).

#### 1.5.4.1 Medtronic CoreValve™ Evolut R

Bei der Medtronic CoreValve™ Evolut R handelt es sich um eine selbstexpandierende Klappe, die im Rahmen einer TAVI genutzt wird. Bei Fehlpositionierung kann diese Klappen bis zur finalen Expansion wiedereingeholt werden, was auch als *resheating* bekannt ist. Die Medtronic CoreValve™ Evolut R ist seit 2015 auf dem Markt und ist in drei verschiedenen Größen auf dem Markt erhältlich, nämlich in den Größen 23 mm, 26 mm und 29 mm. Die Prothese besteht aus einem Nitinolstent, ein Nickel-Titaniumgerüst, und ist maschendrahtartig aufgebaut, was die Offenheit der Koronarostien gewährleistet. Die Klappe selbst ist eine einlagige Bioprothese aus Schweineperikard (Abb.2).

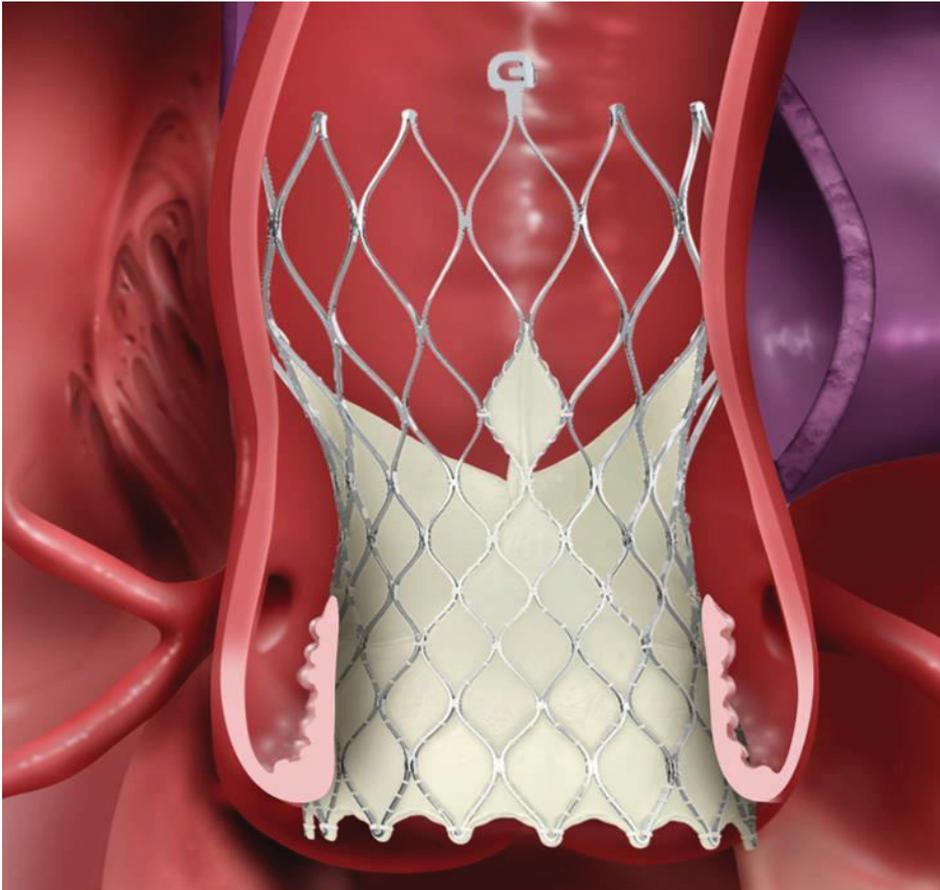


Abb. 2: Evolut R (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland (GmbH))

#### 1.5.4.2 Medtronic CoreValve™ Evolut Pro

Die Medtronic CoreValve™ Evolut Pro (Abb.4) ist das Nachfolgemodell der Medtronic CoreValve™ Evolut R und gleicht ihr in nahezu allen Punkten. Die Medtronic CoreValve™ Evolut Pro besitzt jedoch eine Außenschicht aus Schweineperikard, einen sogenannten pericardial wrap, welche einen näheren Kontakt zwischen Klappe und nativen Anulus gewährleisten soll. Durch dieses zusätzliche Material wird ein größeres Zugangssystem benötigt ((16 French (F))). Die wichtigsten Entwicklungsschritte bis zur aktuellen CoreValve™ Evolut Pro sind in Abb. 3 abgebildet.



*CoreValve*

*Evolut R*

*Evolut Pro*

*Abb. 3: Prothesenevolution (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland (GmbH))*



*Abb. 4: Evolut Pro (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland (GmbH))*

#### 1.5.4.3 Weitere Klappenmodelle

##### 1.5.4.3.1 Edwards Sapiens™

Die Edwards-Geräte (Edwards Lifesciences, Irvine, Kalifornien) basieren auf einer Cobalt-Chrom-Konstruktion mit Taschen aus Rinderperikard und gehören zu den ballonexpandierenden Prothesen. Drei Größen (23, 26 und 29 mm) sind erhältlich (Clayton et al., 2014).

##### 1.5.4.3.2 The Symetis Acurate™

Das Symetis Acurate™ (Symetis, Lausanne, Schweiz) ist eine neuere Klappe, die einen selbstexpandierenden Nitinol-Stent mit einem transapikalen Einführungssystem kombiniert. Der distale Rahmen hat einen Rand, um Leckagen zu reduzieren und ebenfalls verbesserte Stabilisierungsarme, die der Verankerung innerhalb der Aortenwurzel dienen. Die Prothese ist in den Größen 23, 25 und 27 mm erhältlich. Es gibt nur wenige klinische Daten, die die Wirksamkeit der Prothese belegen (Kempfert et al., 2011).

##### 1.5.4.3.3 The JenaValve™

Die JenaValve™ (JenaValve Technology GmbH, München, Deutschland) enthält einen flachen Nitinol-Rahmen mit einer Standardschweingewebe-Klappe. Sie hat auch einen Rand (aus Schweineperikard), um einem paravalvulären Leck entgegenzuwirken und drei vorstehende Arme über der Klappe, um die Positionierung zu erleichtern. Sie wird über den Apex positioniert und in Ausrichtung der nativen Klappe entfaltet. 23, 25 und 27 mm Prothesen sind verfügbar, aber die Datenlage ist noch unzureichend.

##### 1.5.4.3.4 Direct Flow Medical® Transcatheter Aortic Valve System

Die weitere Prothese, die in Europa zugelassen wurde, ist das Direct Flow Medical® Transkatheter-Aortenventilsystem (Direct Flow Medical, Santa Rosa, Kalifornien), bei dem Rinderperikardtaschen auf einem Kunststoff-Polymer-Rahmen verwendet werden, der mit einem injizierbaren Harz an Ort und Stelle gesichert wird. Die Prothese ist so konzipiert, dass sie neu positioniert werden kann, bis sie mit dem Harz fest verbunden ist. Derzeit gibt es keine veröffentlichten Studien mit diesem Gerät (Sinning et al., 2012).

#### 1.6 Fragestellung der Arbeit:

Die TAVI ist eine innovative und sich stetig weiterentwickelnde Behandlungsmethode der AS. Medtronic's neueste Prothese ist die Medtronic CoreValve™ Evolut Pro. Wie oben

erwähnt zeichnet sich die Klappe durch eine zusätzliche Schweineperikardummantelung aus und hat das Ziel, eine verbesserte Aortenklappenannulusabdichtung zu gewährleisten und hierdurch das Auftreten eines PVL zu verhindern. Durch dieses zusätzliche Material auf dem Klappengerüst vergrößert sich die Größe der Einführungsschleuse von 14 F auf 16 F. Im Rahmen dieser Dissertation soll die CoreValve™ Evolut Pro mit ihrem Vorgängermodell, der CoreValve™ Evolut R, im Hinblick auf das postinterventionelle Ergebnis, insbesondere der Prävalenz eines PVL, hinsichtlich des postinterventionellen Verlaufs der Patienten und hinsichtlich von Zugangskomplikationen durch die größere Schleuse verglichen werden.

### **Fragestellungen:**

1. Wird die Inzidenz einer paravalvulären Aortenklappeninsuffizienz durch die CoreValve Evolut Pro im Vergleich zu ihrem Vorgängermodell reduziert?
2. Gibt es zwischen beiden Prothesenmodellen Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von peri- und postinterventionellen Komplikationen, insbesondere vaskuläre- und Blutungskomplikationen?
3. Zeigen sich echokardiographisch und klinisch Unterschiede zwischen den Prothesen in der Nachuntersuchung?

## 2. Methoden:

### 2.1 Patientenrekrutierung

Diese klinische, monozentrische Studie wurde vom August 2017 bis Januar 2018 am Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführt und lässt sich in zwei Gruppen gliedern:

- TAVI-Pro-Gruppe: 74 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose, bei denen die vorherigen klinischen Indikationen und Prüfung, wurden mit der Medtronic CoreValve™ Evolut Pro behandelt.
- Kontrollgruppe: 148 Patienten mit hochgradiger, symptomatischer Aortenklappenstenose wurden im Zeitraum 2015-2017 mit der Medtronic CoreValve™ Evolut R versorgt.

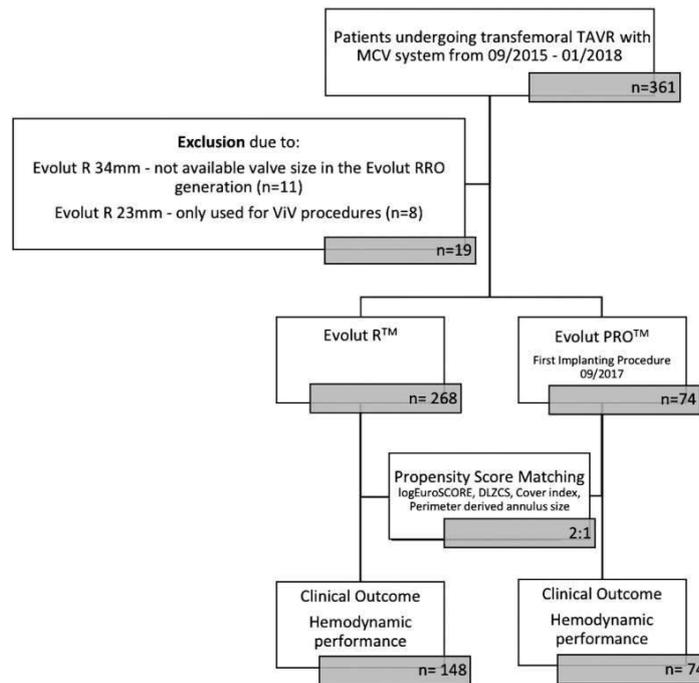


Abb. 5: Flussdiagramm: Einschlusskriterien und matching der Patienten

Bei der TAVI gibt es verschiedene Prothesengrößen (23mm, 26mm, 29mm, 34mm). Aufgrund der Tatsache, dass die Größen 23mm und 34mm für die Medtronic CoreValve™ Evolut Pro nicht verfügbar sind, wurden die Patienten der Kontrollgruppe, die mit jenen Größen behandelt wurden, ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

Ebenso wurden die TAVI-Pro- Gruppe und Kontrollgruppe im Hinblick auf logEuroSCORE, Device Landing Zone-Calcification Score (DLZCS), Cover index, Perimeter derived annulus size gematched, sodass ein Verhältnis von 2:1 verbleibt (Abb.5). Die Patienten wurden innerhalb des interdisziplinären Herzteam diskutiert und für geeignet befunden. Geeignete Patienten wiesen eine schwergradige, symptomatische Aortenklappenstenose mit hohem Operationsrisiko auf oder hatten eine Kontraindikation für die konventionelle Herzoperation. Alle Patienten willigten schriftlich der Datenerhebung und Analyse ein. Die prospektiven Daten beinhalten grundlegende demographische Informationen, präinterventionelle Bildgebung mittel TTE und Herz-CT, im Krankenhaus erhobene peri- und postinterventionelle Daten und ein 30-Tage *follow-up*. Das Herz-CT ist ein Mehrschichten-CT und die Bildgebung wurde sowohl nativ als auch mit Kontrastmittel durchgeführt. Die Bilder wurden mittels der Software 3mensio Structural Heart™ von der Firma 3mensio Medical Imaging ausgewertet. Hiermit wurde die DLZCS berechnet, eine semi-quantitative Methode zur Bestimmung des

Kalzifizierungsgrad der Aortenklappe und des linksventrikulären Ausflusstraktes. Die Kalzifizierung wird auf einer Skala von 1 bis 4 angegeben (John et al. 2010b).

## 2.2 Datenerfassung:

Im Rahmend der Datenerfassung wurden folgende Paramater erhoben:

### 2.2.1 Präinterventionelle Daten:

#### 2.2.1.1 *Baseline characteristics:*

- Alter, Geschlecht, Body-Mass-index (BMI) , LogEuroScore(%), Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit (KHK), Z.n Koronararterien Bypass (CABG), Chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Vorhofflimmern (VHF), arterielle Hypertonie (aHT), pulmonale Hypertonie (pHT), Dialysepflichtig, Schrittmacher (Pacer), periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Hämoglobin (Hb), Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), NT-pro-Brain natriuretic Peptide (BNP)

#### 2.2.1.2 *Echokardiographie:*

- Linksventrikuläre Funktion (LVF) (normal, moderate, severe), Grad AI (non/trace, mild, moderate serve), Pasys (mmHg), dPmean (mmHg), dPmax (mmHg), Katheter-AÖF-Basis (cm<sup>2</sup>)

#### 2.2.1.3 *CT:*

- Perimeter (mm), Fläche (mm<sup>2</sup>), Diamter (mm), Cover index, Annular eccentricity index, Device landing zone/ calcification score- Grade (1,2,3,4)

### 2.2.2 Perinterventionelle Daten:

- Dauer (min), DL-Zeit (Durchleuchtungszeit) (min), KM (Kontrastmittel) (ml), Prothesengröße (26mm und 29mm), Mittlere Implantationstiefe (mm), ARI post-implantation, Vordilatation, Postdilatation, *Valve-in-valve* (VIV) wegen sekundärer AI, Kardiopulmonale Reanimation, Konversion, Intubation, maschinelle Kreislaufunterstützung

### 2.2.3 Postinterventionelle Daten:

- Koronare Obstruktion nach TAVI, Akute Nierenerkrankung, Myokardinfarkt, Blutung (lebensbedrohlich, major, minor), vaskuläre Komplikationen (major, minor, PCD failure), Schlaganfall, Sepsis, neuaufgetretende Leitungsstörung, Schrittmacherimplantation, 30-Tages-Mortalität

#### 2.2.3.1 Echokardiographie Postinterventionell:

- dPmean (mmHg), dPmax (mmHg), maximale Flussgeschwindigkeit (m/s), AI Grade (Non/trace, mild, moderate, severe)

#### 2.2.3.2 Nachuntersuchung bei Entlassung:

- dPmean (mmHg), dPmax (mmHg), maximale Flussgeschwindigkeit (m/s), NYHA-Stadium, LV-Funktion
- Blutungen nach der Intervention werden mithilfe der Valve Academic Research Consortiums-Kriterien (VARC) erfasst. Die VARC-Kriterien sind international standardisierte Endpunkte. Erstellt wurden die VARC-Kriterien durch das Valve Academic Research Consortiums. Auf diese Weise hat man versucht, klinische Studien international vergleichbar zu machen. Die Kriterien wurden erstmalig 2009 definiert und im Jahre 2012 durch die VARC II- Kriterien ersetzt (Kappetein et al., 2012).

### 2.3 Prozedur:

Der TAVI wurde in einem Hybrid-Operationssaal der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Das Herzteam setzte sich aus verschiedenen Fachdisziplinen zusammen, nämlich einem interventionellen Kardiologen, einem Kardiochirurgen, einer speziell weitergebildeten Krankenschwester und einem Anästhesisten. Die Intervention fand in Analgosedierung statt. Zu Beginn wurden in beiden Leisten, die Arteriae (Aa) femorales communes und die rechte Vena femoralis, Schleusen implantiert. Über die linke A. femoralis communis wurde Kontrastmittel verabreicht, um eine mögliche Engstelle im Bereich der rechten A. femoralis auszuschließen. Anschließend wurde über die rechte A. femoralis ein Draht und über diesen ein *Pigtail*-Katheter bis zum Bulbus aortae vorgeschoben, um die Aortenklappen fluoroskopisch darstellen zu können. Über die rechte Vena femoralis wurde eine Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel eingeschwenkt. Je nach Zustand der nativen Aortenklappe wurde mittels eines Ballons vordilatiert, um eine optimale Positionierung der neuen Aortenklappe zu gewährleisten. Bei der Sprengung der nativen Aortenklappe nutze man die Schrittmachersonde für eine schnelle Stimulation, dem sog. *Rapid pacing* (ca.200 Schläge/min). Auf diese Weise wurde ein temporärer Kreislaufstillstand provoziert, um mögliche Dislokationen und Fehlpositionierungen des Ballons auszuschließen. Nun wurde ein 14-16F-Katheter eingeführt über die die Prothese bis zur nativen Herzklappe vorgeschoben wurde und dort wurde die Klappe expandiert. Auch hier bediente man sich der Schrittmacherstimulation, meistens durch ein *fast pacing* (ca. 120 Schläge/min). Die Prozedur wurde von regelmäßigen fluoroskopischen

Darstellungen begleitet, um eine Fehlpositionierung auszuschließen und die regelrechte Lage der Prothese zu überprüfen. Nach der Freisetzung der Prothese wurden invasiv die Druckgradienten über der Prothese gemessen. Nach Entfernung der Schleusen werden die Gefäße mittels Proglide™ oder Prostar™ verschlossen, hierbei handelt es um Verschlusssysteme, die einen Gefäßverschluss nach Punktion bis 21F-Kathetern erlauben.

## 2.4 Risikoscores und Komplikationserfassung:

### 2.4.1 EuroScore:

Der EuroSCORE bietet die Möglichkeit, das individuelle Risiko des Patienten in den ersten 30 Tagen nach einer Herzoperation zu versterben, einzuschätzen. Der Score wird seit 1999 benutzt und die Patienten werden anhand ihrer Risikofaktoren eingeteilt, nämlich unterscheidet man zwischen patientenbezogenen, kardialen und operationsbezogenen Risikofaktoren. Jene Risikofaktoren unterteilen sich jeweils in niedrig, mittleres und hohes Risiko. Insgesamt fließen 17 Items in den EuroScore ein. Die Risikofaktoren werden mittels Punktwerten bewertet und addiert (S.A.M. Nashef et al., 1999). Die Summe gibt die Mortalitätswahrscheinlichkeit in Prozent an. Jedoch zeigte sich, dass der EuroScore nicht zuverlässig die Mortalitätswahrscheinlichkeit für Hochrisikopatienten darstellt, da die Summe der Punkte die tatsächliche Mortalität unterschätzen. Im Jahre 2002 wurde der EuroScore zum logistischen EuroScore weiterentwickelt, der die gleichen Risikofaktoren wie der additive EuroScore heranzieht. Der logarithmische (log) EuroScore verwendet ein logarithmisches Regressionsmodell und verzichtet auf die bloße Addition der einzelnen Wahrscheinlichkeiten. Hiermit wird die gegenseitige Beeinflussung der Risikofaktoren berücksichtigt (Kalender et al., 2017). Ein EuroScore  $\geq 20\%$  gilt als ein hohes OP-Risiko für einen konventionellen Herzklappenersatz. Patienten mit kalzifizierter Aortenklappenstenose haben oftmals aufgrund ihrer Komorbiditäten eine zu hohen EuroScore und kommen somit für einen konventionellen offenen Aortenklappenersatz nicht in nähere Betrachtung. Für diese Patienten steht die TAVI als Alternative zur Verfügung.

### 2.4.2 VARC-Kriterien:

Die VARC-Kriterien sind international standardisierte Endpunkte, die definiert wurden, um Studien bezüglich TAVIs international zu vereinheitlichen. 2009 wurden diese Kriterien zum ersten Mal als VARC-Kriterien definiert. Die VARC-Kriterien wurden

zwischen 2011 und 2012 durch die VARC II-Kriterien ersetzt (Kappetein et al., 2013). Die klinischen Endpunkte werden in der folgenden Tabelle 4 dargestellt.

Mortalität	<u>Feststellung des Todeszeitpunktes:</u> Perioperative Mortalität (bis 72 Stunden) Prozedurale Mortalität bis 30 Tage Im Rahmen der Hospitalisation Todesursache
Myokardinfarkt	Erhebung der Biomarkern 12, 24 und 72 Stunden nach Intervention Bei weiterem Anstieg messen bis Abfall, Ab 72 Stunden spontaner Myokardinfarkt nach den MI-Guidelines.
Stroke und TIA	Schlaganfallklassifizierung: Ischämisch, hämorrhagisch. Ein Schlaganfall kann als unbestimmt eingestuft werden, wenn nicht genügend Informationen vorliegen, um eine Kategorisierung als ischämisch oder hämorrhagisch zu ermöglichen. <i>Disabling stroke:</i> Ein mRS-Score von 2 oder mehr nach 90 Tagen und eine Erhöhung in mindestens einer mRS-Kategorie vom Patientenausgangswert ausgehend vor dem Schlaganfall <i>Non-disabling stroke:</i> Ein mRS-Score von 2 nach 90 Tagen oder einer davon führt nicht zu einer Erhöhung mindestens einer mRS-Kategorie vom <i>Pre-Stroke</i> Ausgangswert einer Person
Blutungen	Kriterien der BARC-Klassifikation
Akute Nierenschädigung	AKIN Klassifikation
Vaskuläre Komplikationen	<i>Major vascular complications</i> <i>Minor vascular complications</i> <i>Percutaneous closure device failure</i>
Arrhythmien und Erregungsleitungsstörungen	Bis zu 72 Stunden wird eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung empfohlen, um das Erkennen von Arrhythmien zu erhöhen. Ebenso empfohlen bei permanenter Schrittmacherimplantation, anhaltender oder vorübergehender hochgradige AV-Blockade, neuen Arrhythmien und implantatbedingte neue oder verschlechterte Herzleitung
Andere TAVI-bezogene Komplikationen	Notwendigkeit der Umstellung auf offenen Aortenklappenersatz Ungeplante Nutzung eines kardiopulmonalen Bypasses Koronarobstruktion Ventrikelseptumperforation Mitralklappenbeschädigung, Herzbeutelamponade Endokarditis, Klappenfehlpositionierung, Valve-in-Valve Fehlpositionierung
Prothesenklappendysfunktion	Transkatheter-Klappenstenose, Transkatheter-Klappeninsuffizienz, <i>Follow-up</i> -Bewertungen
Lebensqualität	NYHA- Klassifikation Fragebogen KCCQ

Tab.4 Klinische Endpunkte der VARC II-Kriterien (mRS = modifizierte Rankin-Skala, TIA = Transitorische ischämische Attacke, BARC = Bleeding Academic Research Consortium, AKIN = Acute Kidney Insury Network, KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, NYHA = New York Heart Association)

### 2.4.3 NYHA- Klassifikation:

Mithilfe der NYHA - Klassifikation lässt sich der Grad der Herzinsuffizienz anhand bestimmter Kriterien und Klassen beschreiben (Hoppe et al., 2005).

	<b>Funktionelle Klassifizierung</b>
I.	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörung, Luftnot oder Angina pectoris.
II.	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursachen Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris
III.	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörung, Luftnot oder Angina pectoris
IV.	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägrigkeit.

Tab. 5 NYHA-Klassifikationen

### 2.4.4 AI-Index:

Präzise echokardiographische und angiographische Quantifizierung der periinterventionellen AI bei TAVI Patienten ist eine Herausforderung, besonders im Rahmen der Implantation. Daher war ein objektiver Parameter nötig, der den Schweregrad der AI direkt und präzise während der Intervention bestimmen kann, um bei Bedarf entsprechende Gegenmaßnahmen einzuleiten, z.B Nachdilatation oder eine VIV-Implantation. Dadurch kann die periinterventionelle AI auf einen geringen Grad herabgesenkt werden (Sinning et al., 2012). Auch sagt der AI-Index die 1-Jahresmortalität voraus und unterstützt prognostische Daten, die den Schweregrad der AI ergänzen.

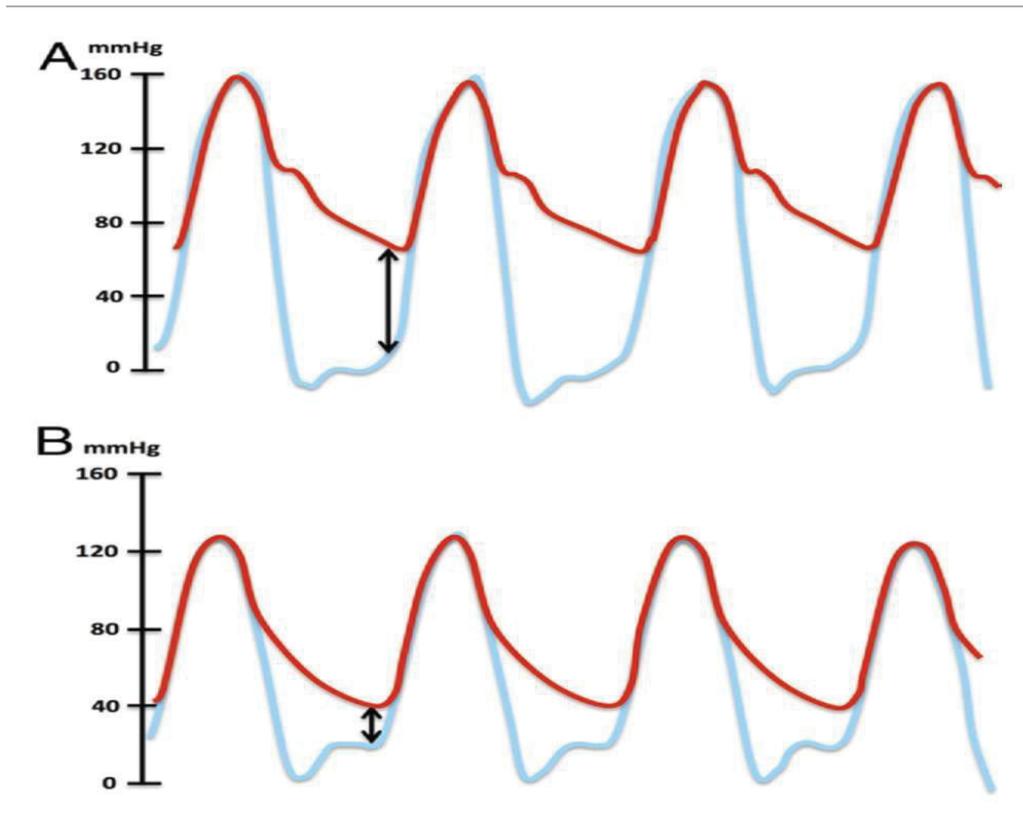


Abb. 6: Berechnung des AI-Index (Sinning et al., 2012)

Die Berechnung des AI-Index lässt sich anhand der Abb. 6 genauer erläutern. Anfangs findet eine simultane Messung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LV-EDP) (blauen Linie) und dem diastolischen Blutdruck (DBP) in der Aorta (rote Linie) statt. An der Spitze der roten Linie kann man die SBP messen (systolischer Blutdruck). Die gemessenen Werte werden in folgende Formel eingesetzt, um den AI-Index zu ermitteln.  $AI-Index = ([DBP - LVEDP] / SBP) * 100$ . Die gemessenen Werte für A stellen einen Patienten ohne AI dar. Die gemessenen Werte für B wiederum stellen einen Patienten mit moderater AI dar.

$$(A) \text{ AI-Index} = ([65 - 10] / 160) * 100 = 34.4.$$

$$(B) \text{ AI-Index} = ([40 - 20] / 130) * 100 = 15.4.$$

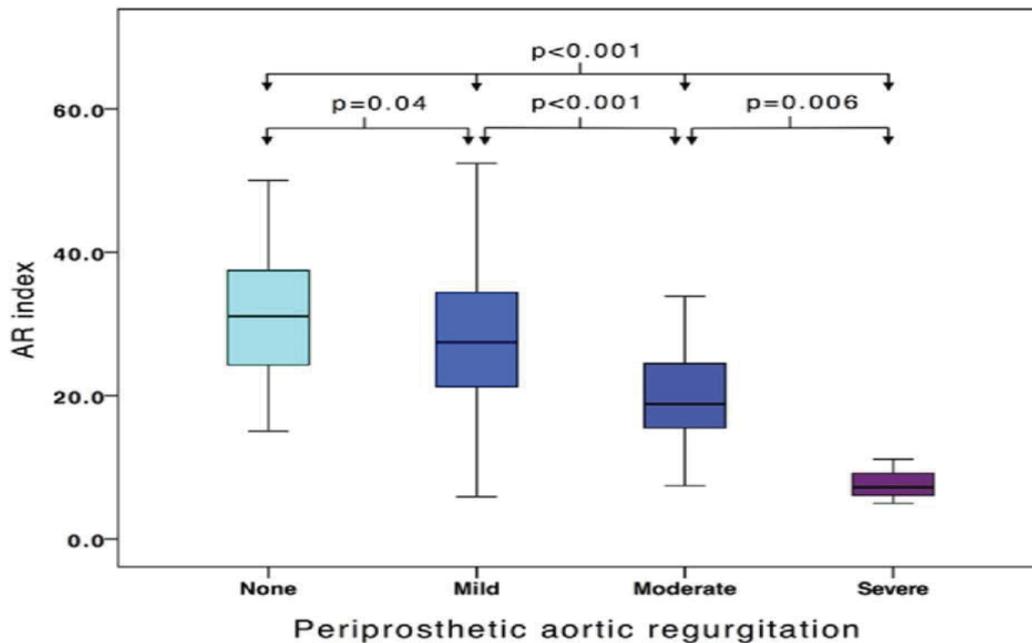


Abb. 7: AI-Index nach Schweregraden (Sinning et al., 2012)

Abb. 7 zeigt den AI-Index gemäß den Graden der periprosthetischen AR, die nach der TAVI mittels Echokardiographie erhoben wurde.

#### 2.4.5 Transthorakale Echokardiographie:

Die TTE erfolgten präinterventionell, bei Entlassung des Patienten und im Rahmen des follow-ups drei Monate nach der TAVI. Die Patienten wurden nach Leitlinie geschallt. Die Messdaten wurden alle von erfahrenen Untersuchern gemessen und ausgewertet.

Präinterventionell wurden der linksventrikuläre Durchmesser und das entsprechende Volumen, LV-Funktion (%), Stenosen und Insuffizienzen der Klappen, die Aortenklappenöffnungsfläche, dPmean (mmHg), dPmax (mmHg) und die maximale Blutflussgeschwindigkeit (Vmax) über der Aortenklappe gemessen. Bei Entlassung wurden die LV-Funktion, dPmean, DPmax, Vmax und der Grad der AI erhoben.

#### 2.4.6 CT:

Die CT-Untersuchung wurde benutzt, um verschiedene Parameter zu berechnen (siehe präinterventionelle Daten). Diese Werte geben Aufschluss über die anatomischen Gegebenheiten, wie die Abgänge der Koronarostien. Diese Werte wurden zur Planung der Expansionsposition der Klappenprothese benötigt, um eine optimale Größenauswahl und Positionierung der neuen Klappe auf Höhe der nativen Klappe zu gewährleisten und eine Verlegung der Koronarostien zu verhindern. Auch wurde mittels CT die Kalklast der

jeweiligen Aortenklappe bestimmt. Eine erhöhte Kalklast korreliert mit einem verstärkten Auftreten einer PVL und der Notwendigkeit eines weiteren Manövers, wie Nachdilatation. Die Kalkmenge in der CoreValve DLZ kann in Kombination mit den klinischen Daten auch die Wahrscheinlichkeit einer Schrittmacherimplantation vorhersagen. Ein Mehrschichten CT wurde zur quantitativen Ermittlung der Kalkmenge in der CoreValve device landing zone genutzt, hierbei wurde der sogenannte Agatston-score angewendet. Die CoreValve Device Landing Zone ist definiert als der Bereich des Aortenannulus, der valvulären Klappen und des linksventrikulären Ausflusstrakts (LVOT). Eine signifikante Kalzifizierung besteht, wenn zwei benachbarte Pixel eine Dichtigkeit von mindestens 130 Hounsfield Einheiten (HU) haben. Zur Bestimmung der Dichte und Fläche wurde mittels dem Softwareprogramm 3mensio die Kalkareale manuell markiert. Die Dichte der Pixel wurde mit Wichtungskoeffizienten multipliziert.

Hounsfield Unit	Koeffizient
130-199	1
200-299	2
300-399	3
≥ 400	4

Tab.6 Dichte/Koeffizient

#### 2.4.7 Ethikvotum:

Die durchgeführten Untersuchungen und Interventionen im Rahmen der Studie am Patienten sind nach den Beschlüssen der Deklaration von Helsinki der World Medical Association 2008 absolviert worden. In einem Aufklärungsgespräch wurde der Patient über die genaue Durchführung der Studie, der Dauer und der Notwendigkeit einer Nachuntersuchung aufgeklärt. Der Patient wurde ebenfalls darauf hingewiesen, dass er die Teilnahme an der Studie verweigern kann. Auch wurde betont, dass man die Studie, ohne Angabe von Gründen, verlassen darf, ohne eine negative Beeinflussung auf das Arzt-Patienten-Verhältnis befürchten zu müssen. Der Ablauf der Intervention wurde detailliert erläutert und mögliche Risiken, wie Blutungsrisiko, Schrittmacherabhängigkeit und die Möglichkeit einer Re-Intervention, wurden besprochen. Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Heinrich-Heine-Universität vor (Nr.2019-559).

#### 2.4.8 Statistik:

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS 25 (IBM, Armonk, New York) durchgeführt. Eine bilineare logistische Regressionsgleichung wurde zur Entwicklung des propensity scores genutzt. Die Patienten wurden anhand ihres *probability scores* in zwei Gruppen im Verhältnis 2:1 aufgeteilt. Hierbei wurde die *nearest neighbourhood* Methode angewendet. Variablen, anhand derer die Gruppen gematched wurden, waren der logEuroScore und ausgewählte CT-Parameter, wie der *derive landing zone calcification score*, *cover index* und *perimeter-derived annular size*, um eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen in Hinblick auf Mortalität und paravalvuläre Leckage zu gewährleisten. Nach dem *Matching* wurden weitere metrische Variablen (Mittelwert + Standardabweichung) miteinander verglichen, indem entweder den *Student's t-test* oder *Mann-Whitney-U-test*, abhängig von der Verteilung der jeweiligen Variabel, benutzt wurde. Kategorische Variablen wurden mittels *chi-square test* oder *Fisher exact test* verglichen. Für eine statistische Relevanz wurde ein p- Wert  $<0.05$  ausgewählt.

### 3. Ergebnisse:

#### 3.1 Patientencharakteristika:

Das behandelte Patientenkollektiv besteht aus zwei Kohorten. Die erste Kohorte umfasst 148 Patienten, bei denen im Zeitraum 2015 bis 2017 eine TAVI mit einer Prothese des Typs Medtronic CoreValve™ Evolut R durchgeführt wurde. Die zweite Gruppe umfasst 74 Patienten, die sich zwischen August 2017 und Frühjahr 2018 einer TAVI unterzogen und eine Prothese des Typs Medtronic CoreValve™ Evolut Pro erhielten. In der Evolut R-Gruppe lag der Frauenanteil bei 74,3% (n=110). In der Evolut Pro-Gruppe waren 67,5% (n=50) der Patienten weiblich (p=0,290).

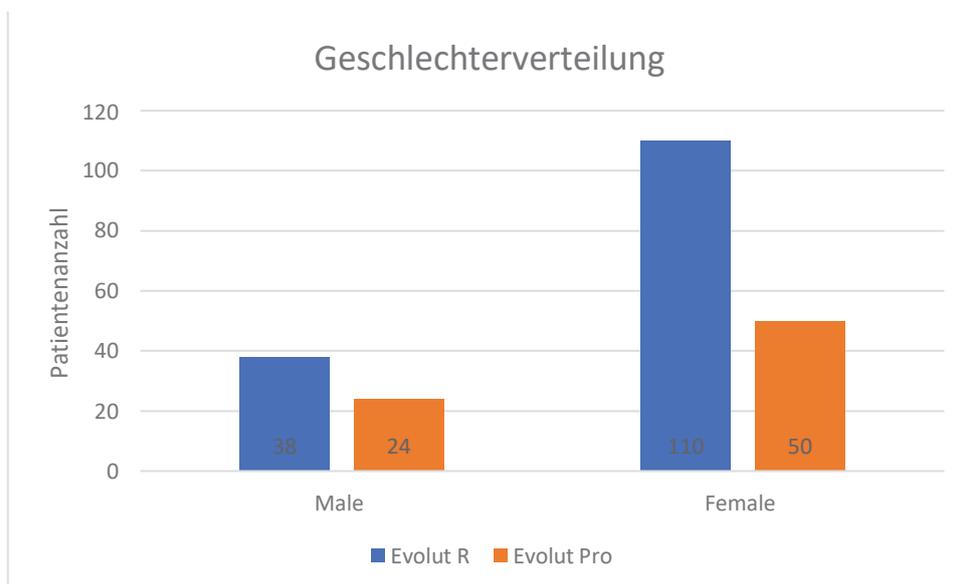


Abb. 8: Geschlechterverteilung

Das mittlere Alter betrug in der Evolut R-Gruppe  $81,2 \pm 5,6$  und in der Evolut Pro- Gruppe  $81,4 \pm 4,5$  Jahre ( $p=0.821$ ).

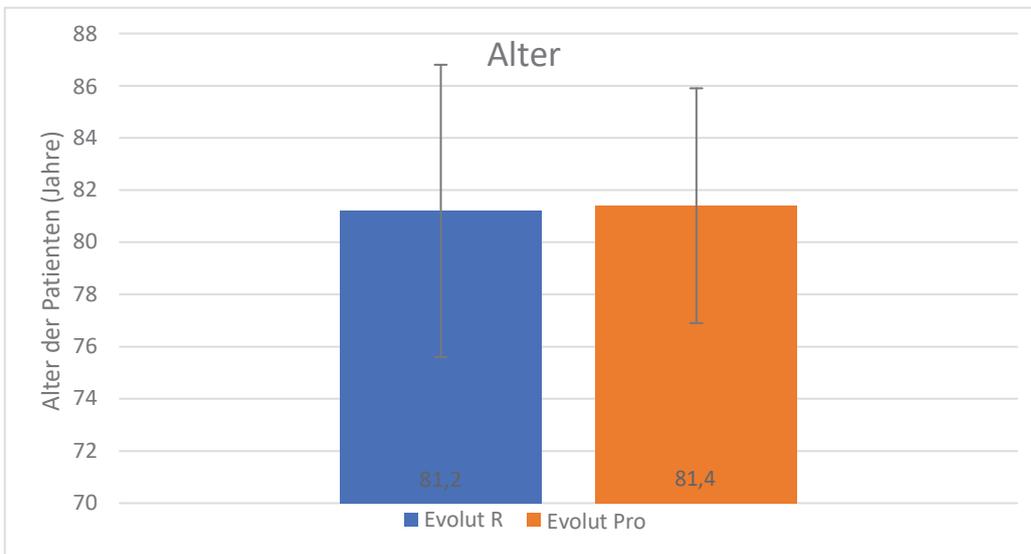


Abb. 9: Altersverteilung (y)

Der mittlere BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) lag in der Evolut R-Gruppe bei  $26,9 \pm 5,8$  und in der Evolut Pro- Gruppe bei  $26,2 \pm 4,43$  ( $p=0,362$ ).

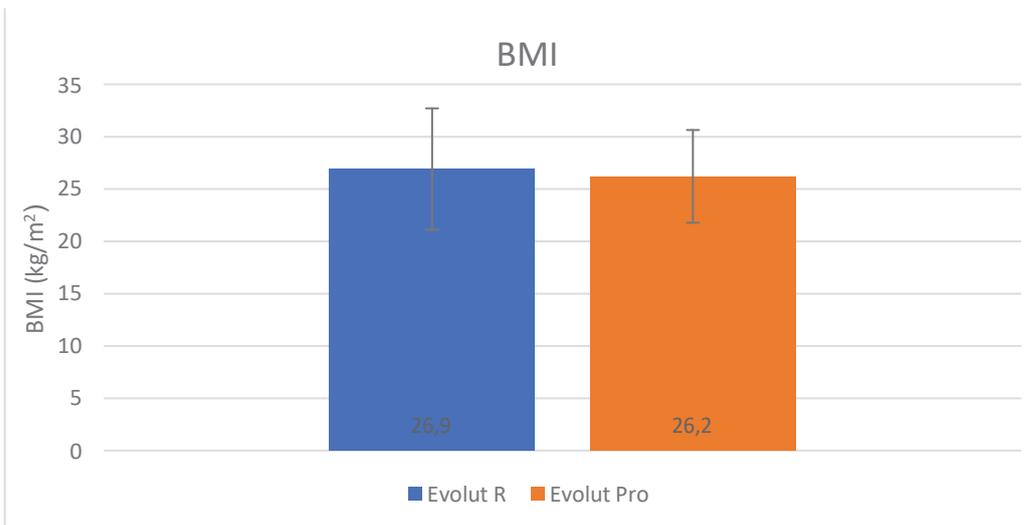


Abb. 10: BMI-Verteilung ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

Hinsichtlich des Risikoprofils der Patienten zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der durchschnittliche LogEuroSCORE (%) lag in der Evolut R-Gruppe bei  $24,7 \pm 13,7$  und im Evolut Pro-Patientenkollektiv bei  $24,9 \pm 12,5$  ( $p=0,881$ ).

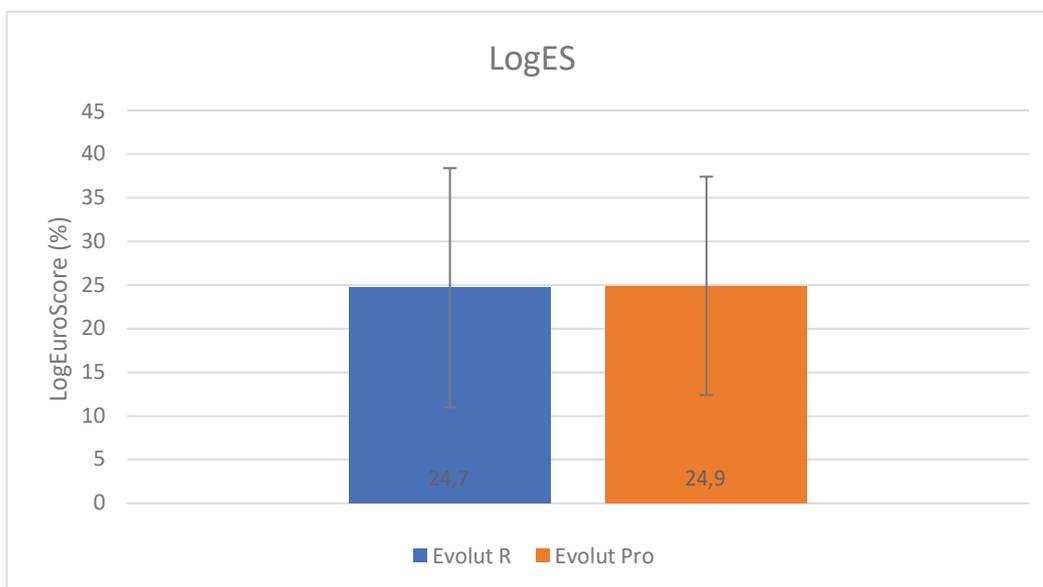


Abb. 11: Verteilung LogES (%)

Im Rahmen der Baseline-Daten gab es zwei Signifikanzen. Die COPD (R: 33,1% n=49; P: 18,9% n=14) und das Auftreten von Vorhofflimmern (R: 33,1% n=49; P: 50% n=37). Weitere nicht signifikante Daten sind in der unten aufgeführten Tabelle 6 dargestellt.

Vorerkrankungen	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Diabetes mellitus, n(%)	36 (24,3%)	15 (20,2%)	0,498
KHK	105(70,9%)	53 (71,6%)	0,834
CABG	9 (6,1%)	8 (10,4%)	0,212
COPD	49 (33,1%)	14 (18,9%)	0,028
VHF	49 (33,1%)	37 (50%)	0,015
Arterielle Hypertonie	132(89,1%)	65 (87,8%)	0,764
PAVK	24 (16,2%)	7 (9,5%)	0,171
Mittlere PAsys	43,4(14,6%)	41,7(13,5%)	0,456
Dialyse	4 (2,7%)	5 (6,7%)	0,149
Herzschrittmacher	16 (10,8%)	9 (12,1%)	0,764

Tab. 7 Vorerkrankungen der Evolut R und Evolut Pro-Gruppe (CABG = Koronararterien-Bypass, COPD = Chronische obstruktive Lungenerkrankung, KHK= Koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, PAsys = systolischer Pulmonalarteriendruck, VHF = Vorhofflimmern)

Die Nierenfunktion wurde mittels der GFR (ml/min/1,72m<sup>2</sup>) angegeben. Sie betrug in der Evolut R-Gruppe 55,7 ± 20,6 und in der Evolut Pro-Gruppe 54,7 ± 19,5 (p=0,706).

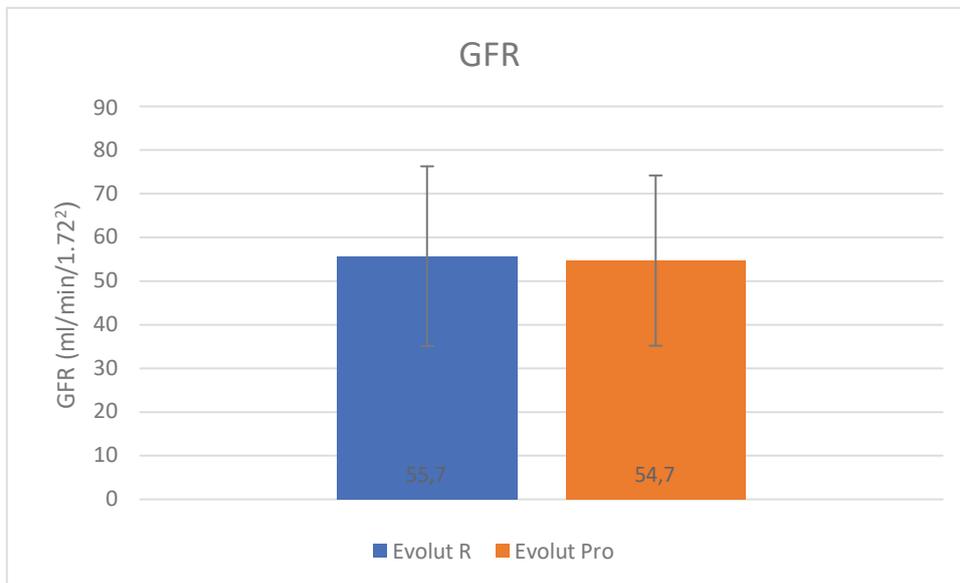


Abb. 12: GFR-Verteilung (ml/min/1.722)

Das NT-proBNP (ng/l) als laborchemischer Herzinsuffizienzmarker lag bei der R-Gruppe bei 3,332.5 ± 6,725.4 und bei der Pro-Gruppe 3,948.8 ± 7,586.5 (p=0,538).

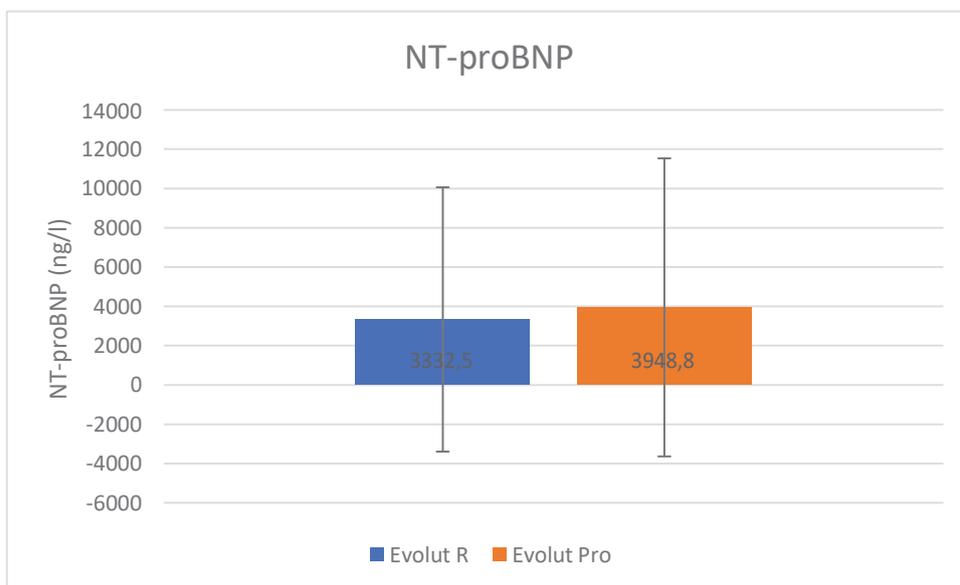


Abb. 13: NT-proBNP-Verteilung (ng/l)

### 3.2 Echokardiographische Daten:

Vor dem Eingriff wurden Echokardiographische Messungen durchgeführt. Bei der R-Gruppe wurde ein mittlerer dPmean (mmHg) von  $42,0 \pm 14,7$  mmHg und in der Pro-Gruppe von  $38,6 \pm 15,7$  mmHg gemessen. Der p-Wert belief sich auf 0,178. Daher gab es keine Unterschiede in Bezug auf den mittleren dPmean (mmHg).

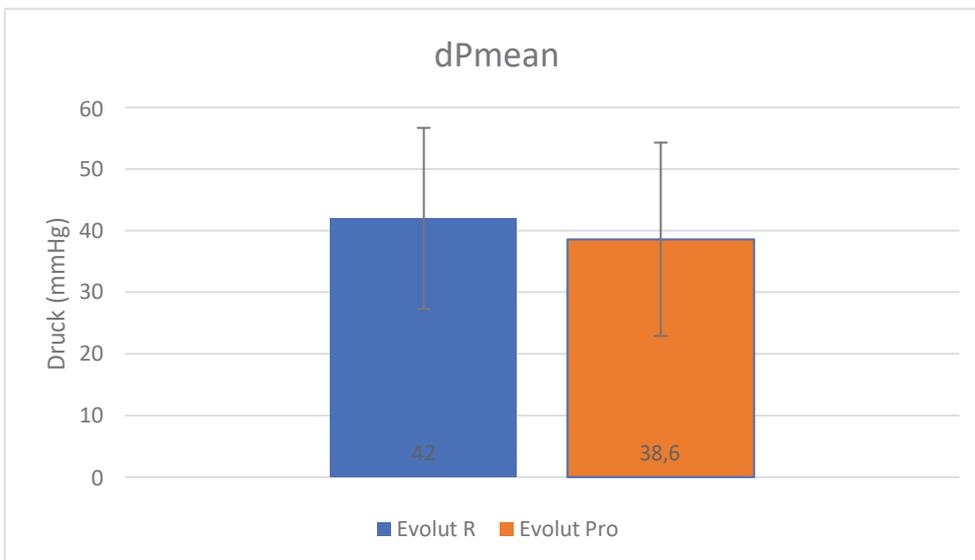


Abb. 14: Verteilung des mittleren Druckgradienten (mmHg)

Der mittlere dPmax (mmHg) lag in der R-Gruppe bei  $65,7 \pm 27,0$  mmHg und in der Pro-Gruppe bei  $61,2 \pm 23,6$  mmHg ( $p=0,235$ ). Es ließen sich keine relevanten Unterschiede bezüglich des mittleren dPmax (mmHg) nachweisen.

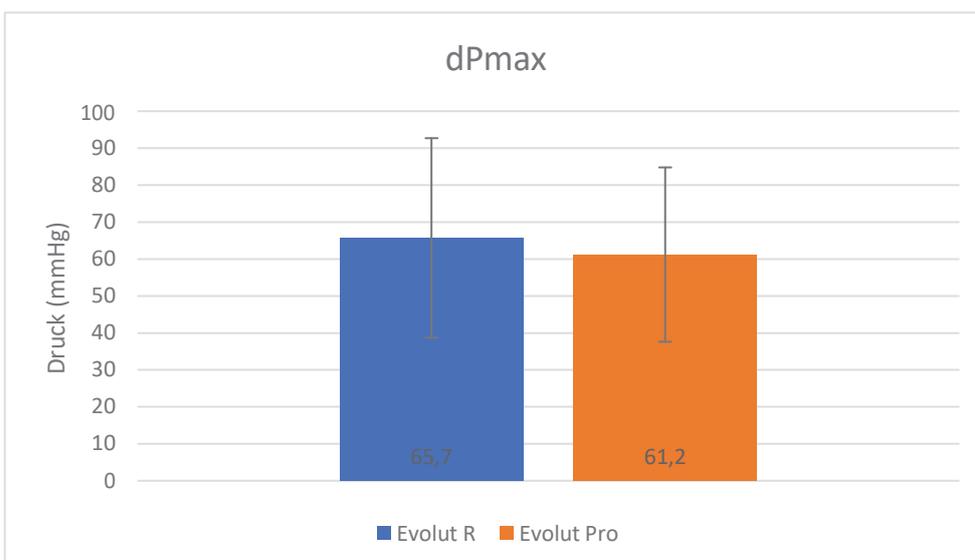


Abb. 15: Verteilung des maximalen Druckgradienten (mmHg)

Ebenso wurde die mittlere AÖF (cm<sup>2</sup>) ermittelt, welche bei der R-Gruppe  $0,62 \pm 0,2$  cm<sup>2</sup> und bei der Pro-Gruppe  $0,79 \pm 0,18$  cm<sup>2</sup> betrug. Der p-Wert hierfür lag bei  $<0,001$ . Hier ließ sich eine Signifikanz nachweisen. Im Durchschnitt war die AÖF bei der CoreValve™ Evolut R  $0,17$ cm<sup>2</sup> kleiner als die der CoreValve™ Evolut Pro.

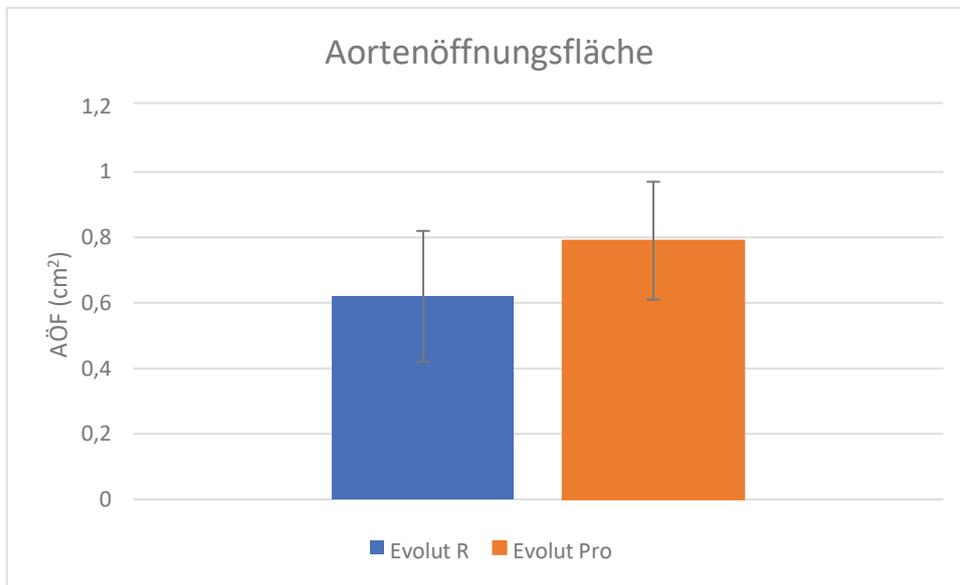


Abb. 16: Verteilung der Aortenöffnungsfläche (cm<sup>2</sup>)

Das Ausmaß der AI wurde in vier Kategorien eingeteilt, nämlich None/trace, mild, moderate und severe. Der Grad None/trace kam bei der R-Gruppe bei 45,9% (n=68) und bei der Pro-Gruppe bei 31,1% (n=23) vor (p=0,038). Der p-Wert hierfür war signifikant. Zu 14,8% kam Grad Non/trace häufiger in der Evolut R-Gruppe vor. Bei 36,5% (n=54) der R-Kohorte und 52,7% (n=39) der Pro-Kohorte konnte eine milde AI gemessen werden (p=0,020). Auch hier ließen sich relevante Unterschiede feststellen. Zu 16,2% kam die moderate AI vermehrt in der Evolut Pro-Gruppe vor. Eine moderate AI kam bei 16,9% (n=25) der R-Gruppe und bei 16,2% (n=12) der Pro-Gruppe vor (p=0,898). Hier gab es keine relevanten Differenzen. Die schwere AI kam lediglich bei 0,67%, sprich genau einem Patienten, der R-Gruppe vor. In der Pro-Gruppe konnte keine schwere AI ermittelt werden (P=1,000). Folglich gab es auch hier keine statistische Signifikanz (Abb.17)

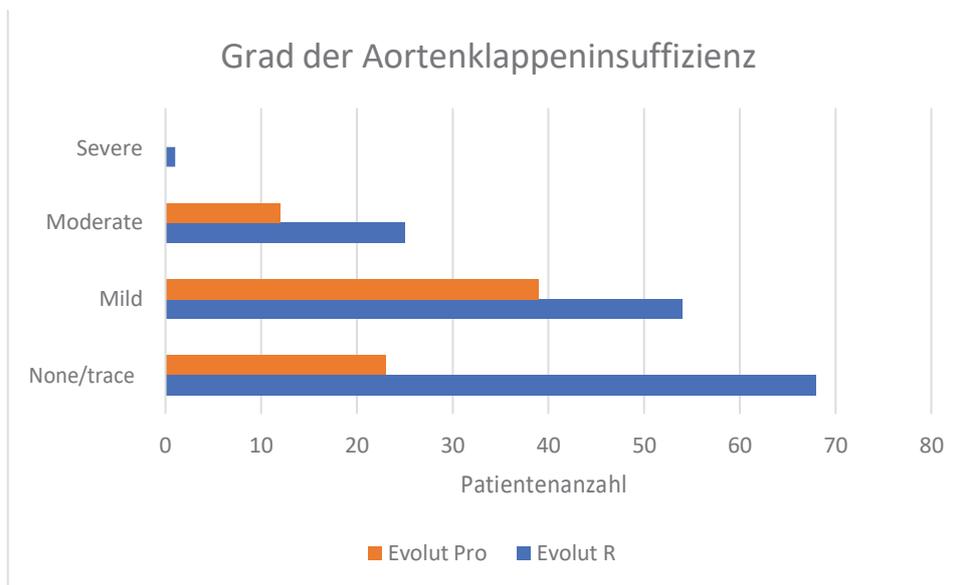


Abb. 17: Verteilung der AI-Grade

Präoperativ wurde ebenfalls die Linksventrikuläre Funktion der Patienten mittels Echokardiographie bestimmt. 93,4% (n=138) der R-Gruppe und 78,4% (n=67) der Pro-Gruppe wiesen eine normaler LVF auf (p=0,475). Eine moderate LVF konnte bei 2,7% (n=4) der R-Gruppe und 18,4% (n=5) der Pro-Gruppe ermittelt werden (p=0,148). Eine schwer gestörte LVF trat bei 4,1% (n=6) der R-Gruppe und bei 2,7% (n=2) der Pro-Gruppe auf (p=0,610). Bezüglich der LVF gab es keine statistische Signifikanz (Abb. 18)

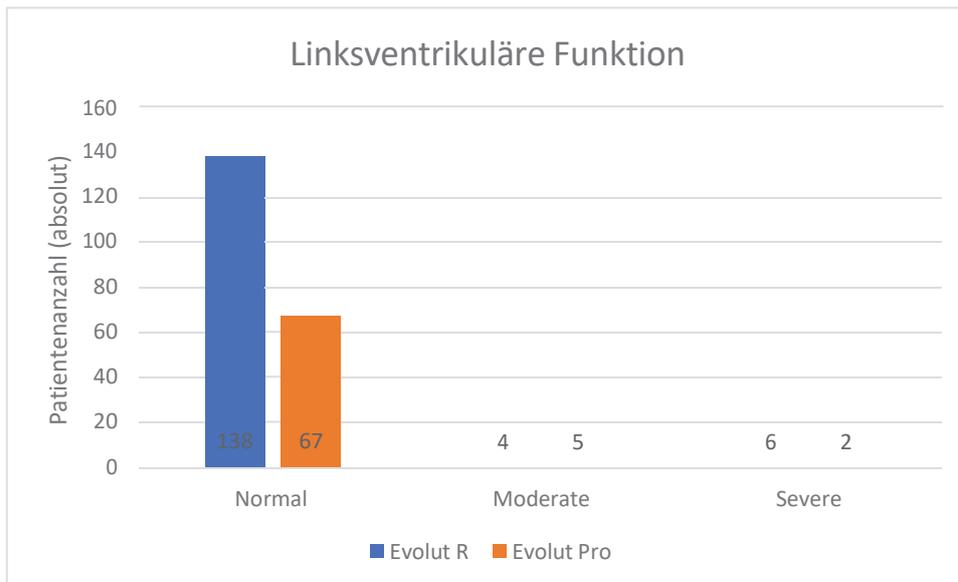


Abb. 18: Schweregrade der LVF

### 3.3 Computertomographische Auswertung:

Die Kalzifizierung der Klappe wurde mittels des Device landing zone calcification score berechnet, die sich in vier Grade einteilen lassen. In der Evolut R-Gruppe wiesen 12,2% (n=18) eine Grad 1 Kalzifizierung auf und bei der Evolut Pro-Gruppe waren es 17,6% (n=13). Der p-Wert lag bei 0,273 und war somit nicht signifikant. Hieraus ergibt sich ein p-value von 0,273 und ist somit nicht signifikant. 29,7% (n=44) Patienten der Evolut R-Gruppe hatten eine Grad 2 Kalzifizierung, bei der Evolut Pro-Gruppe waren es 23% (n=17). Es ergab sich ein p-value von 0,287 und war somit ebenfalls nicht signifikant. In der Evolut R-Gruppe trat der Grad 3 zu 39,2% (n=58) und in der Evolut Pro-Gruppe zu 35,1% (n=26). Auch hier ließ sich keine Signifikanz feststellen (p-value: 0.557). Grad 4 trat in der Evolut R-Gruppe zu 18,9% (n=28) und in der Evolut Pro-Gruppe zu 24,3% (n=18) auf. Auch hier trat keine Signifikanz auf (p-value: 0,349).

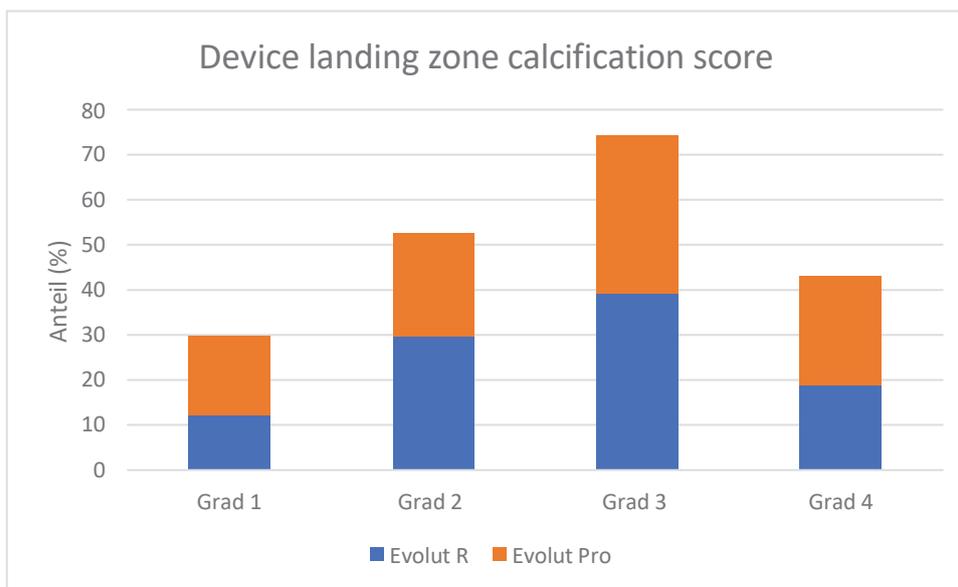


Abb. 19: Grade des DLZC-Score (%)

Der *Perimeter-derived annulus diameter* betrug in der Evolut R-Gruppe  $73 \pm 6,2$  mm und in der Evolut Pro-Gruppe  $73 \pm 5,4$  mm. Der p-Wert lag bei 0,987 und war somit nicht signifikant (Abb.20).

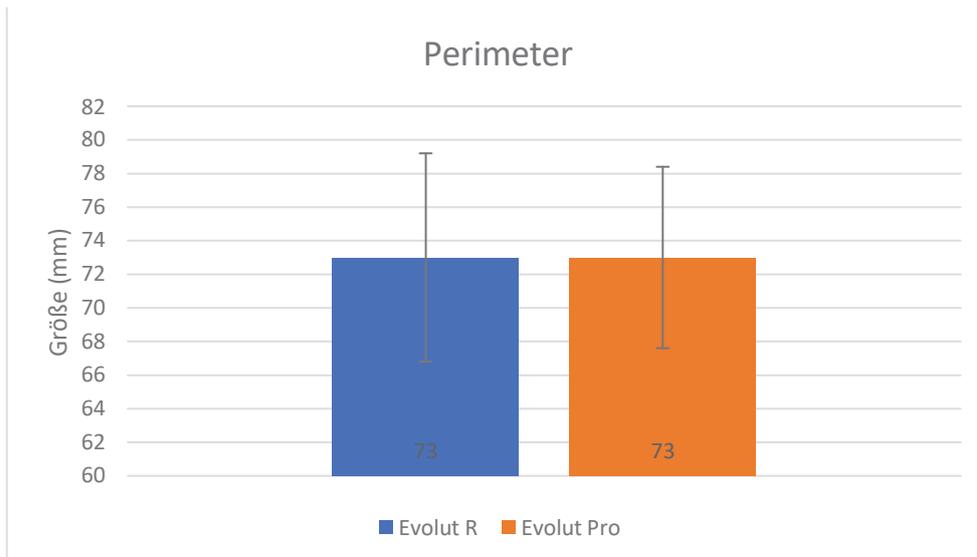


Abb. 20: Größe des Perimeters (mm)

Die *Annular area* betrug in der Evolut R-Gruppe  $422,9 \pm 70,3 \text{ mm}^2$  und in der Evolut Pro-Gruppe  $415,1 \pm 62,2 \text{ mm}^2$ . Auch hier konnte keine Signifikanz festgestellt werden (p-value: 0,416). Der *Mean annular diameter* war in der Evolut R-Gruppe  $23 \pm 1,9 \text{ mm}$  und in der Evolut Pro-Gruppe  $23 \pm 1,8 \text{ mm}$ . Der p-Wert 0,948 spricht nicht für eine Signifikanz. In der Evolut R-Gruppe wurde ein *Cover index* von  $16,3 \pm 5,2$  und in der Evolut Pro-Gruppe von  $16,1 \pm 4,5$  gemessen. Der p-Wert betrug 0,723.

Der *Annular eccentricity index* betrug in der Evolut R-Gruppe  $18,9 \pm 6,5$  und in der Evolut Pro-Gruppe  $20,1 \pm 6,5$ . Hier lässt sich ebenfalls keine Signifikanz nachweisen (p-value: 0,203).

	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Perimeter-derived annulus diameter (mm)	$73 \pm 6,2$	$73 \pm 5,4$	0.987
	422.9	415.1	
Annular area (mm)	$\pm 70,3$	$\pm 62,2$	0.416
Mean annular diameter (mm)	$23 \pm 1,9$	$23 \pm 1,8$	0.948
Cover index	$16,3 \pm 5,2$	$16,1 \pm 4,5$	0.723
Annular eccentricity index	$18,9 \pm 6,5$	$20,1 \pm 6,5$	0.203

Tab. 8 CT-Daten der Evolut R und Evolut Pro-Gruppe

### 3.4 Periinterventionelle Daten

Die durchschnittliche Prozedurzeit betrug in der Evolut R-Gruppe  $105.5 \pm 31.2$ min und in der Evolut Pro-Gruppe  $83.4 \pm 25.9$ min. Hier ließ sich eine Signifikanz nachweisen ( $p < 0.001$ ). Durchschnittlich betrug die Prozedurzeit innerhalb der Evolut R-Gruppe 22,1 Minuten länger als die Prozedurzeit der Evolut Pro-Gruppe.

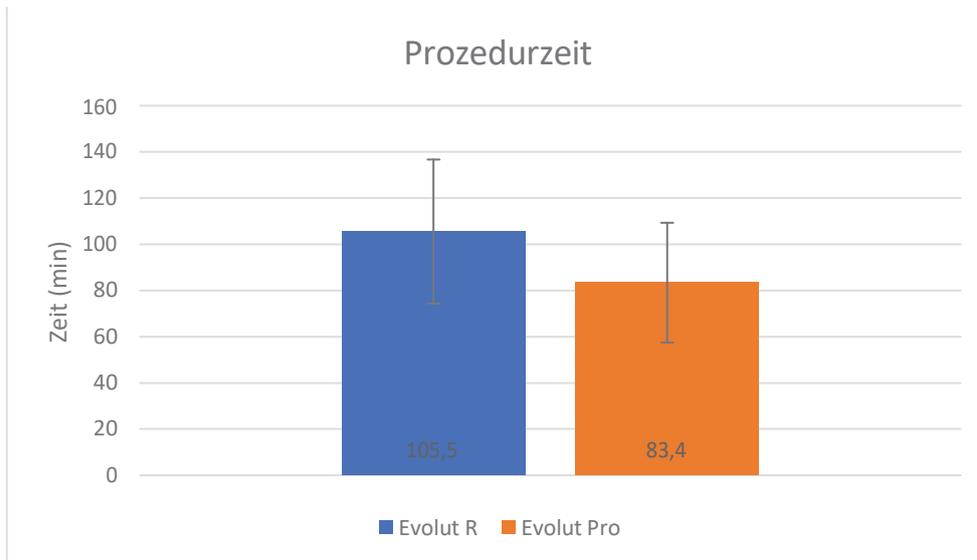


Abb. 21: Dauer der Prozedurzeit (min)

Die durchschnittliche Fluoroskopiezeit war in der Evolut R-Gruppe  $21.4 \pm 8.8$  min und in der Evolut Pro-Gruppe  $17.4 \pm 6.5$  min. Auch hier ließ sich eine Signifikanz nachweisen ( $p < 0.001$ ).

Die durchschnittliche Durchleuchtungszeit war in der Evolut Pro-Gruppe vier Minuten kürzer.

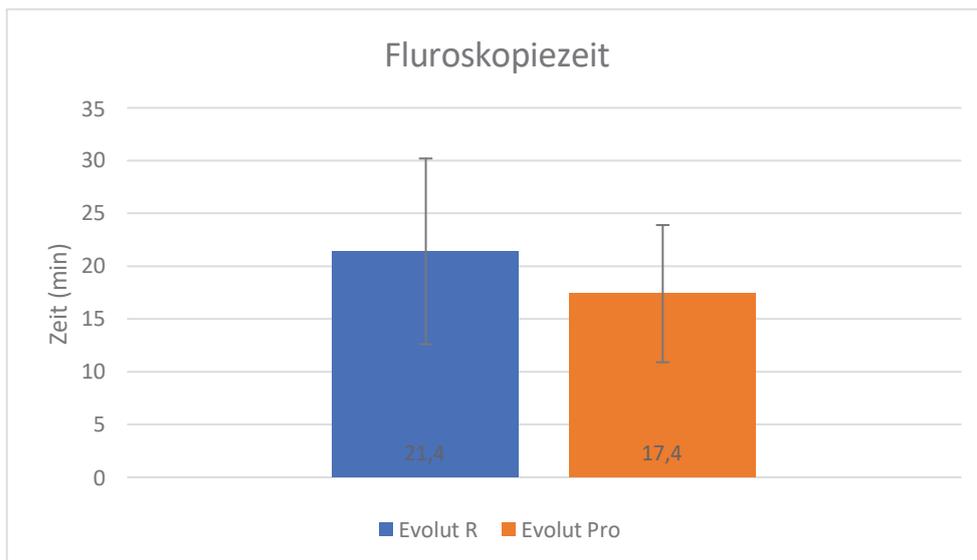


Abb. 22: Dauer der Fluoroskopiezeit (min)

Die durchschnittlich verwendete Kontrastmittelmenge belief sich auf  $125.9 \pm 41.4$  ml in der Evolut R-Gruppe. In der Evolut Pro-Gruppe wurde  $101.7 \pm 32.5$  ml Kontrastmittel verwendet. Der p-Wert betrug  $< 0.001$  und war somit signifikant. Die Evolut Pro-Gruppe brauchte periinterventionell 24,2ml weniger Kontrastmittel.

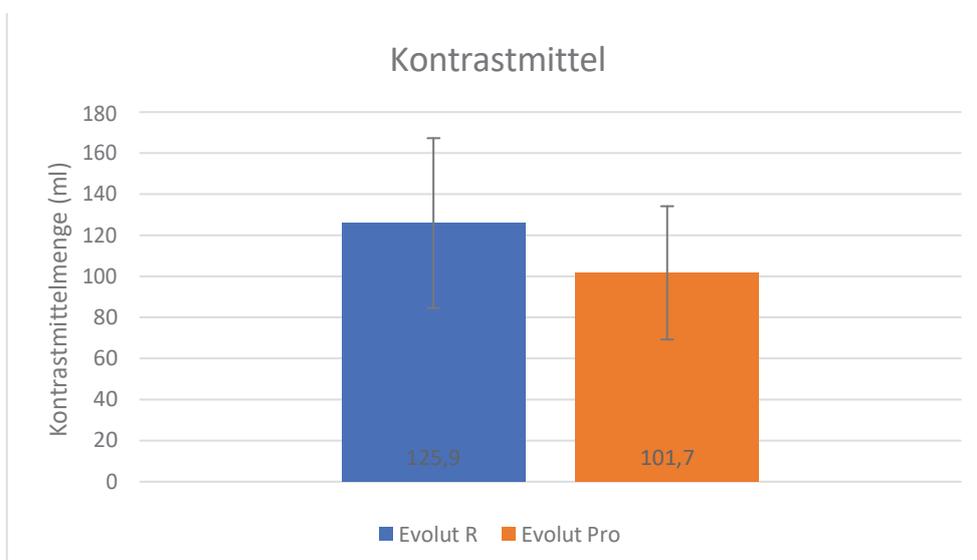


Abb. 23: Menge des Kontrastmittels (ml)

Die mittlere Implantationstiefe betrug  $5.8 \pm 2.7$  mm in der Evolut R-Gruppe und in der Evolut Pro-Gruppe  $5.2 \pm 2.9$  mm. Die Implantationstiefe ist kein signifikanter Parameter ( $p=0.115$ ).

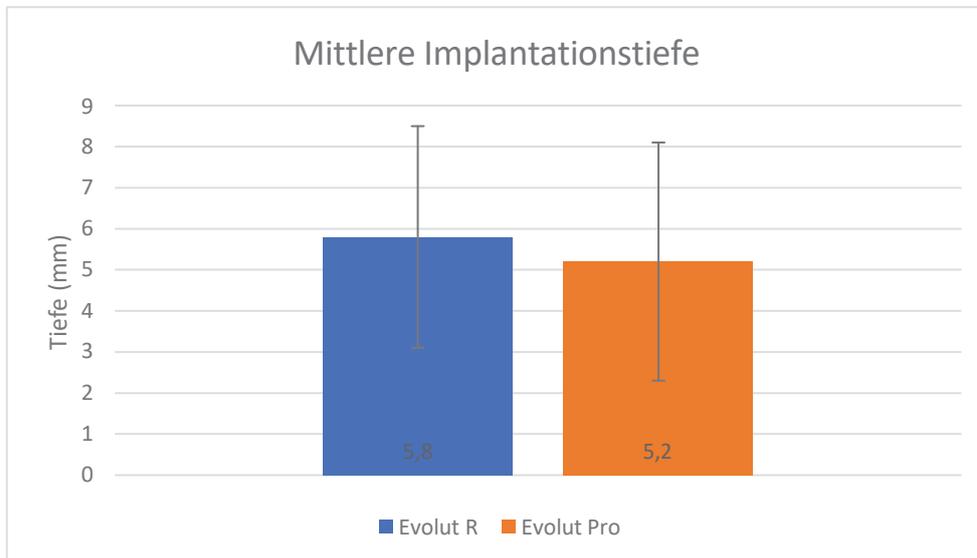


Abb. 24: Mittlere Implantationstiefe (mm)

Die ARI nach Implantation betrug in der Evolut R-Gruppe  $23.8 \pm 8.1$  und in der Evolut Pro-Gruppe  $24.4 \pm 7.6$ . Der p-Wert betrug 0.602 und war somit nicht signifikant.

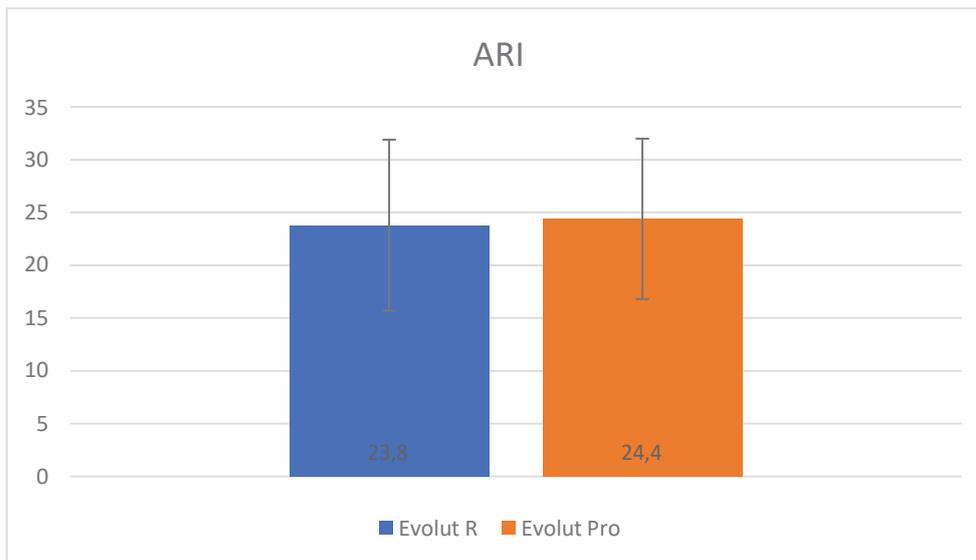


Abb. 25: Verteilung des ARI

Innerhalb der einzelnen Gruppen wurde auch anhand der verwendeten Klappengrößen unterschieden.

Bei der Evolut R-Gruppe wurden 47,3% (n=70) und in der Evolut Pro-Gruppe 51,4% (n=38) 26mm-Klappen implantiert. Hier ließ sich keine Signifikanz nachweisen (p=0,568).

Die 29mm-Klappe wurde in der R-Gruppe zu 52,7% (n=78) und in der Pro-Gruppe zu 48,6% (n=36) genutzt. Ebenso ließ sich hier keine Signifikanz nachweisen (p=0,568).

Vor Implantation wurde bei 77,7% (n=115) der R-Gruppe eine Dilatation mittels Ballondilatation durchgeführt. In der Evolut Pro-Gruppe waren es 28,3% (n=21). Der p-Wert lag bei  $<0,0001$  und war somit signifikant. 49,4% der Evolut Pro-Kohorte bekamen keine Vordilatation. Eine Dilatation nach Implantation wurde bei 4,1% (n=6) der R-Kohorte und bei 18,9% (n=14) der Pro-Kohorte. Der p-Wert lag auch hier bei  $<0,001$  und war somit signifikant. In der Evolut Pro-Kohorte wurden stattdessen vermehrt Dilatationen durchgeführt, nämlich 14,8%.

Das Auftreten einer VIV-Implantation aufgrund sekundär aufgetretender AI lag bei der Evolut R-Gruppe bei 2% (n=3) und bei der Evolut Pro-Gruppe bei 0%. Der hieraus berechnete p-Wert lag bei 0,218.

Die Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation war lediglich bei einem Patienten der Evolut R-Gruppe gegeben. In der Evolut Pro-Gruppe bestand keine Notwendigkeit und es ergab sich keine statistische Signifikanz (p=0,479). Ebenfalls gab es in beiden keine

Notwendigkeit für eine notfallmäßige Konversion zur klassischen Herzchirurgie. Zwei Patienten der Evolut R-Gruppe (1,4%) wurden intubiert, bei allen anderen Patienten wurde die TAVI mittels Sedierung vorgenommen. Das Auftreten eines Kreislaufversagens, welches mittels Mechanical circulatory support behandelt werden musste, trat in beiden Gruppen nicht auf.

Periinterventionelle Daten	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Prothesengröße 26mm	70 (47.3%)	38 (51.4%)	0.568
Prothesengröße 29mm	78 (52.7)	36 (48.6%)	0.568
Vordilatation	115(77.7%)	21 (28.3)	<0.001
Nachdilataion	6 (4.1%)	14 (18.9%)	<0.001
Valve-in-Valve	3 (2%)	0 (0%)	0.218
Kardiopulmonale Reanimation	1 (0%)	0 (0%)	0.479
Konversion zur offenen Herz-OP	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Intubation	2 (1.4%)	0 (0%)	0.315
Mechanischer Support	0 (0%)	0 (0%)	1.0

Tab. 9 Periinterventionelle Daten

Gleiches gilt für das Auftreten einer Koronarobstruktion während TAVI (p=1,0). Eine Acute kidney injury trat lediglich bei zwei Patienten der Evolut Pro-Gruppe auf (2,6%). Der p-Wert belief sich auf 0,209 und ließ auf keine Signifikanz schließen.

### 3.5 Intrahospitaler Verlauf:

Bei einem Patienten der Evolut R-Gruppe (0,68%) trat im Rahmen des klinischen Aufenthalts ein Myokardinfarkt auf (p=0,479)

Blutungsereignisse traten bei 5,1% der Evolut R-Gruppe auf (n=8) und bei 6,6% der Evolut Pro-Gruppe (n=5). Der p-Wert war 0,686 und war somit nicht signifikant. Die Blutungsereignisse ließen sich in drei Kategorien weiter klassifizieren, nämlich *life threatening*, *major bleeding* und *minor bleeding*. Eine lebensbedrohliche Blutung ließ sich lediglich bei einem Patienten der Evolut Pro-Kohorte feststellen. Der p-Wert bezüglich der lebensbedrohlichen Blutung belief sich auf 0,333.

Major bleeding trat in der Evolut R-Gruppe bei zwei Patienten auf (1,4%) und einmal bei der Evolut Pro-Gruppe (1,3%). Der ermittelte p-Wert hierfür lag bei 0,868. Minor Bleeding wurde bei sechs Patienten der Evolut R-Gruppe festgestellt (4,1%) und bei 3 Patienten der

Evolut Pro-Gruppe (4%). Der p-Wert hierfür lag bei 1,000 und war folglich nicht signifikant.

	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Blutungskomplikationen	8 (5.1%)	5 (6.6%)	0.686
Life-threatening	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Major	2 (1.4%)	1 (1.3%)	0.868
Minor	6 (4.1%)	3 (4%)	1.0

Tab. 10 Blutungskomplikationen

Postinterventionell wurde bei 14,2 % (n=21) der Evolut R-Kohorte eine vaskuläre Komplikation entdeckt. Bei 16,2% der Evolut Pro-Gruppe konnte ebenfalls eine vaskuläre Komplikation diagnostiziert werden. Signifikanz war nicht gegeben (n=0,689). Die vaskulären Komplikationen ließen sich ebenfalls in drei Kategorien einteilen, nämlich major, minor und PCD failure. Vaskuläre Major Komplikationen ließen sich weder bei der Evolut R noch Evolut Pro-Gruppe feststellen (p=1,0). Minor Komplikationen traten bei 9,5% (n=14) der R-Patienten und bei 9,4% (n=7) der Pro-Patienten auf (p=1,0). Das PCD failure ließ sich bei 4,7% (n=7) der Evolut R-Gruppierung und bei 6,6% (n=5) der Evolut Pro-Gruppierung diagnostizieren (p=0,529). Bei allen vaskulären Komplikationen ließ sich keine Signifikanz nachweisen.

	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Vaskuläre Komplikationen	21 (14.2%)	12 (16.2%)	0.689
Major	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Minor	14 (9.5%)	7 (9.4%)	1.0
PCD failure	7 (4.7%)	5 (6.6%)	0.529

Tab. 11 Vaskuläre Komplikationen (PCD = percutaneous closure device)

Disabling strokes traten postinterventionell bei zwei Patienten der Evolut R-Gruppe (1,4%) und bei einem Patienten der Evolut Pro-Gruppe (1,4%) auf (p=1,0). Im Rahmen des klinischen Aufenthalts konnte bei 2% (n=3) der Evolut R-Gruppe und bei 1,3% (n=1) der Evolut Pro-Gruppe eine Sepsis konstatiert werden. Der p-Wert hierfür ergab 0,721 und war somit ebenfalls nicht signifikant. New onset conduction disorders traten bei 20,3% (n=30) der Evolut R-Gruppe auf und bei 24,3% (n=18) der Evolut Pro-Gruppe (p=0,489). Postinterventionell wurde aufgrund von AV-Blöcken und neu aufgetretenen Schenkelblöcken das Implantieren von neuen Herzschrittmachern bei 10,8% (n=16) der Evolut R-Kohorte und bei 18,6% (n=14) der Evolut Pro-Kohorte nötig. Hier ließ sich ein Trend absehen, der jedoch nicht signifikant war (p=0,096). Die 30-Tage Mortalität betrug

bei beiden Gruppen 1,4% ( $n_r=2$ . u.  $n_{pro}=1$ ). Der p-Wert belief sich auf 1,0. Die Mortalität unterschied sich nicht.

Postinterventionelle Daten	Evolut R	Evolut Pro	p-Wert
Mortalität	2 (1.4%)	1 (1.4%)	1.0
Neue Schrittmacherimplantation	16 (10.8%)	14 (18.6%)	0.096
Neue Überleitungsstörung	30 (20.3%)	18 (24.3%)	0.489
Sepsis	3 (2%)	1 (1.3%)	0.721
Disabling Stroke	2 (1.4%)	1 (1.4%)	1.0
Myokardinfarkt	1 (0.68%)	0 (0%)	0.479
Akutes Nierenversagen	0 (0%)	2 (2.6%)	0.209
Koronarobstruktion	0 (0%)	0 (0%)	1.0

Tab. 12 Postinterventionelle Daten

### 3.6 Echokardiographie bei Entlassung:

Vor Entlassung wurde eine Echokardiographie zur Beurteilung des Therapieerfolges angestrebt. Der dPmean (mmHg) betrug in der Evolut R-Kohorte durchschnittliche  $7.9 \pm 3.9$ mmHg und in der Evolut Pro-Kohorte  $7.5 \pm 3.5$ mmHg ( $p=0,348$ )

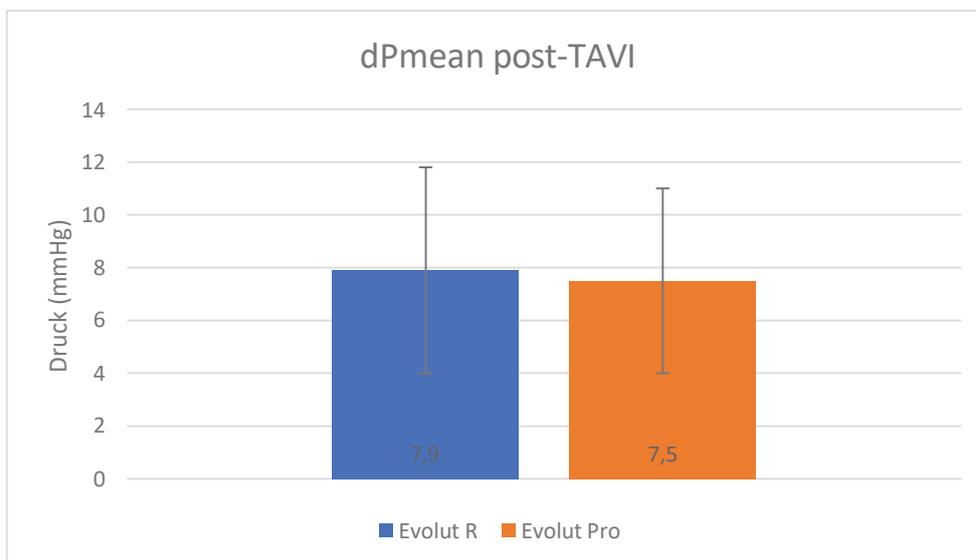


Abb. 26: Mittlerer Druckgradient (mmHg) nach TAVI

Der dPmax (mm Hg) lag in der Evolut R-Gruppe bei  $14.3 \pm 6.6$  mmHg und in der Evolut Pro-Gruppe  $13.6 \pm 7.2$  mmHg ( $p=0,459$ ). Hier ließen sich keine Unterschiede feststellen.

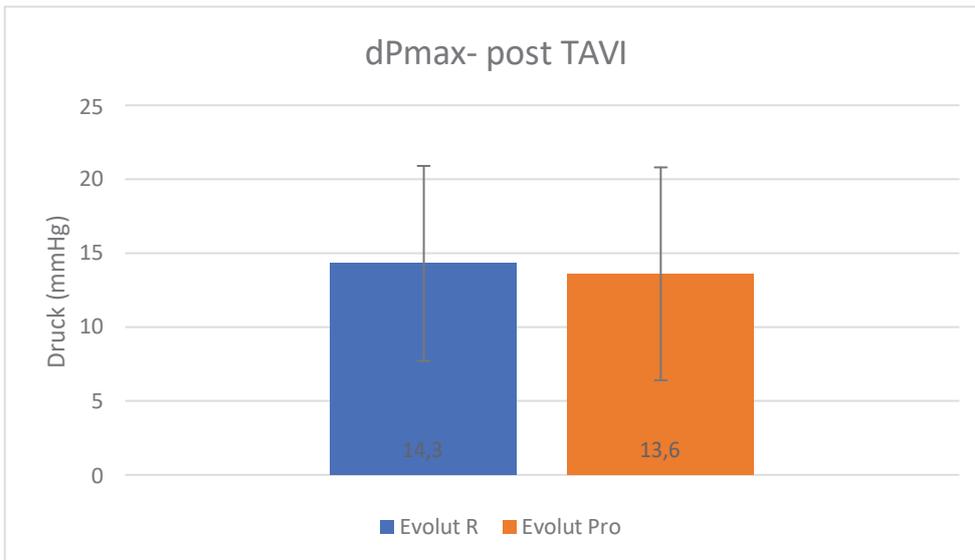


Abb. 27: Maximaler Druckgradient (mmHg) nach TAVI

Die  $V_{\max}$  über der Aortenklappe (m/s) lag bei  $1.8 \pm 0.4$  m/s bei den Evolut R Patienten und bei den Evolut Pro-Patienten bei  $1.7 \pm 0.4$  m/s. Der p-Wert lag bei 0,461 und war somit nicht signifikant. Die Gruppen wiesen keine Unterschiede auf.

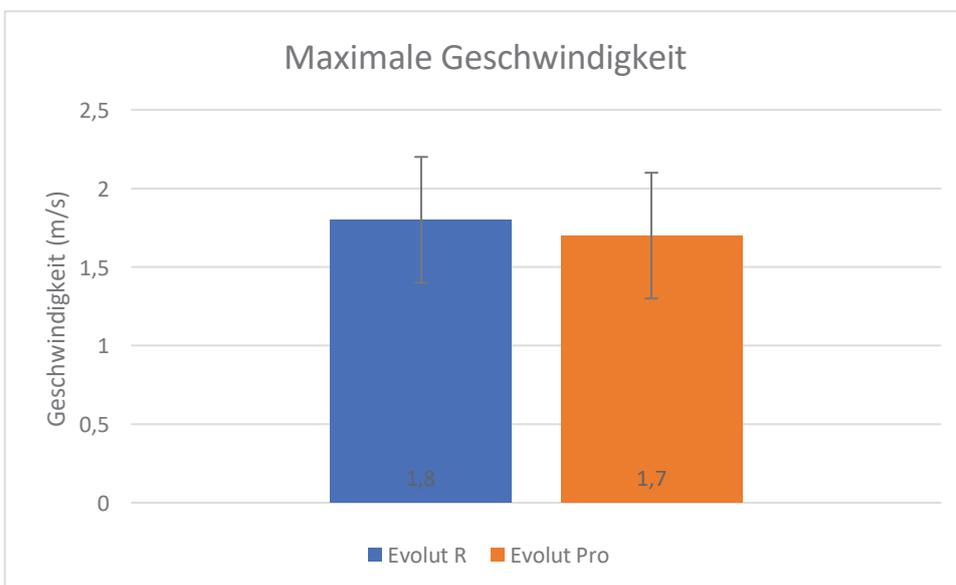


Abb. 28: Verteilung der maximalen Geschwindigkeit (m/s) nach TAVI

Signifikanzen ließen sich nicht herausarbeiten (dPmean p= 0,348; dPmax p= 0,459; maximum velocity p=0,461).

Ebenfalls wurden mittels Echokardiographie PVLs bestimmt, die im Sinne von Aortenklappeninsuffizienzen in vier Grade eingeteilt wurden. Bei 82,4% (n=122) der Evolut R Gruppe wurden keine Anhalte für eine AI gefunden. Eine milde AI trat bei diesen zu 16,2% (n=24) und eine moderate AI zu 1,4% (n=2) auf. Bei der Evolut Pro-Gruppe hatten 85,1% (n=63) keine Anzeichen einer AI. Diese wiesen zu 14,9% (n=11) eine milde AI auf. Moderate AI trat in der Evolut Pro-Gruppe nicht auf. Sowohl bei der Evolut R-Gruppe als auch Evolut Pro-Gruppe gab es keine schweren AIs. Signifikanzen haben sich nicht ergeben ((p(non)=0,610; p(mild)=0,794; p(moderate)=1,0; p(severe)=1,0)).

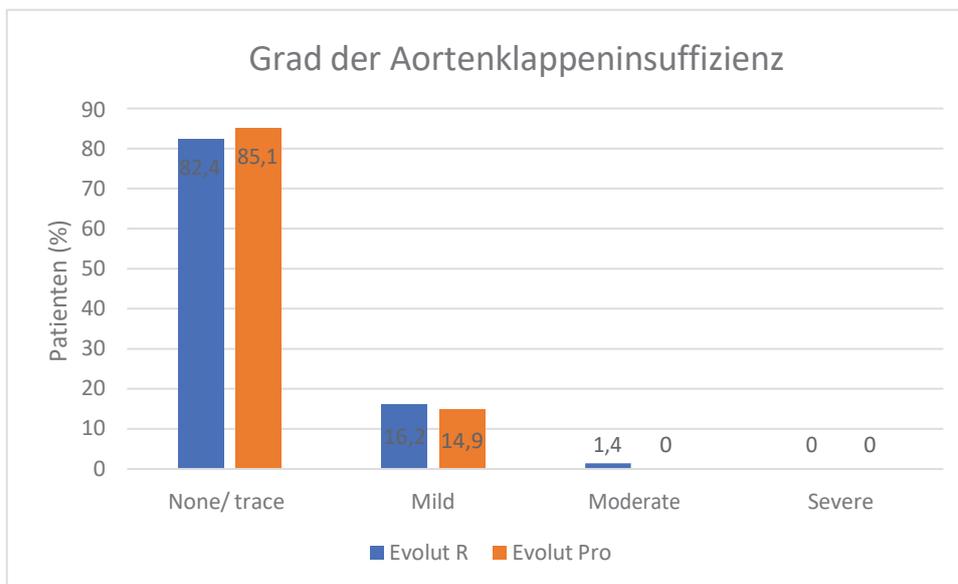


Abb. 29: Grad der AI nach TAVI (%)

## 4. Diskussion:

Die Haupteckkenntnisse dieser Dissertation sind 1.) Beide Prothesen zeigen gute hämodynamische Ergebnisse 2.) Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens und des Schweregrades einer paravalvulären Leckage zwischen den beiden Prothesen 3.) Die Komplikationsrate war in beiden Gruppen vergleichbar

Die TAVI ist der Goldstandard zur Behandlung der schweren AS bei inoperablen Patienten (Leon et al., 2010) und erweist sich bei Patienten mit mittlerem und hohem Risiko als gleichwertig zum chirurgischen Aortenklappenersatz (Smith et al., 2011). Paravalvuläre Leckagen werden jedoch bei der TAVI häufiger beobachtet als beim chirurgischen Aortenklappenersatz (Abdel-Wahab et al., 2011) (Gotzmann et al., 2011) (Moat et al., 2011) (Tamburino et al., 2011). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein PVL mit einer erhöhten Langzeitmortalität einhergeht (Gilard et al., 2012), (Kodali et al., 2012).

### 4.1. Hämodynamische Performance und PVL

In anderen Studien zeigen sich gute hämodynamische Ergebnisse mit vergleichbaren Gradienten über der Prothese nach der Implantation (Piazza et al., 2008) (Bijuklic et al., 2011)

Ein mittelschweres bis schweres PVL nach TAVI ist mit einer erhöhten Mortalität und einer schlechten Prognose verbunden (Abdel-Wahab et al., 2011) (Athappan et al., 2013) (Hayashida et al., 2012). Daher ist dieses Thema ein Schwerpunkt in der Forschung und stellt eine technologische Herausforderung für Prothesen der neuen Generation dar. Die allgemeine Inzidenz von PVLs wurde in verschiedenen Studien mit bis zu 80% beschrieben und wird meist als leicht eingestuft (Généreux et al., 2013) (Lerakis et al., 2013) (Popma et al., 2017), während über mittelschwere bis schwere PVLs in etwa 7,4% (Généreux et al., 2012) bis 15% (Sinning et al., 2013) aller Fälle berichtet wird. In dieser Studie beobachteten wir bei 14,9% der Evolut PRO- und 16,2% der Evolut R-Patienten ein mildes PVL. Im Vergleich dazu berichtete die US-amerikanische klinische Studie Medtronic TAVR 2.0 über eine höhere Anzahl milder PVLs (27,6%) nach TAVI mit der Evolut PRO-Klappe (Forrest et al., 2018). Ebenso wurden in der FORWARD-Studie nach TAVI mit der Evolut R-Prothese in 30,9% der Patienten milde PVLs nachgewiesen (Grube et al., 2017). Die geringere Inzidenz von PVLs in unserer Studienkohorte könnte auf langjährige Erfahrungen mit dem Medtronic CoreValve™-System in unserem Zentrum

zurückzuführen sein. Darüber hinaus wurde die FORWARD-Studie als multinationale, multizentrische Beobachtungsstudie mit unterschiedlicher Expertise und Vertrautheit mit selbstexpandierenden Klappenprothesen durchgeführt.

Neben der technischen Handhabung haben die vorbestehenden anatomischen Gegebenheiten einen erheblichen Einfluss auf die Schwere und das Auftreten von PVLs. Wie bereits beschrieben, spielt in diesem Zusammenhang die Kalklast und das Verkalkungsmuster eine Schlüsselrolle (John et al., 2010) (Sinning et al., 2012). Daher wurden die Patienten hinsichtlich ihres DLZ calcification scores und des cover index verglichen, wo sich jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten.

Ein Problem bei den PVLs stellt die Charakterisierung dar, da die Messungen und Quantifizierungen nicht einheitlich gehandhabt werden. Verschiedene Studien haben über die Jahre über die Häufigkeit und die Schweregrade der PVLs berichtet (Généreux et al., 2012). Jedoch waren diese Studien sehr heterogen, sprich durch die Auswahl des bildgebenden Verfahrens (TTE, TEE, Angiographie), den Zeitpunkt der Messung (direkt nach der Implantation, bei Entlassung oder nach Kontrolltermin in 30 Tagen), dem Implantationssystem (ballonexpandierend vs. selbstexpandierend) und die Graduierung des PVLs. Inwieweit sich die Ergebnisse durch unterschiedliche Arbeitsweisen unterscheiden, zeigt sich in der Metaanalyse von Genereux et al. Die Metaanalyse zeigte, dass die Zahl der Patienten, bei denen sich kein PVL nachweisen ließ, je nach Studie zwischen 6% und 59% schwankt. Auch das Vorliegen einer moderaten bis schweren PVL unterschied sich erheblich, je nach Studie, zwischen 0% und 24% (Généreux et al., 2013).

Auch zeigten verschiedene Studien, dass die Wahl der Klappensysteme durchaus Einfluss auf das Auftreten eines PVLs hat. Das PVL schien bei selbstexpandierenden Klappensystemen signifikant häufiger aufzutreten (9% vs. 21%). Untermuert wurde diese Signifikanz durch die Ergebnisse der FRANCE-2 Studie. Diese stellte fest, dass die Implantation einer selbstexpandierenden Klappe ein Prädiktor für das Auftreten eines PVL nach TAVI sind. Auch wiesen diese Patientengruppen nicht nur eine höhere Inzidenz für ein PVL auf, sondern wiesen auch höhere Schweregrade auf. Patienten, die mit einer selbstexpandierenden Prothese behandelt wurden, wiesen die Grade moderat bis schwer in 19.8% der Fälle auf. Jene, die mittels einer ballonexpandierenden Prothese behandelt wurden, zeigten nur in 12.2% der Fälle ein moderates oder höhergradiges PVL (Gilard et al., 2012)

Einer der zentralen Befürchtungen beim Auftreten des PVL ist eine weitere Verschlechterung des PVL im Verlauf. Es konnte gezeigt werden, dass eine

Verschlechterung des PVL mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist (Généreux et al., 2013). Durch das PVL kommt es zu einer höheren Volumenbelastung des linken Ventrikels, was in einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz münden kann. Zudem kann eine klinisch signifikante Leckage in einer Hämolyse münden, die dann Transfusionen oder eine erneute Intervention notwendig machen könnten.

Obwohl es in früheren Studien keine einheitliche Klassifizierung des PVL gab, kamen die Studien zu ähnlichen Ergebnissen (Généreux et al., 2013). Webb et al. berichtete über die Entwicklung des PVL im Zeitverlauf in einer Kohorte von 168 Patienten und stellten fest, dass das PVL in den meisten Fällen mild war und zwischen 30 Tagen und 1 Jahr nach der Implantation in der Nachsorge stabil blieb (Webb et al., 2009). Ussia zeigte, dass die Rate des milden (53%) und moderaten (15%) post-prozeduralen PVL nach 3 Jahren auf 47% bzw. 10% gesunken war (Ussia et al., 2012). Die meisten Studien bestätigen, dass die Ergebnisse im Verlauf stabil bleiben oder sich sogar verbessern, möglicherweise durch stattfindende Endothelialisierungsprozesse. Die PARTNER-Studie hat das Auftreten des PVL über einen Zeitraum von zwei Jahren untersucht. Dabei hat man herausgefunden, dass sich bei 46.2% der Patienten keine Veränderung des PVL im Verlauf zeigte. Bei 31.5% der Patienten zeigte sich allerdings eine Verbesserung der PVL. Eine Verschlechterung des PVL um mindestens einen Grad ließ sich bei 22.4% der Patienten feststellen (Kodali et al., 2012). Auch in der Studie von Rajani et al. zeigte sich eine Verschlechterung der paravalvulären AI. Hier zeigt sich bei 31% der Patienten eine Verschlechterung nach einem Jahr (Rajani et al., 2010).

Ebenfalls zeigte sich eine Tendenz, dass bei jenen Patienten, die ein mildes PVL aufweisen, eine Verbesserung des PVL auftritt.

Die Fragestellung, warum sich das PVL im Verlauf verändert und welche physiologischen Mechanismen dem zu Grunde liegen, konnte nicht abschließend geklärt werden und bedarf weiterer Studien.

Lange wurde geglaubt, dass nur eine mäßige oder schwere AI Auswirkungen auf das langfristige Überleben hat (Unbehaun et al., 2012). Die 2-Jahres-Ergebnisse der PARTNER-Studie haben jedoch gezeigt, dass ein mildes PVL auch mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert ist (Kodali Susheel K. et al., 2012).

Das Auftreten eines PVL  $\geq 2+$  wurde als unabhängiger Prädiktor für das Kurz- und Langzeitüberleben identifiziert (Généreux et al., 2013). Ebenso sprechen die Patienten mit einem höhergradigen PVL schlechter auf die Klappenimplantation an.

Es konnte gezeigt werden, dass das korrekte Valve sizing entscheidend für das Auftreten eines PVL ist. Es hat sich gezeigt, dass das *valve sizing* eine der stärksten Prädiktoren für ein PVL ist. Ebenso konnte ein niedriger *cover index* ein signifikantes PVL vorhersagen. (Détaint et al., 2009).

#### 4.2 Schrittmacherkomplikationen:

Neu auftretende Leitungsstörungen, die eine permanente Herzschrittmacherimplantation nach TAVI mit selbstexpandierenden Prothesen der neuen Generation erfordern, liegen Studien zufolge zwischen 14,7% und 26,7%. Insgesamt bleibt die Inzidenz mit großen Abweichungen umstritten und weitere Untersuchungen sind erforderlich (van Rosendael et al., 2018). Vergrößerte ringförmige Verkalkungen können für eine höhere dauerhafte Schrittmacherimplantationsrate verantwortlich sein, da die Häufigkeit von Leitungsstörungen erhöht ist, wenn höhere Verkalkungsgrade in der Landezone der Prothese vorliegen (Ledwoch et al., 2013) (Nazif et al., 2015). In unserer Analyse war die Neuimplantationsrate für Schrittmacher insgesamt niedrig und zwischen den Gruppen vergleichbar. Der bei der Evolut Pro vorhandene *pericardial wrap* scheint hierbei keinen Einfluss auf die Inzidenz einer Schrittmachernotwendigkeit zu nehmen.

#### 4.3 Vaskuläre Komplikationen und Blutungskomplikationen:

Durch die äußere Schweineperikardummantelung benötigt die Evolut PRO ein größeres Zugangssystem als der Evolut R (Evolut R vs. Evolut PRO: 14 F vs. 16 F). Seit der Einführung der TAVI, als anfängliche Schleusengrößen bis 24 F erforderlich waren, konnten die Hersteller die Schleusengröße kontinuierlich reduzieren. Dieses *Downsizing* hat die Komplikationsrate an vaskulären und Blutungskomplikationen reduziert (Stortecky et al., 2012) (Barbanti et al., 2013) (Popma et al., 2017). Die notwendige größere Zugangsschleuse der Medtronic CoreValve™ Evolut PRO kann daher einen Rückschritt bedeuten, da möglicherweise Blutungen an der Zugangsstelle oder Gefäßkomplika-tionen häufiger auftreten können. Studien konnten jedoch zeigen, dass aufgrund der umfassenden Erfahrung mit dem femoralen Zugang der Unterschied zwischen 14-F- und 16-F-Größen keinen Einfluss auf Gefäßkomplika-tionen zu haben scheint (Tummala et al., 2018), jedoch kann das Vorbringen der Prothese bei Patienten mit komplexer peripherer Anatomie in Einzelfällen erschwert sein. In unserer Studienpopulation konnten wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich schwerwiegender Blutungen oder Gefäßkomplika-tionen

zwischen den beiden Gruppen feststellen. Der bei der Evolut Pro notwendige größere Zugangsweg scheint hier keinen negativen Einfluss auszuüben.

Die Vorbeugung, Früherkennung und wirksame Behandlung von Gefäßzugangskomplikationen bleibt ein wichtiger Aspekt bei der Behandlung von Patienten, bei denen eine TAVI durchgeführt wird. Die Inzidenz von Gefäßkomplikationen variiert zwischen 1.9% bis zu 30.7% (Sardar et al., 2017). Bei Patienten, die Prothesen der ersten Generation erhielten, traten bei 12% der Patienten gemäß den VARC-Kriterien eine schwere Gefäßkomplikation und bei 16% eine lebensbedrohliche Blutung als Komplikationen auf (Généreux et al., 2012). Mit der Zeit nahm die Inzidenz der *major vascular complication* ab. In jüngeren TAVI-Studien trat sie mit einer Inzidenz zwischen 6% bis 8% auf (Walther et al., 2015) (Leon et al., 2016) (Reardon et al., 2017). Diese Reduzierung wurde durch eine Kombination aus kleineren Zugangsschleusen, flexiblen Zufuhrsystemen und einer genaueren Beurteilung des peripheren Gefäßsystems mittels CT vorangetrieben. Ebenso wurde diese Reduzierung durch die Erfahrung der Operateure erreicht (Cahill et al., 2018) (Carroll et al., 2017). Gefäßkomplikationen und Blutungen stellen in der heutigen Praxis jedoch nach wie vor eine erhebliche Herausforderung dar und gehen mit einer längeren Verweildauer und einer erhöhten Mortalität nach einem Jahr einher (Leon et al., 2016) (Tchetche et al., 2012) (Généreux et al., 2012).

#### 4.3 Limitation der Studie

Unsere Studie war eine single-center Studie. Der Beobachtungszeitraum war mit 30 Tagen relativ kurz. Größere, randomisierte Studien mit einem längeren *Follow-up* sind notwendig, um die hämodynamischen Ergebnisse, insbesondere in Hinblick auf paravalvuläre Leckagen, im weiteren Verlauf zu evaluieren.

#### 4.4 Schlussfolgerung

Beide Prothesen zeigen gute, vergleichbare hämodynamische Ergebnisse. Das Auftreten eines PVLs ist bei beiden Prothesen gering, eine geringere Inzidenz von PVLs konnte jedoch bei der Medtronic Corevalve Evolut Pro im Vergleich zu ihrem Vorgängermodell der Medtronic CoreValve Evolut R nicht beobachtet werden. Es zeigten sich keine Unterschiede im Hinblick auf vaskuläre Komplikationen oder Blutungskomplikationen.

## 5. Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Überlebenskurve der Patienten mit symptomatischen AS (a), Modifizierte Überlebenskurve der Patienten mit symptomatischen AS (b) (Braunwald et al., 2018) .....	3
Abb. 2: Evolut R (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland GmbH) .....	13
Abb. 3: Prothesenevolution (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland GmbH) .....	14
Abb. 4: Evolut Pro (Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Medtronic Deutschland GmbH) .....	14
Abb. 5: Flussdiagramm: Einschlusskriterien und matching der Patienten.....	17
Abb. 6: Berechnung des AI-Index (Sinning et al., 2012).....	23
Abb. 7: AI-Index nach Schweregraden (Sinning et al., 2012).....	24
Abb. 8: Geschlechterverteilung .....	27
Abb. 9: Altersverteilung (y).....	28
Abb. 10: BMI-Verteilung (kg/m <sup>2</sup> ) .....	28
Abb. 11: Verteilung LogES (%) .....	29
Abb. 12: GFR-Verteilung (ml/min/1.722).....	30
Abb. 13: NT-proBNP-Verteilung (ng/l).....	30
Abb. 14: Verteilung des mittleren Druckgradienten (mmHg).....	31
Abb. 15: Verteilung des maximalen Druckgradienten (mmHg) .....	31
Abb. 16: Verteilung der AÖF (cm <sup>2</sup> ).....	32
Abb. 17: Verteilung der AI-Grade .....	33
Abb. 18: Schweregrade der LVF.....	34
Abb. 19: Grade des DLZC-Score (%).....	35
Abb. 20: Größe des Perimeters (mm).....	36
Abb. 21: Dauer der Prozedurzeit (min).....	37
Abb. 22: Dauer der Fluoroskopiezeit (min).....	38
Abb. 23: Menge des Kontrastmittels (ml).....	38
Abb. 24: Mittlere Implantationstiefe (mm) .....	39
Abb. 25: Verteilung des ARI.....	40
Abb. 26: Mittlerer Druckgradient (mmHg) nach TAVI .....	43
Abb. 27: Maximaler Druckgradient (mmHg) nach TAVI.....	44
Abb. 28: Verteilung der maximalen Geschwindigkeit (m/s) nach TAVI .....	44
Abb. 29: Grad der AI nach TAVI (%) .....	45

## 6.Danksagung:

Eine Dissertation ist ohne die Mithilfe verschiedenster Personen nicht möglich, weshalb ich mich nun bei allen Menschen, die mir tatkräftig zur Seite standen, bedanken möchte. Herr PD. Dr. med. Tobias Zeus und Frau Dr. med. Katharina Hellhammer standen stets für konstruktive Gespräche zur Verfügung und gewährten mir neue Einblicke bezüglich meiner Thematik. Ich blicke mit Freuden auf die vergangene Zeit zurück und kann mit Sicherheit sagen, dass diese Zeit mich als Arzt und Mensch vorangebracht hat. Auch danke ich meiner Familie für die Unterstützung, ohne die das nicht möglich gewesen wäre.

Ihnen gilt mein besonderer Dank.

## Literaturverzeichnis

Abdel-Wahab, Mohamed; Mehilli, Julinda; Frerker, Christian; Neumann, Franz-Josef; Kurz, Thomas; Tölg, Ralph et al. (2014): Comparison of balloon-expandable vs self-expandable valves in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: the CHOICE randomized clinical trial. In: *JAMA* 311 (15), S. 1503–1514. DOI: 10.1001/jama.2014.3316.

Abdel-Wahab, Mohamed; Zahn, Ralf; Horack, Martin; Gerckens, Ulrich; Schuler, Gerhard; Sievert, Horst et al. (2011): Aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation: incidence and early outcome. Results from the German transcatheter aortic valve interventions registry. In: *Heart (British Cardiac Society)* 97 (11), S. 899–906. DOI: 10.1136/hrt.2010.217158.

Athappan, Ganesh; Patvardhan, Eshan; Tuzcu, E. Murat; Svensson, Lars Georg; Lemos, Pedro A.; Fraccaro, Chiara et al. (2013): Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. In: *Journal of the American College of Cardiology* 61 (15), S. 1585–1595. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.047.

Bagur, Rodrigo; Kwok, Chun Shing; Nombela-Franco, Luis; Ludman, Peter F.; Belder, Mark A. de; Sponga, Sandro et al. (2016): Transcatheter Aortic Valve Implantation With or Without Preimplantation Balloon Aortic Valvuloplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American Heart Association* 5 (6). DOI: 10.1161/JAHA.115.003191.

Barbanti, Marco; Binder, Ronald K.; Freeman, Melanie; Wood, David A.; Leipsic, Jonathon; Cheung, Anson et al. (2013): Impact of low-profile sheaths on vascular complications during transfemoral transcatheter aortic valve replacement. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 9 (8), S. 929–935. DOI: 10.4244/EIJV9I8A156.

Bauer, Fabrice; Eltchaninoff, Hélène; Tron, Christophe; Lesault, Pierre-François; Agatiello, Carla; Nercolini, Deborah et al. (2004): Acute improvement in global and regional left ventricular systolic function after percutaneous heart valve implantation in patients with symptomatic aortic stenosis. In: *Circulation* 110 (11), S. 1473–1476. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134961.36773.D6.

Baumgartner, Helmut; Falk, Volkmar; Bax, Jeroen J.; Bonis, Michele de; Hamm, Christian; Holm, Per Johan et al. (2017): 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. In: *European heart journal* 38 (36), S. 2739–2791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx391.

Bessell, J.R., Gower, G., Craddock, D.R., Stubberfield, J. and Maddern, G.J. (1996), THIRTY YEARS EXPERIENCE WITH HEART VALVE SURGERY: ISOLATED AORTIC VALVE REPLACEMENT. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*, 66: 799-805. doi:10.1111/j.1445-2197.1996.tb00753.x

Bijuklic, Kludija; Tuebler, Thilo; Reichenspurner, Hermann; Treede, Hendrik; Wandler, Andreas; Harreld, John H. et al. (2011): Midterm stability and hemodynamic performance of a transfemorally implantable nonmetallic, retrievable, and repositionable aortic valve in patients with severe aortic stenosis. Up to 2-year follow-up of the direct-flow medical valve: a pilot study. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 4 (6), S. 595–601. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.964072.

Braunwald, Eugene (2018): Aortic Stenosis: Then and Now. In: *Circulation* 137 (20), S. 2099–2100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033408.

- Buzzatti, Nicola; Maisano, Francesco; Latib, Azeem; Cioni, Micaela; Taramasso, Maurizio; Mussardo, Marco et al. (2013): Computed tomography-based evaluation of aortic annulus, prosthesis size and impact on early residual aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 43 (1), 43-50; discussion 50-1. DOI: 10.1093/ejcts/ezs155.
- Cahill, T. J.; Chen, M.; Hayashida, K.; Latib, A.; Modine, T.; Piazza, N. et al. (2018): Transcatheter aortic valve implantation: current status and future perspectives. In: *European heart journal* 39 (28), S. 2625–2634. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy244.
- Carroll, John D.; Vemulapalli, Sreekanth; Dai, Dadi; Matsouaka, Roland; Blackstone, Eugene; Edwards, Fred et al. (2017): Procedural Experience for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Relation to Outcomes: The STS/ACC TVT Registry. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (1), S. 29–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.056.
- Catherine M. Otto, M. D.; Mary C. Mickel, M. S.; J. Ward Kennedy, M. D.; Edwin L. Alderman, M. D.; Thomas M. Bashore, M. D.; Peter C. Block, M. D. et al. (1994): Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis.
- Clayton, B.; Morgan-Hughes, G.; Roobottom, C. (2014): Transcatheter aortic valve insertion (TAVI): a review. In: *The British journal of radiology* 87 (1033), S. 20130595. DOI: 10.1259/bjr.20130595.
- Colli, Andrea; D'Amico, Roberto; Kempfert, Joerg; Borger, Michael A.; Mohr, Friedrich W.; Walther, Thomas (2011): Transesophageal echocardiographic scoring for transcatheter aortic valve implantation: impact of aortic cusp calcification on postoperative aortic regurgitation. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 142 (5), S. 1229–1235. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.04.026.
- Cribier, Alain; Eltchaninoff, Helene; Bash, Assaf; Borenstein, Nicolas; Tron, Christophe; Bauer, Fabrice et al. (2002): Percutaneous Transcatheter Implantation of an Aortic Valve Prosthesis for Calcific Aortic Stenosis. In: *Circulation* 106 (24), S. 3006–3008. DOI: 10.1161/01.CIR.0000047200.36165.B8.
- Cribier et al. (1986): Percutaneous transluminal Valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? In: *The Lancet*.
- Czarny, Matthew J.; Resar, Jon R. (2014): Diagnosis and management of valvular aortic stenosis. In: *Clinical Medicine Insights. Cardiology* 8 (Suppl 1), S. 15–24. DOI: 10.4137/CMC.S15716.
- Détaint, Delphine; Lepage, Laurent; Himbert, Dominique; Brochet, Eric; Messika-Zeitoun, David; Lung, Bernard; Vahanian, Alec (2009): Determinants of significant paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve: implantation impact of device and annulus incongruence. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 2 (9), S. 821–827. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.07.003.
- Ding, Wen-Hong; Lam, Yat-Yin; Duncan, Alison; Li, Wei; Lim, Eric; Kaya, Mehmet G. et al. (2009): Predictors of survival after aortic valve replacement in patients with low-flow and high-gradient aortic stenosis. In: *European journal of heart failure* 11 (9), S. 897–902. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp096.
- Ewe, See Hooi; Ajmone Marsan, Nina; Pepi, Mauro; Delgado, Victoria; Tamborini, Gloria; Muratori, Manuela et al. (2010): Impact of left ventricular systolic function on clinical and echocardiographic outcomes following transcatheter aortic valve implantation for severe aortic stenosis. In: *American heart journal* 160 (6), S. 1113–1120. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.003.

- Ewe, See Hooi; Ng, Arnold C. T.; Schuijf, Joanne D.; van der Kley, Frank; Colli, Andrea; Palmen, Meindert et al. (2011): Location and severity of aortic valve calcium and implications for aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. In: *The American journal of cardiology* 108 (10), S. 1470–1477. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.007.
- Forrest, John K.; Mangi, Abeel A.; Popma, Jeffrey J.; Khabbaz, Kamal; Reardon, Michael J.; Kleiman, Neal S. et al. (2018): Early Outcomes With the Evolut PRO Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve With Pericardial Wrap. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 11 (2), S. 160–168. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.10.014.
- Franz Schwarz et al. (1982): The effect of aortic valve replacement on survival.
- Généreux, Philippe; Head, Stuart J.; Hahn, Rebecca; Daneault, Benoit; Kodali, Susheel; Williams, Mathew R. et al. (2013): Paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement: the new Achilles' heel? A comprehensive review of the literature. In: *Journal of the American College of Cardiology* 61 (11), S. 1125–1136. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1039.
- Généreux, Philippe; Head, Stuart J.; van Mieghem, Nicolas M.; Kodali, Susheel; Kirtane, Ajay J.; Xu, Ke et al. (2012): Clinical outcomes after transcatheter aortic valve replacement using valve academic research consortium definitions: a weighted meta-analysis of 3,519 patients from 16 studies. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (25), S. 2317–2326. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.022.
- Gilard, Martine; Eltchaninoff, Helene; Lung, Bernard; Donzeau-Gouge, Patrick; Chevreul, Karine; Fajadet, Jean et al. (2012): Registry of transcatheter aortic-valve implantation in high-risk patients. In: *The New England journal of medicine* 366 (18), S. 1705–1715. DOI: 10.1056/NEJMoa1114705.
- Gotzmann, Michael; Pljakic, Azem; Bojara, Waldemar; Lindstaedt, Michael; Ewers, Aydan; Germing, Alfried; Mügge, Andreas (2011): Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. In: *American heart journal* 162 (2), 238-245.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.05.011.
- Grube, Eberhard; Laborde, Jean C.; Gerckens, Ulrich; Felderhoff, Thomas; Sauren, Barthel; Buellfeld, Lutz et al. (2006): Percutaneous implantation of the CoreValve self-expanding valve prosthesis in high-risk patients with aortic valve disease: the Siegburg first-in-man study. In: *Circulation* 114 (15), S. 1616–1624. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.639450.
- Grube, Eberhard; van Mieghem, Nicolas M.; Bleiziffer, Sabine; Modine, Thomas; Bosmans, Johan; Manoharan, Ganesh et al. (2017): Clinical Outcomes With a Repositionable Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Prosthesis: The International FORWARD Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 70 (7), S. 845–853. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.045.
- Halkos, Michael E.; Chen, Edward P.; Sarin, Eric L.; Kilgo, Patrick; Thourani, Vinod H.; Lattouf, Omar M. et al. (2009): Aortic valve replacement for aortic stenosis in patients with left ventricular dysfunction. In: *The Annals of thoracic surgery* 88 (3), S. 746–751. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.078.
- Hayashida, Kentaro; Lefèvre, Thierry; Chevalier, Bernard; Hovasse, Thomas; Romano, Mauro; Garot, Philippe et al. (2012): Impact of post-procedural aortic regurgitation on mortality after transcatheter aortic valve implantation. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 5 (12), S. 1247–1256. DOI: 10.1016/j.jcin.2012.09.003.

- Hoppe, U. C.; Böhm, M.; Dietz, R.; Hanrath, P.; Kroemer, H. K.; Osterspey, A. et al. (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. In: *Zeitschrift für Kardiologie* 94 (8), S. 488–509. DOI: 10.1007/s00392-005-0268-4.
- Jander, Nikolaus; Minners, Jan; Holme, Ingar; Gerdts, Eva; Boman, Kurt; Brudi, Philippe et al. (2011): Outcome of patients with low-gradient "severe" aortic stenosis and preserved ejection fraction. In: *Circulation* 123 (8), S. 887–895. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983510.
- John, Daniel; Buellfeld, Lutz; Yucel, Seyrani; Mueller, Ralf; Latsios, Georg; Beucher, Harald et al. (2010): Correlation of Device landing zone calcification and acute procedural success in patients undergoing transcatheter aortic valve implantations with the self-expanding CoreValve prosthesis. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 3 (2), S. 233–243. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.015.
- Kalender, Mehmet et al. (2017): Validation of German Aortic Valve Score in a Multi-Surgeon Single Center. In: *Brazilian journal of cardiovascular surgery* 32 (2), S. 77–82. DOI: 10.21470/1678-9741-2016-0029.
- Kappetein, A. Pieter; Head, Stuart J.; Généreux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M.; Blackstone, Eugene H. et al. (2012): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. In: *European heart journal* 33 (19), S. 2403–2418. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs255.
- Kappetein, A. Pieter; Head, Stuart J.; Généreux, Philippe; Piazza, Nicolo; van Mieghem, Nicolas M.; Blackstone, Eugene H. et al. (2013): Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (1), S. 6–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002.
- Kempfert, Jörg; Rastan, Ardawan J.; Beyersdorf, Friedhelm; Schönburg, Markus; Schuler, Gerhard; Sorg, Stefan et al. (2011): Trans-apical aortic valve implantation using a new self-expandable bioprosthesis: initial outcomes. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 40 (5), S. 1114–1119. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.01.078.
- Kodali, Susheel K.; Williams, Mathew R.; Smith, Craig R.; Svensson, Lars G.; Webb, John G.; Makkar, Raj R. et al. (2012): Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. In: *The New England journal of medicine* 366 (18), S. 1686–1695. DOI: 10.1056/NEJMoa1200384.
- Latsios, George; Gerckens, Ulrich; Grube, Eberhard (2010): Transaortic transcatheter aortic valve implantation: a novel approach for the truly "no-access option" patients. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 75 (7), S. 1129–1136. DOI: 10.1002/ccd.22378.
- Ledwoch, Jakob; Franke, Jennifer; Gerckens, Ulrich; Kuck, Karl-Heinz; Linke, Axel; Nickenig, Georg et al. (2013): Incidence and predictors of permanent pacemaker implantation following transcatheter aortic valve implantation: analysis from the German transcatheter aortic valve interventions registry. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 82 (4), E569-77. DOI: 10.1002/ccd.24915.
- Leon, Martin B.; Smith, Craig R.; Mack, Michael; Miller, D. Craig; Moses, Jeffrey W.; Svensson, Lars G. et al. (2010): Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot

- undergo surgery. In: *The New England journal of medicine* 363 (17), S. 1597–1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1008232.
- Leon, Martin B.; Smith, Craig R.; Mack, Michael J.; Makkar, Raj R.; Svensson, Lars G.; Kodali, Susheel K. et al. (2016): Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. In: *The New England journal of medicine* 374 (17), S. 1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1514616.
- Lerakis, Stamatios; Hayek, Salim S.; Douglas, Pamela S. (2013): Paravalvular aortic leak after transcatheter aortic valve replacement: current knowledge. In: *Circulation* 127 (3), S. 397–407. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.142000.
- Lindroos, Magnus; Kupari, Markku; Heikkilä, Juhani; Tilvis, Reijo (1993): Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. In: *Journal of the American College of Cardiology* 21 (5), S. 1220–1225. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90249-Z.
- Loomba, Rohit Seth; Arora, Rohit (2010): Statin therapy and aortic stenosis: a systematic review of the effects of statin therapy on aortic stenosis. In: *American journal of therapeutics* 17 (4), e110-4. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181a2b1a6.
- Marquis-Gravel, Guillaume; Redfors, Björn; Leon, Martin B.; Généreux, Philippe (2016): Medical Treatment of Aortic Stenosis. In: *Circulation* 134 (22), S. 1766–1784. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023997.
- Moat, Neil E.; Ludman, Peter; Belder, Mark A. de; Bridgewater, Ben; Cunningham, Andrew D.; Young, Christopher P. et al. (2011): Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58 (20), S. 2130–2138. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.050.
- Morganti, S.; Brambilla, N.; Petronio, A. S.; Reali, A.; Bedogni, F.; Auricchio, F. (2016): Prediction of patient-specific post-operative outcomes of TAVI procedure: The impact of the positioning strategy on valve performance. In: *Journal of biomechanics* 49 (12), S. 2513–2519. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2015.10.048.
- Nazif, Tamim M.; Dizon, José M.; Hahn, Rebecca T.; Xu, Ke; Babaliaros, Vasilis; Douglas, Pamela S. et al. (2015): Predictors and clinical outcomes of permanent pacemaker implantation after transcatheter aortic valve replacement: the PARTNER (Placement of AoRtic TraNscathetER Valves) trial and registry. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 8 (1 Pt A), S. 60–69. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.07.022.
- Piazza, Nicolo; Grube, Eberhard; Gerckens, Ulrich; den Heijer, Peter; Linke, Axel; Luha, Olev et al. (2008): 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. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 4 (2), S. 242–249. DOI: 10.4244/eijv4i2a43.
- Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S (2001) Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation*. 104. 1927–1932

Pollari, Francesco; Dell'Aquila, Angelo Maria; Söhn, Claudius; Marianowicz, Jill; Wiehofska, Pia; Schwab, Johannes et al. (2019): Risk factors for paravalvular leak after transcatheter aortic valve replacement. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 157 (4), 1406-1415.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.08.085.

Ponikowski, Piotr; Voors, Adriaan A.; Anker, Stefan D.; Bueno, Héctor; Cleland, John G. F.; Coats, Andrew J. S. et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 37 (27), S. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

Popma, Jeffrey J.; Reardon, Michael J.; Khabbaz, Kamal; Harrison, J. Kevin; Hughes, G. Chad; Kodali, Susheel et al. (2017): 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. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 10 (3), S. 268–275. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.08.050.

Rajani, Ronak; Kakad, Mitesh; Khawaja, Muhammed Z.; Lee, Lorraine; James, Rachael; Saha, Mrinal; Hildick-Smith, David (2010): Paravalvular regurgitation one year after transcatheter aortic valve implantation. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 75 (6), S. 868–872. DOI: 10.1002/ccd.22399.

Reardon, Michael J.; van Mieghem, Nicolas M.; Popma, Jeffrey J.; Kleiman, Neal S.; Søndergaard, Lars; Mumtaz, Mubashir et al. (2017): Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. In: *The New England journal of medicine* 376 (14), S. 1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1700456.

S.A.M. Nashef et al. (1999): European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). In: *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 16 (1999) 9-13 DOI: 10.1016/s1010-7940(99)00134-7.

Samim, Mariam; Stella, Pieter R.; Agostoni, Pierfrancesco; Kluin, Jolanda; Ramjankhan, Faiz; Sieswerda, Gertjan et al. (2013): A prospective "oversizing" strategy of the Edwards SAPIEN bioprosthesis: results and impact on aortic regurgitation. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 145 (2), S. 398–405. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.12.067.

Sardar, M. Rizwan; Goldsweig, Andrew M.; Abbott, J. Dawn; Sharaf, Barry L.; Gordon, Paul C.; Ehsan, Afshin; Aronow, Herbert D. (2017): Vascular complications associated with transcatheter aortic valve replacement. In: *Vascular medicine (London, England)* 22 (3), S. 234–244. DOI: 10.1177/1358863X17697832.

Sergie, Ziad; Lefèvre, Thierry; van Belle, Eric; Kakoulides, Socrates; Baber, Usman; Deliarhyris, Efthymios N. et al. (2013): Current periprocedural anticoagulation in transcatheter aortic valve replacement: could bivalirudin be an option? Rationale and design of the BRAVO 2/3 studies. In: *Journal of thrombosis and thrombolysis* 35 (4), S. 483–493. DOI: 10.1007/s11239-013-0890-3.

Sinning, Jan-Malte; Hammerstingl, Christoph; Vasa-Nicotera, Mariuca; Adenauer, Viktoria; Lema Cachiguango, Sisa Josefina; Scheer, Anne-Cathérine et al. (2012): Aortic regurgitation index defines severity of peri-prosthetic regurgitation and predicts outcome in patients after transcatheter aortic valve implantation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (13), S. 1134–1141. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.048.

Sinning, Jan-Malte; Vasa-Nicotera, Mariuca; Chin, Derek; Hammerstingl, Christoph; Ghanem, Alexander; Bence, Johan et al. (2013): Evaluation and management of paravalvular aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (1), S. 11–20. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.088.

Sinning et al. (2012): Direct Flow Medical® Transkatheter-Aortenventilsystem.

Smith, Craig R.; Leon, Martin B.; Mack, Michael J.; Miller, D. Craig; Moses, Jeffrey W.; Svensson, Lars G. et al. (2011): Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. In: *The New England journal of medicine* 364 (23), S. 2187–2198. DOI: 10.1056/NEJMoa1103510.

Stortecky, Stefan; Buellfeld, Lutz; Wenaweser, Peter; Windecker, Stephan (2012): Transcatheter aortic valve implantation: prevention and management of complications. In: *Heart (British Cardiac Society)* 98 Suppl 4, iv52-64. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302403.

Stuart Frank, Allen Johnson, and John Ross, Jr. (1973): Natural history of valvular aortic stenosis'.

Tamburino, Corrado; Capodanno, Davide; Ramondo, Angelo; Petronio, Anna Sonia; Etori, Federica; Santoro, Gennaro et al. (2011): Incidence and predictors of early and late mortality after transcatheter aortic valve implantation in 663 patients with severe aortic stenosis. In: *Circulation* 123 (3), S. 299–308. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.946533.

Tchetche, Didier; van der Boon, Robert M. A.; Dumonteil, Nicolas; Chieffo, Alaide; van Mieghem, Nicolas M.; Farah, Bruno et al. (2012): Adverse impact of bleeding and transfusion on the outcome post-transcatheter aortic valve implantation: insights from the Pooled-Rotterdam-Milano-Toulouse In Collaboration Plus (PRAGMATIC Plus) initiative. In: *American heart journal* 164 (3), S. 402–409. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.07.003.

Tummala, Ramyashree; Banerjee, Kinjal; Sankaramangalam, Kesavan; Mick, Stephanie; Krishnaswamy, Amar; White, Jonathon et al. (2018): Clinical and procedural outcomes with the SAPIEN 3 versus the SAPIEN XT prosthetic valves in transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. In: *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* 92 (3), E149-E158. DOI: 10.1002/ccd.27398.

Unbehaun, Axel; Pasic, Miralem; Dreyse, Stephan; Drews, Thorsten; Kukucka, Marian; Mladenow, Alexander et al. (2012): Transapical aortic valve implantation: incidence and predictors of paravalvular leakage and transvalvular regurgitation in a series of 358 patients. In: *Journal of the American College of Cardiology* 59 (3), S. 211–221. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.10.857.

Ussia, Gian Paolo; Barbanti, Marco; Petronio, Anna Sonia; Tarantini, Giuseppe; Etori, Federica; Colombo, Antonio et al. (2012): Transcatheter aortic valve implantation: 3-year outcomes of self-expanding CoreValve prosthesis. In: *European heart journal* 33 (8), S. 969–976. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs491.

Vahanian, Alec; Alfieri, Ottavio; Andreotti, Felicità; Antunes, Manuel J.; Barón-Esquivias, Gonzalo; Baumgartner, Helmut et al. (2012): Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). In: *European heart journal* 33 (19), S. 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.

van Rosendael, Philippe J.; Delgado, Victoria; Bax, Jeroen J. (2018): Pacemaker implantation rate after transcatheter aortic valve implantation with early and new-generation devices: a systematic review. In: *European heart journal* 39 (21), S. 2003–2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx785.

Walther, Thomas; Hamm, Christian W.; Schuler, Gerhard; Berkowitsch, Alexander; Kötting, Joachim; Mangner, Norman et al. (2015): Perioperative Results and Complications in 15,964 Transcatheter Aortic Valve Replacements: Prospective Data From the GARY Registry. In: *Journal of the American College of Cardiology* 65 (20), S. 2173–2180. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.034.

Webb, John G.; Altwegg, Lukas; Boone, Robert H.; Cheung, Anson; Ye, Jian; Lichtenstein, Samuel et al. (2009): Transcatheter aortic valve implantation: impact on clinical and valve-related outcomes. In: *Circulation* 119 (23), S. 3009–3016. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837807.

WILLIAM D. EDWARDS, MD, HENRY Da TAZELAAR, MD, AND HARTZELL V. SCHAFF, MD: New Observations on the Etiology of Aortic Valve Disease: A Surgical Pathologic Study of 236 Cases From 1990.